

Aspiracija mekonija

Mjertan, Amadea

Master's thesis / Diplomski rad

2014

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:477659>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-06**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine
Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Amadea Mjertan

Aspiracija mekonija

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za pedijatriju, Klinici za pedijatriju KBC-a Rebro i Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof.dr.sc. Borisa FilipovićaGrčića i predan na ocjenu u akademskoj godini 2013/2014.

POPIS KRATICA

MAS - mekonijski aspiracijski sindrom

PPHN – perzistentna plućna hipertenzija novorođenčadi

MPV – mekonijska plodna voda

CT – kompjuterizirana tomografija

MR – magnetska rezonanca

IL – interleukini

TNF- α – faktor tumorske nekroze α

NSAID – nesteroidni protuupalni lijekovi

O₂ – kisik

pO₂ – parcijalni tlak kisika

PaO₂ - parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi

FRC – funkcionalni rezidualni kapacitet

FiO₂ – koncentracija kisika u udahnutom zraku

PaCO₂ – parcijalni tlak ugljičnog dioksida u arterijskoj krvi

CPAP – kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putevima

NO – dušikov (II) oksid

ECMO – izvantjelesna membranska oksigenacija

VEGF – vaskularni endotelni faktor rasta

GK - glukokortikoidi

Sadržaj

1. SAŽETAK	
2. SUMMARY	
3. UVOD	1
4. MEKONIJ	2
4.1. MEKONIJSKA PLODNA VODA.....	2
5. ASFIKSIJA	3
5.1. UZROCI ASFIKSIJE	3
5.2. PATOFIZIOLOGIJA ASFIKSIJE	3
5.2.1. Prenatalna asfiksija.....	3
5.2.2. Postnatalna asfiksija	4
5.3. DIJAGNOZA ASFIKSIJE	5
5.4. NAJVAŽNIJE POSLJEDICE ASFIKSIJE	6
5.4.1. Oštećenje mozga	6
5.4.2. Nekrotični enterokolitis.....	6
6. SINDROM ASPIRACIJE MEKONIJA.....	8
6.1. INTRAUTERINO ISPUŠTANJE MEKONIJA.....	8
6.2. PATOFIZIOLOGIJA MEKONIJSKOG ASPIRACIJSKOG SINDROMA.....	9
6.3. KLINIČKA SLIKA	10
6.4. PREVENCIJA	10
6.5. PROGNOZA	11
7. PERZISTENTNA PLUĆNA HIPERTENZIJA NOVOROĐENČADI.....	12
7.1. NORMALAN PRIJELAZ FETALNOG KRVOTOKA	13
7.2. PROMJENE U PLUĆNOM SUSTAVU	15
7.3. DIJAGNOZA PPHN	15
8. LIJEČENJE MAS-A I PPHN.....	16
8.1. PRIMJENA KISIKA.....	16
8.2. INTUBACIJA I MEHANIČKA VENTILACIJA.....	16
8.3. SEDACIJA	17
8.4. METABOLIČKA ALKALOZA	18
8.5. VAZOAKTIVNI LIJEKOVI	18
8.6. DUŠIKOV (II) OKSID	19

8.7. GLUKOKORTIKOIDI	20
8.8. SURFAKTANT	20
8.9. IZVANTJELESNA MEMBRANSKA OKSIGENACIJA (ECMO)	21
8.10. ANTIBIOTICI.....	21
9. ZAKLJUČAK	22
10. ZAHVALA.....	23
11. LITERATURA.....	24
12. ŽIVOTOPIS	28

1. SAŽETAK

ASPIRACIJA MEKONIJA

Amadea Mjertan

Mekonij je čest nalaz u amnijskoj tekućini, posebno u terminskim i prenesenim trudnoćama. Najvažnija posljedica prisutnosti mekonija u plodnoj vodi (mekonijska plodna voda – MPV) mekonijski je aspiracijski sindrom (MAS) koji se razvija u otprilike 5% slučajeva MPV-a.

MAS je životno ugrožavajuće stanje, unatoč napretku i liječenju mortalitet se i dalje kreće od 5% pa sve do 40% , uz moguće dugoročne posljedice na dišnom i živčanom sustavu. Glavnu ulogu u nastanku aspiracije mekonija ima asfiksija, koja djelovanjem hipoksije dovodi do relaksacije sfinktera, otpuštanja mekonija te aspiracije uzrokovane inspiracijskim pokretima. Upravo zbog toga ključ prevencije MAS-a krije se u prevenciji asfiksije, odnosno kvalitetnoj porođničkoj skrbi.

MAS se odlikuje kompleksnom patofiziologijom. Aspirirani mekonij dovodi do mehaničke opstrukcije zračnih puteva, smanjenja sinteze surfaktanta, upale plućnog tkiva, izostanka preobrazbe fetalnog krvotoka.

Liječenje MAS-a temelji se na davanju kisika, respiracijskoj potpori mehaničkom ventilacijom, primjeni surfaktanta, dušikovog oksida (NO), a u novije vrijeme i na izvantjelesnoj membranskoj oksigenaciji (ECMO) u teškim slučajevima MAS-a. Primjenjuju se i drugi lijekovi te metode koje nisu znanstveno dokazane korisnima ili su u fazi ispitivanja te ostavljaju mogućnost uporabe u budućnosti.

Ključne riječi: asfiksija, mekonijska plodna voda (MPV), mekonijski aspiracijski sindrom (MAS), perzistentna plućna hipertenzija novorođenčadi (PPHN)

2. SUMMARY

MECONIUM ASPIRATION

Amadea Mjertan

Meconium is frequently found in amniotic fluid, especially in full-term and post-term pregnancies. The most significant consequence of meconium-stained amniotic fluid (MSAF) is meconium aspiration syndrome (MAS) which occurs in approximately 5% of cases of MSAF.

MAS is a life-threatening state – in spite of advancements in its treatment, the mortality rate is still between 5 and 40%, and there are risks of long-term damages in the respiratory and nervous systems. The main cause of meconium aspiration is asphyxia, which due to hypoxia leads to a relaxation of the sphincter, release of meconium and aspiration caused by inspiration. Because of this, the key to the prevention of MAS is to prevent asphyxia and to have quality obstetric care.

MAS is characterised by a complex pathophysiology. The aspirated meconium leads to a mechanical obstruction of the airways, a decrease in surfactant synthesis, an inflammation of the lung tissue and the absence of fetal bloodstream transformation.

MAS treatment is based on oxygenating, respiratory support by mechanical ventilation, application of surfactants, nitric oxide (NO), and in recent years also extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in severe cases of MAS. Other drugs and methods that have not been scientifically proven as useful are being used or tested and could be applied in the future.

Keywords: asphyxia, meconium-stained amniotic fluid (MSAF), meconium aspiration syndrome (MAS), persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN)

3. UVOD

Aspiracija mekonija životno je ugrožavajuće stanje koje se pojavljuje većinom u terminske i prenesene novorođenčadi. Sindrom aspiracije mekonija značajan je uzrok novorođenačkog morbiditeta i mortaliteta. U ovom radu definira se ispuštanje mekonija i njegova aspiracija. Poseban naglasak je na asfiksiji kao najčešćem uzroku nastanka aspiracije mekonija. Govori se o njenoj etiologiji, kliničkoj slici i posljedicama, gdje posebno mjesto zauzima sindrom aspiracije mekonija. Navode se i druge posljedice koje se mogu pojaviti udružene i na taj način otežati stanje novorođenčeta s mekonijском aspiracijom.

Rad prikazuje patofiziologiju, kliničku sliku, postavljanje dijagnoze MAS-a, kao i moguće komplikacije te prevenciju i prognozu. Posebna pažnja posvećena je perzistentnoj plućnoj hipertenziji novorođenčadi (PPHN) kao posljedici MAS-a zbog njezine učestalosti, težine stanja i posljedica koje ostavlja na preživjelu novorođenčad. Iz istog se razloga prikazano liječenje odnosi i na MAS i na PPHN. Neke od navedenih metoda liječenja još su u eksperimentalnoj fazi, a navode se zbog razumijevanja kompleksnosti liječenja kao i mogućnosti primjene u budućnosti.

4. MEKONIJ

Mekonij je crnozelen, bezmirisna, žilava masa koja ispunjava crijevo novorođenčeta. Građen je od probavnih sekreta (bilirubin, žučne soli, enzimi, pankreasni sokovi, mukoza), deskvamiranih stanica probavnog sustava i kože fetusa, masnog sadržaja verniksa, lanugo dlačica, krvi, amnijske tekućine. Zelena boja potječe od žučnih pigmenata koji se ne stvaraju u značajnoj količini do sredine trudnoće, a sam mekonij ispunjava crijeva u zadnjem tromjesečju fetalnog života (47).

U pravilu mekonij se počinje izlučivati u prvih 12 sati života, potom četiri do pet puta u sljedeća tri do četiri dana, nakon čega slijede prijelazne stolice koje su zelenkaste, sluzave i vodenastije, a pojavljuju se između četvrtog i sedmog dana života. Zakašnjelom ili nedovoljnom izbacivanju mekonija obvezno treba utvrditi uzrok te isključiti eventualne razloge kao mekonijski ileus, hipotireozu, opstrukciju crijeva, paralitički ileus (24).

4.1. MEKONIJSKA PLODNA VODA

Ispuštanje mekonija u plodnu vodu nastaje kao posljedica hiperperistaltike i relaksacije analnog sfinktera, koji su uzrokovani hipoksijom ili ishemijom crijeva tijekom perinatalne asfiksije. Također se može naći i tijekom normalnih poroda bez prisutne asfiksije (29). MPV je relativno čest nalaz, posebno u terminskim i prenesenim trudnoćama, dok se kod nedonoščadi gotovo i ne pojavljuje, što se povezuje s nezrelošću probavnog sustava i manjka crijevnog polipeptida motilina koji je nužan za poticanje peristaltike (26).

Učestalost MPV-a povećava se trajanjem gestacije tako da u 37. tjednu iznosi 3%, u 40. tjednu 13%, a poslije 42. tjedna gestacije 18%. MPV se smatra znakom fetalne patnje i zahtijeva pažljiv nadzor porođaja, ali ipak postoje slučajevi gdje nema znakova ugroženosti čeda unatoč prisutnosti MPV-a. Najvažnija je posljedica MPV-a mekonijski aspiracijski sindrom koji se razvija u 5% slučajeva MPV-a (47).

5. ASFIKSIJA

Asfiksija se definira kao poremećaj izmjene respiracijskih plinova, bilo u placenti fetusa ili u plućima novorođenčeta, koji rezultira progresivnom hipoksijom i hiperkarbijom (25).

Asfiksija je glavni uzrok MAS-a s obzirom na to da dovodi do ispuštanja mekonija te grčevitih inspirija induciranih hipoksijom, stoga se ključ sprječavanja MAS-a krije u prevenciji asfiksije.

5.1. UZROCI ASFIKSIJE

Uzroci mogu potjecati od majke, posteljice ili samoga fetusa, odnosno novorođenčeta te također mogu biti komplikacije vezane uz sam porod.

Bolesti majke, kao hipertenzija, EPH-gestoza, diabetes mellitus, bolesti srca, anemija te određeni lijekovi, povećavaju rizik nastanka asfiksije.

Placenta previa, abrupcija placente, prolaborana pupkovina kao i komplikacije poroda poput poroda zatkom, produženog porođaja, operativnog dovršenja poroda, uključujući carski rez, također se ubrajaju u rizične čimbenike.

Neki su od fetalnih uzroka intrauterine infekcije, hemoragijski šok, hemolitička bolest, kongenitalne anomalije, depresija fetusa kao posljedica anelgezije i anestezije koju je primila majka tijekom poroda.

Konačno, bolesti i stanja samog fetusa mogu biti uzrokom asfiksije, počevši od hipoplazije ili aplazije pluća, anomalija respiratornog sustava, dijafragmalne hernije, intrauterine pneumonije, ozljeda mozga, depresije centra za disanje lijekovima koje je majka primila tijekom poroda i mnogih drugih (25).

5.2. PATOFIZIOLOGIJA ASFIKSIJE

5.2.1. Prenatalna asfiksija

Pokretač patofiziološkog slijeda asfiksije je hipoksija. Kao odgovor na hipoksiju pojavljuju se prenatalno snažni respiracijski pokreti koji su bitan faktor u nastanku MAS-a. Nakon inicijalnog razdoblja brzih respiracijskih pokreta slijedi prijelazno razdoblje primarne apneje. Neuspostavljanjem adekvatne ventilacije pluća konačno nastupa depresija respiracijskih centara te sekundarna apneja (34).

Hipoksija utječe i na rad srca te se pojavljuje bradikardija zbog porasta aktivnosti parasimpatikusa uzrokovanog aktivacijom arterijskih kemoreceptora (1). Bradikardija se pojavljuje približno u isto vrijeme kada nastupa primarna apneja, dok se krvni tlak održava u granicama normale sve do nastupa sekundarne apneje.

Neadekvatna oksigenacija tkiva uzrokuje vazokonstrikciju u brojnim organima kao što su pluća, crijeva, bubrezi, mišići, koža, u cilju održavanja protoka krvi kroz vitalne organe, ponajprije kroz srce, mozak i nadbubrežne žlijezde, što se naziva centralizacijom krvotoka. Kontinuiranim trajanjem hipoksije taj kompenzacijski mehanizam zataji te dolazi do smanjenja protoka krvi i u tim organima (16).

5.2.2. Postnatalna asfiksija

Asfiktično novorođenče, posljedično centralizaciji krvotoka, izgleda blijedo, odnosno cijanotično, razvijaju se akutno zatajenje bubrega, nekrotizirajući enterokolitis. U plućima ne dolazi do fiziološke vazodilatacije i pada otpora te povećanja protoka krvi, što ima za posljedicu perzistentnu plućnu hipertenziju novorođenčadi (PPHN). Tlak u plućnoj cirkulaciji jednak je ili veći od sistemnog krvnog tlaka zbog čega ne dolazi do zatvaranja foramena ovale i ductusa Botalli te kroz njih postoje desno-lijevi šantovi (1).

Ne dolazi do fiziološke prilagodbe krvotoka izvanmaterničnim uvjetima, zadržava se fetalni obrazac cirkulacije, što dodatno pogoršava hipoksemiju i hiperkarbiju te dovodi do acidoze.

Visok tlak u plućnim krvnim žilama uz postojanje desno-lijevih šantova opterećuje srce, posebno desnu stranu te dovodi do kompromitiranja srčane funkcije, dilatacije desne klijetke, trikuspidalne insuficijencije te mogućeg zatajenja srca, što uz depresiju respiracijskih centara zatvara začarani patofiziološki krug hipoksije (1).

Zbog hipoksije stanice prelaze na anaerobnu glikolizu koja dovodi do masivne proizvodnje laktata, a njihova akumulacija uzrokuje nastanak metaboličke acidoze. Ona se pridružuje respiracijskoj acidozi uzrokovanoj hiperkarbijom te nastaje složeni poremećaj acidobazne ravnoteže koji dodatno pojačava razorni učinak hipoksije na tkiva (1).

Acidoza reducira kontaktilnost miokarda te dodatno oslabljuje srčanu funkciju, smanjuje glomerularnu filtraciju te vodi u oliguriju. Dovodi i do smanjenog lučenja kateholamina što rezultira sistemnom hipotenzijom te do usporenog protoka krvi kroz kapilare. Te cirkulacijske promjene dovode do hipotermije asfiktičnog novorođenčeta (38).

U nekim slučajevima usporen protok krvi te promjene endotela u malim krvnim žilama rezultiraju adhezijom trombocita i aktivacijom koagulacijske kaskade, što dovodi do

potrošnje koagulacijskih faktora i njihova značajnog smanjenja u plazmi te posljedično nastanka hemoragijske diateze, što čini kliničku sliku diseminirane intravaskularne koagulacije (38).

5.3.DIJAGNOZA ASFIKSIIJE

Dijagnozu asfiksije nije jednostavno postaviti. Ne postoji jedinstveni pokazatelj na temelju kojeg se može postaviti dijagnoza, već kombinacija više simptoma, laboratorijskih nalaza i promjena funkcije. To ujedno i otežava pravodobno dijagnosticiranje, ono u pravilu nastupi kad se asfiksija već razvila. Postoje pokazatelji koji ukazuju na asfiksiju već tijekom poroda, poput promjene kardiotokografske krivulje, a koji mogu ukazati na hipoksiju ploda. Taj podatak ipak nije specifičan, ali može indicirati potrebu za fetalnom pH-metrijom. Tim postupkom uzima se kapilarna krv iz vodeće česti i određuju se pH i krvni plinovi. Također ni taj nalaz sam za sebe ne omogućuje dijagnozu asfiksije. Nalaz MPV-a kao i ultrazvučni nalaz znakova fetalne patnje (smanjene kretnje ploda, smanjen tonus mišića, intrauterini pokreti disanja i drugi) mogu govoriti u prilog asfiksiji. Nakon rođenja asfiktčno novorođenče u pravilu pokazuje znakove depresije središnjeg živčanog sustava, poremećaje prilagodbe disanja i cirkulacije (25).

Dijagnoza se postavlja nakon rođenja na temelju kriterija koje je donijela Američka pedijatrijska akademija, od kojih svi moraju biti zadovoljeni:

1. duboka acidemija (pH manji od 7) u arterijskoj umblikalnoj krvi
2. Apgar zbroj od 0 do 3 poslije 5. minute
3. neurološki simptomi u prvim satima života
4. znakovi višestrukog zatajenja organa prvih dana poslije rođenja.

5.4. NAJVAŽNIJE POSLJEDICE ASFIKSIIJE

5.4.1. Oštećenje mozga

Perinatalno oštećenje mozga može nastupiti kao posljedica asfiksije, posljedično hipoksiji mozga. Ta oštećenja očituju se kao edem mozga, odnosno hipoksično-ishemična encefalopatija ili kao intrakranijalno krvarenje. Od krvarenja najčešće se pojavljuje subarahnoidalno, uglavnom kod hipoksične nedonoščadi. U toj skupini također se javlja i periventrikularno intracerebralno krvarenje, koje ima najlošiju prognozu, a može nastati i intraventrikularno krvarenje koje je obično udruženo s periventrikularnim.

Simptomi hipoksično-ishemične encefalopatije, odnosno edema mozga i intrakranijalnog krvarenja istovjetni su i ne omogućavaju njihovo razlučivanje. Mogu se razviti neposredno nakon poroda, nastavljeni na asfiksiju, ili s vremenskom odgodom, čak do nekoliko dana.

Klinička slika sastoji se od općih cerebralnih simptoma, žarišnih simptoma koji ovise o tome koja je regija mozga zahvaćena oštećenjem, ali imaju malu lokalizacijsku vrijednost u perinatalnom periodu, a sastoji se i od poremećaja disanja, cirkulacije i termoregulacije, poremećaja tonusa, konvulzija i njihovih ekvivalenata. U diferenciranju tipa oštećenja pomažu pregled cerebrospinalnog likvora, koji može potvrditi intrakranijalno krvarenje, potom ultrazvučni pregled, CT i MR. Velik broj djece koja prežive akutnu fazu ostaje s trajnim posljedicama kao što su cerebralna paraliza, epilepsija i zaostajanje u mentalnom razvoju (27).

5.4.2. Nekrotični enterokolitis

Kao što je već navedeno, jedna od posljedica asfiksije može biti i nekrotizirajući enterokolitis koji pokreće ishemija crijeva u toku centralizacije krvotoka tijekom patofiziološkog slijeda asfiksije. To je teško, životno ugrožavajuće stanje koje najčešće pogađa nedonoščad. Najčešće su zahvaćeni ileum i proksimalni kolon. Oštećenje sluznice crijeva dovodi do prodora bakterija u stijenku, one proizvode plinove što dovodi do tipične promjene koja se može i radiološki prepoznati – pneumatoze. Oštećenje stijenke progredira i dalje, sve do nastanka nekroze, uslijed koje može doći do perforacije crijeva. To dovodi do razvoja peritonitisa koji životno ugrožava novorođenče.

Klinički se očituje slikom paralitičkog ileusa: distenzijom abdomena, zastojem želučanog i crijevnog sadržaja, povraćanjem. Opće stanje je loše, razvija se slika sepse. Za dijagnozu je ključan rentgenski nalaz na kojem se nalaze znakovi pneumatoze i aerolikvidni nivoi tipični za ileus ili znakovi perforacije ako se razvila (srp zraka ispod ošita). Prognoza ovisi o ranom prepoznavanju bolesti, ali nije povoljna, sa smrtnosti 20% – 40%.

Terapija se temelji na prekidu hranjenja na usta, parenteralnoj prehrani, intravenskoj nadoknadi vode i elektrolita, davanju antibiotika prema hemokulturi te kirurškom zahvatu kojim se resecira nekrotični, odnosno perforirani segment crijeva. Kod preživjele djece česta je komplikacija stenoza na mjestu anastomoziranih segmenata (28).

6. SINDROM ASPIRACIJE MEKONIJA

Najvažnija je posljedica MPV-a razvoj MAS-a. To je glavni razlog respiracijskog morbiditeta i mortaliteta terminske i prenesene novorođenčadi. Incidencija MAS-a u razvijenim zemljama iznosi oko 1 do 2 na 1000 živorođenih, u zemljama u razvoju taj broj može biti značajno veći (8). Neka pitanja, poput onoga zašto se MAS razvija kod neke novorođenčadi s MPV-om, a kod druge, većine, ne, još su uvijek neodgovorena. Također nije poznato ni zašto je klinička slika MAS-a toliko raznolika. Tijekom godina smanjili su se prevalencija i mortalitet MAS-a kod novorođenčadi s MPV-om, ponajviše zbog napretka zdravstvene i porodničke skrbi, ali MAS je i dalje prijetnja mnogoj novorođenčadi diljem svijeta, s letalitetom od 5% pa čak do 40 % (46).

6.1. INTRAUTERINO ISPUŠTANJE MEKONIJA

Postoje tri teorije o mehanizmu otpuštanja mekonija (47):

1. normalna zrelost gastrointestinalnog trakta rezultira pasažom mekonija
2. fetalni distress
3. smanjeni klirens ispuštenog mekonija

Prva teorija navodi da se crijevni sadržaj može naći u amnijskoj tekućini već u drugom trimestru trudnoće, ali da je blijede boje u tom razdoblju (35). Zbog toga se prisutstvo zelene obojenosti amnijske tekućine u drugom trimestru ne treba smatrati dokazom pasaže mekonija. Krvarenja nastala nakon amniocenteze mogu uzrokovati tu zelenu obojenost. Mekonijska pasaža tipično se događa u terminskim i prenesenim trudnoćama gdje je nalaz MPV-a veoma čest, čak do 30% u prenesenim trudnoćama (32).

Druga teorija navodi ulogu nekog patološkog procesa u pokretanju pasaže mekonija, poput stresa zbog hipoksije ili infekcije. Prisutnost MPV-a smatra se zbog toga znakom moguće fetalne patnje, ali prediktivna vrijednost MPV-a za fetalni distress i acidozu slaba je i kontroverzna (37).

Treća teorija polazi od toga da je tijekom hipoksije smanjeno gutanje amnijske tekućine, što smanjuje klirens otpuštenog mekonija i ima za posljedicu njegovo nakupljanje. Također se navode i nedefinirani poremećaji posteljice koji imaju za posljedicu smanjenje klirensa mekonija (32).

6.2. PATOFIZIOLOGIJA MEKONIJSKOG ASPIRACIJSKOG SINDROMA

Patofiziologija MAS-a je multifaktorska i složena.

Aspirirani mekonij može djelomično ili potpuno zatvoriti male dišne puteve. Djelomična opstrukcija dovodi do ventilnog mehanizma te zrak ulazi u pluća, ali ne može biti izdahnut, što dovodi do „zarobljavanja zraka“ i hiperinflacije pluća. Posljedično se može razviti i pneumotoraks, koji se pojavljuje u 20% - 50% slučajeva (29). Nasuprot tome, potpuna opstrukcija malih dišnih puteva dovodi do apsorbiranja zraka te razvoja atelektaza (26).

Opstrukcijom većih dišnih puteva mekonij uzrokuje toksično oštećenje plućnog tkiva, inaktivaciju surfaktanta i pneumonitis. Neposredne promjene reaktivnosti plućnih krvnih žila koje nastupaju dovode do razvoja PPHN-a i produžene hipoksije. MAS dovodi do inaktiviranja surfaktanta djelujući toksično na pneumocite tipa II, smanjujući njegovu koncentraciju, uzrokujući funkcionalnu deficijenciju, uklanjajući ga s alveolarne površine, smanjujući razine proteinskih komponenti surfaktanta (47). Fetalni pankreasni enzimi prisutni u mekoniju mogli bi imati važnu ulogu u patofiziologiji MAS-a putem digestije plućnog tkiva (13).

Mekonij može inducirati nastanak kemijskog pneumonitisa. Naime, mekonij djeluje proinflamatorno i potiče proizvodnju upalnih citokina i kemokina, poput IL-1, IL-6, TNF- α , IL-8. Te tvari djeluju kemotaktično na upalne stanice, prije svega neutrofile i makrofage, koji se mogu naći u alveolama, većim dišnim putevima i plućnom tkivu novorođenčadi s MAS-om. Neki autori navode da i sam mekonij sadrži proupalne tvari. Posljedica djelovanja proinflamatornih tvari je nastanak kemijskog pneumonitisa, oštećenja plućnog tkiva, ali i nastanak pneumonija bakterijskog podrijetla. Upalni odgovor može se proširiti i sustavno te dovesti do višeorganskog zatajenja (15).

Kliničko prepoznavanje pneumonije nije uvijek jednostavno, prije svega jer nije lako procijeniti da li je pogoršanje stanja posljedica osnovne respiratorne bolesti ili nastanka pneumonije. U početku dominiraju opći znakovi teže infekcije, koji uključuju poremećaje termoregulacije, promjene ponašanja u smislu letargije ili razdražljivosti, otežano hranjenje, bljedilo, cijanozu. Razvojem kliničke slike dominantni postaju respiratorni simptomi, prije svega dispneja, ali kao što je rečeno, poteškoće može stvarati prepoznavanje ovog tijeka bolesti od pogoršanja MAS-a. Rentgen je također nespecifičan (26).

Mekonijski pneumonitis i pneumoniju bitno je prepoznati jer neliječeni dovode do značajne smrtnosti novorođenčadi s MAS-om.

6.3. KLINIČKA SLIKA

MAS se klinički definira kao respiratorna disfunkcija u novorođenčeta koje je rođeno s MPV-om i pokazuje simptome koji se ne daju drugačije objasniti. MPV se utvrđuje vizualno, zelenom bojom tekućine, a ne postoji test koji bi definitivno potvrdio prisustvo mekonija u amnijskoj tekućini ili histološkom preparatu. Respiratorna disfunkcija pojavljuje se u različitim oblicima, od blage tahipneje do životno ugrožavajućeg respiratornog zatajenja, a dodatni faktori poput pneumonije i PPHN također određuju oblik i težinu respiratornih simptoma (32). Na kliničku sliku može utjecati i vrijeme aspiracije, tj. je li se ona dogodila prije ili za vrijeme porođaja. Mnogi teški slučajevi MAS-a povezuju se s intrauterinom aspiracijom, ali je ta veza još uvijek kontroverzna (14).

Tipičan su radiološki nalaz prenapuhanost pluća i difuzni, grubi infiltrati. Rengentska snimka ne korelira s težinom kliničke slike. Novorođenčad s teškom kliničkom slikom može imati minimalne promjene na rentgenskoj snimci, i obrnuto. To sugerira da klinička slika manje ovisi o opstrukciji mekonijem i oštećenjima parenhima, a više o drugim aspektima MAS-a, kao prisutnošću i težinom plućne hipertenzije (14).

6.4. PREVENCIJA

MAS je ozbiljan i životno ugrožavajući sindrom zbog čega su se razvile mnoge preventivne mjere, koje se uglavnom odnose na sprječavanje mekonijske aspiracije prije poroda jer najteži slučajevi MAS-a nastaju pri prvim intrauterinim udisajima i aspiraciji uzrokovanoj hipoksijom i acidozom (30).

Glavne preventivne mjere dugi niz godina bile su orofaringealna i nazofaringealna sukcija prije rođenja ramena te intubacija i trahealna sukcija neposredno nakon rođenja koja se provodila svoj novorođenčadi s prisutnim MPV-om. Poslije 2000. godine više kontroliranih kliničkih pokusa pokazalo je da sukcija gornjih dišnih puteva prije poroda ramena ne smanjuje ni incidenciju ni težinu MAS-a. Danas više nije preporučena (39).

U preporukama Američke akademije pedijatara iz 1992. godine navodila se laringelana intubacija i sukcija za novorođenčad s MPV-om koja imaju velik rizik za razvoj MAS-a. Kasnije se pokazalo da se tim postupkom nije smanjila incidencija MAS-a.

Trenutno se preporuča laringealna intubacija i sukcija samo za deprimiranu novorođenčad (40). Danas se preventivne mjere odnose prije svega na kvalitetnu opstetričku skrb. Među metodama prevencije spominje se prevencija prenešenih trudnoća. Neke od metoda indukcije

porođaja, poput uporabe prostaglandina i amniotomije, mogu povećati rizik MPV-a (10). Amnijska infuzija nema jasan učinak na prevenciju MPV (44). Postupci poput lavaže želuca radi uklanjanja progutanog mekonija, lavaže bronha i fizikalne terapije prsnog koša također se provode, ali bez znanstvenog uporišta (40).

Incidencija i mortalitet MAS-a su značajno opali, što se pripisuje poboljšanju opstetričke skrbi, ali i postnatalne resuscitacije novorođenčadi izložene MPV-u (5).

6.5. PROGNOZA

MAS može imati ozbiljne dugoročne posljedice na respiratornom i ostalim sustavima, koje nisu još u potpunosti jasne. Djeca koja su preživjela teški MAS imaju veću prevalenciju asmatskih simptoma i bronhalne hiperreaktivnosti nego djeca iz opće populacije. Točan razlog i klinički značaj te činjenice nije još određen, ali se smatra da upala igra bitnu ulogu u nastanku hiperreaktivnosti bronha te da bi se te posljedice mogle ublažiti uporabom glukokortikoida tijekom neonatalnog razdoblja (32). Također je povećana učestalost wheezinga i razne respiratorne patologije (41).

Životna prognoza, kao i dugoročna prognoza preživjele djece, najviše ovise o posljedicama mekonijske aspiracije i njihov težini te o eventualnim udruženim stanjima koja mogu nastati uslijed asfiksije, a navedena su u prijašnjem tekstu.

7. PERZISTENTNA PLUĆNA HIPERTENZIJA NOVOROĐENČADI

Najčešća komplikacija mekonijske aspiracije je nastanak perzistentne plućne hipertenzije novorođenčadi. PPHN, nekad nazivana „sindrom trajnog fetalnog obrasca cirkulacije“, stanje je obilježeno izostankom prilagodbe plućnog krvotoka na izvanmaternične uvjete života. On ne prelazi iz fetalnog tipa, koji je obilježen velikim otporom i malim protokom, u postnatalni tip plućnog krvotoka koji karakterizira nizak otpor i veliki protok. Budući da je to najopasnija i najučestalija komplikacija MAS-a, zaslužuje posebnu pažnju.

MAS je najčešći pojedinačni uzrok nastanka PPHN (21). Nastaje kao posljedica funkcionalne vazokonstrikcije kao odgovor na hipoksemiju i acidozu. Primjeri bolesti koje dovode do toga stanja su, osim MAS-a, asfiksija, pneumonija, sepsa, hiposurfaktoza, hipoventilacija. Prognoza PPHN-a nastale tim mehanizmom je dobra, budući da je pojava reverzibilna. U Mardešićevom udžbeniku, navode se još 3 skupine uzroka PPHN (26).

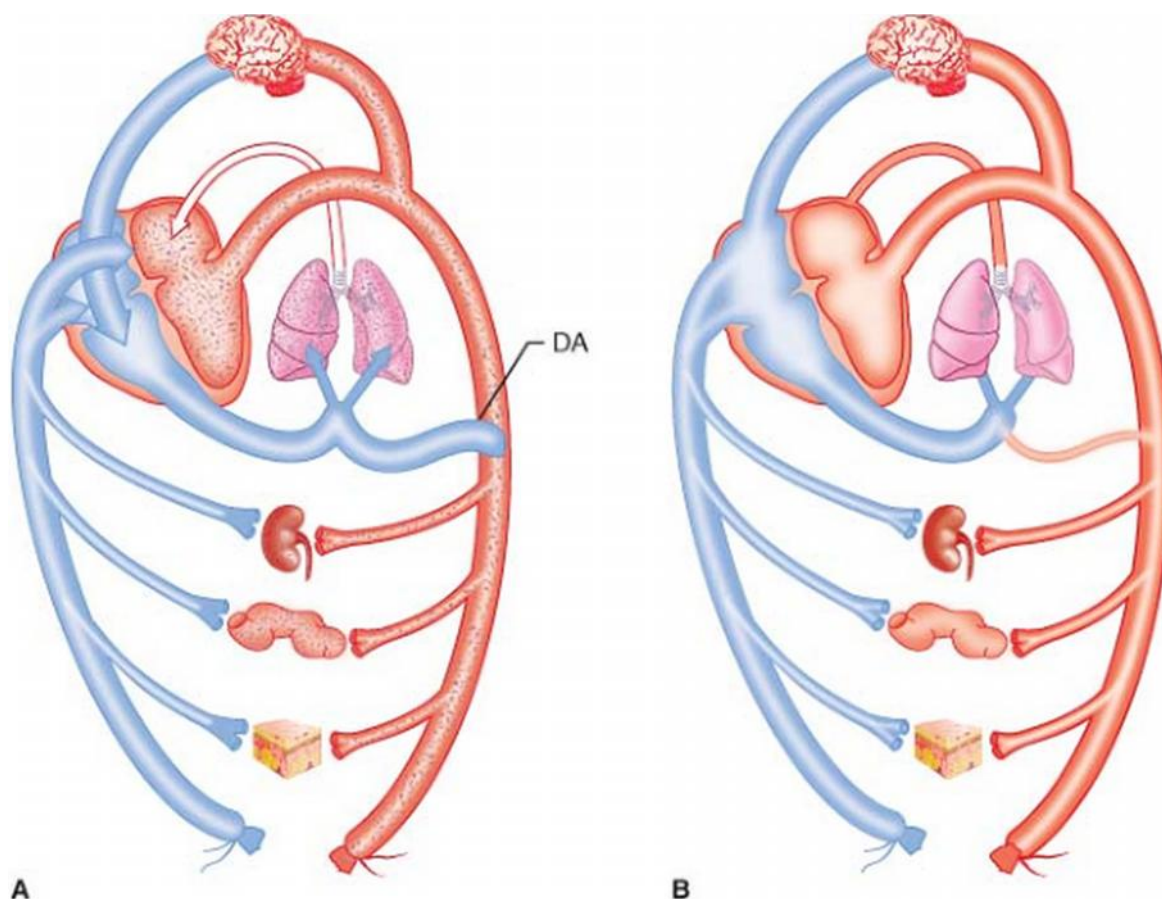
Druga skupina PPHN-a nastaje kao reakcija na kroničnu hipoksiju, kao u slučaju insuficijencije posteljice, zatim posljedično povećanom protoku krvi kroz pluća in utero zbog prijevremenog zatvaranja duktusa arteriosusa (uzimanje NSAID-a, aspirina) ili zbog povišenog tlaka u plućnim venama koji može nastati u sklopu strukturnih anomalija srca. Sva navedena stanja dovode do hipertrofije mišićnog sloja plućne arterije i njenih ograna, što uzrokuje trajno suženje lumena. Posljedično, ovaj tip PPHN-a je ireverzibilan s lošom prognozom.

PPHN može nastati u sklopu patoloških procesa koji dovode do potiskivanja pluća i hipoplazije alveola i krvnih žila, poput kongenitalne dijafragmalne hernije. To čini treću skupinu uzroka, koja je također obilježena ireverzibilnošću i lošom prognozom.

Posljednja, četvrta skupina, pojavljuje se zbog funkcionalnog poremećaja protoka krvi kroz pluća, nastalog zbog povećane viskoznosti krvi, kao kod policitemije. PPHN nastala zbog ovog uzroka ima u pravilu dobru prognozu. Preduvjet razumijevanja patogeneze PPHN-a je poznavanje fiziološke prilagodbe novorođenčeta na izvanmaternične uvjete života.

7.1. NORMALAN PRIJELAZ FETALNOG KRVOTOKA

U fetalnom razdoblju plućni i sistemni krvotok nalaze se u paralelnom spoju. Većina srčanog minutnog volumena odlazi u sistemnu cirkulaciju, a manje od 10% prolazi plućnom cirkulacijom, preko tri glava šanta, koji čine placenta, foramen ovale i ductus arteriosus, kao što je prikazano na slici 1A.



Slika 1: A) fetalna cirkulacija; B) cirkulacija zdravog novorođenčeta
(preuzeto iz Barash, PG. et al. Clinical Anesthesia, 7.izdanje)

Oksigenirana krv preko placente dolazi u ductus venosus, preko njega u donju šuplju venu i završava u desnom atriju. Iz njega većina krvi prolazi kroz foramen ovale do lijevog atrija i dolazi u sistemni krvotok. Taj smjer protoka krvi kroz foramen ovale osigurava nizak tlak u lijevom u odnosu na desni atrij. Na taj način većina krvi obilazi desni ventrikul i pluća. Samo malen dio krvi prelazi iz desnog atrija u desni ventrikul i do plućne arterije, a ta krv najvećim dijelom preko ductusa arteriosusa dolazi u descendntnu aortu, dakle u sistemnu cirkulaciju, a samo manjim dijelom prolazi plućnim krvnim žilama. Tako malen protok krvi kroz pluća posljedica je velikog plućnog vaskularnog otpora u fetalnoj cirkulaciji, koji je prvenstveno uzrokovan kolapsom alveola i posljedičnom kompresijom pripadajućih kapilara, niskim PO_2 i pH.

Nakon rođenja dolazi do brze eliminacije i zatvaranja šantova koji su imali bitnu ulogu u fetalnoj cirkulaciji. Presijecanjem pupkovine nestaje placentalni šant, ductus venosus se zatvara, a lijevi ventrikul pumpa krv u sistemnu cirkulaciju u kojoj raste tlak.

Istovremeno se događaju dramatične promjene u plućnoj cirkulaciji. Početak disanja i ekspanzija pluća dovode do širenja alveola koje se pune zrakom što smanjuje kompresiju na plućne kapilare i dovodi do smanjenja vaskularnog otpora te do povećanja protoka. Krv se oksigenira i raste PaO_2 , što također dovodi do pada otpora protoku krvi uslijed vazodilatacije. Da bi se otpor smanjio na normalne razine potrebno je oko tri do četiri dana.

U prvim satima života započinje zatvaranje foramena ovale. Povećan dotok krvi iz pluća u lijevi atrij dovodi do porasta tlaka u njemu, koji ubrzo nadvlada tlak u desnom atriju i uzrokuje funkcionalno zatvaranje otvora među njima. Bitno je napomenuti da se foramen ovale može ponovno otvoriti, u bilo kojem stanju koje dovodi do porasta tlaka desnog atrija, poput porasta otpora u plućnoj cirkulaciji zbog hipoksije, hiposurfaktoze, preopterećenja tekućinom i drugih. Definitivno, anatomske zatvaranje u pravilu se događa tijekom prve godine života.

Ductus arteriosus (Botalli) počinje se zatvarati u prvom danu života, a obično biva funkcionalno zatvoren drugog dana života. U fetalnom razdoblju, otvorenim ga održavaju prije svega hipoksemija i visoka razina prostaglandina E_2 . Kod donošenog novorođenčeta najvažniju ulogu u zatvaranju ima PaO_2 . Kad razina O_2 u arterijskoj krvi koja prolazi duktusom prijeđe granicu od približno 50 mmHg, dolazi do konstrikcije glatkih mišićnih stanica i duktus se zatvara. Kod nedonoščeta duktus slabije reagira na razinu O_2 , iako je muskulatura dobro razvijena.

Miokard novorođenčeta također pokazuje razlike u građi u odnosu na starije dijete i odrasle. Miociti su slabije organizirani, manje efikasni, slabije je razvijen sarkoplazmatski retikulum što posljedično uzrokuje slabiju kontraktilnost. Miokard ne može proizvesti toliku silu kao u kasnijoj dobi i stoga je funkcionalna rezerva manja. To znači da će takav miokard slabo tolerirati porast sistemnog tlaka jer će teško proizvoditi silu potrebnu da ga nadvlada. Nakon rođenja dolazi do drastičnih promjena, porasta broja i veličine miocita, posljedično i do porasta kontraktilnosti. Promjene su izraženije u lijevom ventrikulu zbog porasta sistemnog tlaka i pada plućnog vaskularnog otpora.

Miokard novorođenčeta sadržava veće zalihe glikogena i veću sposobnost anaerobne glikolize nego miokard odrasle osobe te iz tih razloga bolje podnosi hipoksiju. Slabija je razvijenost baroreceptora, a budući da oni imaju važnu ulogu u nastanku refleksne tahikardije, smanjena je mogućnost kompenzacije hipotenzije (2).

7.2. PROMJENE U PLUĆNOM SUSTAVU

U zadnjem trimestru trudnoće dolazi do brzog razvoja pluća, raste broj alveola i povećava se stupanj zrelosti plućnog tkiva. Plućni sustav je do 24., odnosno 26. tjedna gestacije nedovoljno zreo da bi osigurao adekvatnu izmjenu plinova i odgovarajuću oksigenaciju krvi. Sazrijevanje pluća ne prestaje rođenjem, alveole i zračni putevi rastu i nakon rođenja, a porast broja alveola odvija se do osme godine života.

U fetalnom razdoblju alveole su kolabirane i ispunjene tekućinom. U toku 5 – 10 minuta nakon rođenja one se ispunjavaju zrakom, a da bi se to postiglo potrebno je da se u toraksu početno generira negativni tlak, a dio tekućine bude istisnut već prolaskom kroz porođajni kanal posljedično kompresijama na prsni koš novorođenčeta. Pri inicijalnim udasima događa se otvaranje kolabiranih alveola, ekspanzija pluća, a već tijekom prvih 15 – 20 minuta života uspostavlja se FRC i stabilizira se razina plinova u krvi što dovodi do stabilizacije plućnog i cirkulacijskog sustava. U slučaju da inicijalni udasi ne nastupe te se promjene ne događaju i ne dolazi do uspostave funkcije navedenih sustava.

U normalnoj fiziologiji pluća bitnu ulogu ima surfaktant, lipoprotein kojeg proizvode alveolarne stanice tipa 2 i koji oblaže alveole. Normalno se proizvodi od 28. tjedna gestacije, a uloga mu je smanjivanje površinske napetosti. Omogućava širenje alveola u inspiriju, a sprječava kolaps u ekspiriju i tako održava FRC. Njegova smanjena produkcija dovodi do kolapsa alveola, povećanog rada pri disanju, pri čemu za svaki udah novorođenče mora uložiti napor kao pri prvim udasima, dispneje, hipoksije i mogućeg respiratornog zatajenja (2).

7.3. DIJAGNOZA PPHN

Novorođenče s PPHN-om najčešće se prezentira u prvim satima života kao cijanotično, tahipnoično, dispnoično, primjećuju se stenjanje, širenje nosnica, retrakcije prsnog koša. Zvuk disanja može biti umanjen ili odsutan (22). Svakom cijanotičnom novorođenčetu treba uzeti i obzir PPHN kao uzrok. Postojanje razlike između arterijske oksigenacije mjerene preduktalno i postduktalno, ako je ta razlika veća od 10%, ukazuje na postojanje desno-lijevog šanta kroz ductus arteriosus i PPHN kao vjerojatni uzrok. Rentgenski nalaz može biti normalan ili pokazivati nespecifične promjene, poput difuznih zasjenjenja, blijedih, ispranih pluća ili zračnog bronhograma (22). Kod svake sumnje na PPHN nužno je diferencijalno dijagnostički prije svega isključiti srčanu grešku, potom prirodene bolesti pluća te sepse.

8. LIJEČENJE MAS-A I PPHN

8.1. PRIMJENA KISIKA

Budući da je hipoksija glavni vazokonstriktorski mehanizam koji dovodi do razvoja PPHN-a, primjena kisika u terapiji nameće se kao logičan izbor. Cilj terapije je postići primjerenu razinu saturacije koja iznosi između 90-95% te parcijalni tlak kisika između 6.7 i 12 kPa (50-90 mmHg) (40). Pokušavalo se postići plućnu vazodilataciju pomoću hiperoksije, ali kada se dosegne zadovoljavajuća saturacija sistemske krvi, daljnja povišenja parcijalnog tlaka kisika u dišnim putevima nisu pokazala učinak na plućni vaskularni otpor (21). Visoke koncentracije kisika trebaju se izbjegavati zbog mogućnosti nastanka oštećenja plućnog tkiva uzrokovanog toksičnim djelovanjem povišenih koncentracija i slobodnim radikalima kisika.

8.2. INTUBACIJA I MEHANIČKA VENTILACIJA

Potreba za intubacijom i mehaničkom ventilacijom ukazuje se kada hipoksemija perzistira unatoč primjeni kisika, odnosno kada koncentracije kisika (FiO_2) za održavanje normalne saturacije prelaze 70% te kada su respiratorna acidoza ($\text{paCO}_2 > 8$ ili $\text{pH} < 7.25$) i apneja dio kliničke slike (40).

Mehanička ventilacija osigurava adekvatnu ventilaciju i oksigenaciju. Tijekom niza godina se pomoću hiperventilacije i posljedične alkaloze uz hipokapniju pokušavalo smanjiti plućni vaskularni otpor i učestalost PPHN. Iako inducirana alkalozna može uistinu povoljno djelovati na smanjenje plućnog vaskularnog otpora, negativne strane te indukcije, poput negativnog djelovanja na srčanu funkciju, sistemne tlakove i perfuziju mozga, dovele su do promjene toga koncepta i danas je cilj održati vrijednosti paCO_2 normalnim, između 5.3 i 6.7 kPa (21).

Različiti su pristupi primjene respiratorne potpore ovisno o ustanovi u kojoj se liječenje odvija. Primjenjuju se prije svega konvencionalna mehanička ventilacija (IMV) i sinkronizirana mehanička ventilacija (SIMV). Ako postoji opstrukcija dišnih puteva mekonijem, koristi se produljen inspirij (0.5-0.7s) i frekvencija udisaja od 30 ili više. Kada su dišni putevi slobodni od mekonija, koristi se kraće vrijeme inspirija (40).

Visokofrekventna mehanička ventilacija (HFV), iako se često koristi za novorođenčad s MAS-om i teškim respiratornim zatajenjem, nije se pokazala uspješnijom od IMV i SIMV te se ne preporučava u rutinskoj primjeni (40).

Nema dokaza da primjena CPAP donosi prednosti u liječenju MAS-a, a povezuje se i s povećanim rizikom nastanka pneumotoraksa.

Pri svakom liječenju novorođenčadi, mehaničku ventilaciju treba provoditi uz manje tlakove i produljeno vrijeme ekspirija zbog navedene opasnosti pojave prodora zraka izvan dišnih puteva (emfizem, pneumotoraks, pneumomediastinum, pneumoperikard). Prodor zraka javlja se u 1-2% sve novorođenčadi, a praćeno je simptomima u 0.05%.

Novorođenčad s MAS-om su posebno ugrožena skupina. Kod te skupine na pneumotoraks se mora posumnjati pri svakom naglom pogoršanju funkcije disanja koje se ne da poboljšati povećanjem ventilacije. Javlja se pad frekvencije disanja, pad tlaka, pad srčane frekvencije i pad pO₂. Za postavljenje dijagnoze ključan je rentgenski nalaz. Bitno je obratiti pažnju na znakove tenzijskog pneumotoraksa, koji je životno ugrožavajuće stanje jer dovodi do progresivne kompresije plućnog tkiva, potiskivanja medijastinuma na zdravu stranu i ometanja krvotoka. Unatoč hitnoj drenaži pleuralne šupljine koja je indicirana, praćen je vrlo visokim letalitetom (26).

8.3. SEDACIJA

Ovaj postupak često se primjenjuje u liječenju MAS-a, posebno ako je udružen s teškim oblikom PPHN-a i padom oksigenacije. Iako klinička istraživanja nisu dokazala jasne prednosti ove terapije, uglavnom se primjenjuje s ciljem olakšavanja intubacije i mehaničke ventilacije (40).

Primjena narkotičke analgezije kao pomoćne terapije temelji se na pretpostavci kako je jedan od uzroka povišenog plućnog vaskularnog otpora i aktiviranje α -adrenergičkih receptora. Najčešće se upotrebljava fentanil, koji djeluje analgetički i smanjuje adrenergičku aktivnost. Rjeđe se upotrebljavaju neuromuskularni blokatori. Kao što je navedeno, nije dokazan izravni povoljan učinak, a postoje i negativne posljedice, prije svega hipotenzija i generalizirani edemi, a duža primjena može dovesti smanjenja plućne funkcije (17).

8.4. METABOLIČKA ALKALOZA

Infuzija bikarbonata također se često koristi, s ciljem induciranja metaboličke acidoze i liječenja PPHN-a. Nema studija koja dokazuju učinkovitost te terapije, a pojedine studije čak pokazuju da je u centrima u kojima se više koristila infuzija bikarbonata povećala učestalost ekstrakorporalne membranske oksigenacije (42). Bikarbonati dovode do stvaranja CO₂ te iako kratkoročno mogu pomoći ispravljanjem acidoze, dugoročno mogu dovesti do neželjenih posljedica na plućnu funkciju, povećati plućni vaskularni otpor i dovesti do nastanka plućnog edema (20). Induciranje alkaloze infuzijom bikarbonata, također kao i hiperventilacijom, trebalo bi se izbjegavati (17).

8.5. VAZOAKTIVNI LIJEKOVI

Istraživači su godinama pokušavali pronaći selektivne plućne vazodilatatore, većinom neuspješno. Glavni problem primjene vazodilatatora je što djeluju i sistemski te dovode to pada sistemnog tlaka, posljedično pogoršavaju ventilacijsko-perfuzijski omjer te mogu pogoršati hipoksemiju. Otkrićem NO koji zbog inhalacijske primjene djeluje selektivno, potreba primjene drugih vazodilatatora pala je u drugi plan.

Prostaciklini i drugi prostanoidi pokušavali su se primijeniti intravenski zbog svoga vazodilatacijskog djelovanja, ali upravo zbog navedene sistemne hipotenzije uspjesi terapije nisu zadovoljavajući. Postoji mogućnost primjene i inhalacijskim putem čime bi se trebalo osigurati selektivno djelovanje, ali je potrebno provesti daljnje studije da bi se to dokazalo (21).

Također se spominje i primjena antagonista receptora endotelina, bosentana, koji djeluje također vazodilatatorski. Neke studije sugestiraju povoljan učinak, ali su nužna daljna istraživanja (33).

Magnezij intravenski i tolazolin inhalacijski pokazuju vazodilatatorsko djelovanje i spominju se kao moguća terapija za PPHN, ali nema kontroliranih kliničkih pokusa koji bi nedvojbeno utvrdili efikasnost primjene.

Jedan od vazodilatatora koji najviše obećava, adenozin primijenjen u infuziji, pokazuje selektivnije djelovanje na plućne krvne žile zahvaljujući svojoj farmakokinetici jer se metabolizira prije nego dosegne značajnije koncentracije u sistemnom krvotoku. Preliminarni rezultati su obećavali, ali nakon dokazane djelotvornosti primjene NO daljna istraživanja nisu provedena (21).

Istražuje se primjena inhibitora fosfodiesteraze 5, enzima koji metabolizira cGMP. Njegovom inhibicijom produžilo bi se djelovanje vazodilatacije postignute s NO. Najistraživaniji agens iz ove skupine je sildenafil, ali potrebna su također daljne studije da bi se dokazao učinak (21).

Od vazoaktivnih lijekova najčešće se spominju dopamin, norepinefrin, epinefrin i dobutamin, koji djeluju kao agonisti adrenergičkih receptora. Ako u asfiktičnog novorođenčeta s PPHN-om postoji i sistemna hipotenzija te disfunkcija miokarda, najprimjerenijom bila ni primjena epinefrina. Ako su funkcija miokarda i tlakovi normalni, povoljniji se pokazao dobutamin. U velikim dozama dobutamin može dovesti do značajnog porasta plućnog vaskularnog otpora i pada sistemnog tlaka. Ovi zaključci izvedeni su većinom na temelju istraživanja na životinjama i kao takvi ne mogu se primijeniti sa sigurnošću na ljudima. Potencijalnu korist mogla bi imati i primjena lijekova u kombinacijama, ali rezultati nisu predvidljivi i svakako bi se trebalo istražiti utjecaj na perfuziju mozga (3).

8.6. DUŠIKOV (II) OKSID

Dušikov (II) oksid često se primjenjuje u liječenju PPHN-a. Dokazano poboljšava oksigenaciju u terminske novorođenčadi s respiratornim zatajenjem praćenim hipoksemijom, bez obzira je li dokazana PPHN ili ne. Doze već od 5 ppm značajno smanjuju učestalost smrtnog ishoda te potrebu za primjenom ECMO za 35% u usporedbi s kontrolnim skupinama, iako su Konduri i suradnici u svom istraživanju opovrgli ove rezultate (18). Nije nađeno da povećava učestalost kronične plućne bolesti niti neurorazvojnih oštećenja (6).

NO je snažan vazodilatator koji nastaje djelovanjem NO sintetaze. Jedna od njegovih mnogobrojnih uloga je i u prijelazu na postnatalni obrazac plućnog krvotoka, djelujući sinergistički sa sustavom prostaglandina. Također sudjeluje uz VEGF u razvoju plućnih krvnih žila (9).

Primijenjen inhalacijski, difundira iz alveola u glatke mišićne stanice plućnih arterija te djeluje vazodilacijski. Difundira u dobro ventilirane segmente te poboljšava njihovu prokrvljenost odnosno, poboljšava ventilacijsko- perfuzijski odnos. Dio NO koji dospije difuzijom u lumen plućne arterije deaktivira se vezanjem za hemoglobin te se na taj način osigurava selektivno djelovanje na plućnu cirkulaciju. Iz navedenog proizlazi i da ne uzrokuje sistemnu hipotenziju, što ga čini nadmoćnijim u odnosu na intravenske dilatatore.

Oksigenacija se poboljšava već u roku od 15 do 20 minuta i to u 70% novorođenčadi s PPHN-om, a najbolji odgovor se pokazao pri idiopatskom obliku PPHN-a (7). Koristi se inhalacijskim putem, u dozama od 5 do 20 ppm, obično se počinje s 20 ppm s postupnim

smanjivanjem doze kako liječenje napreduje. Odgovor sve novorođenčadi na primjenu NO nije isti te se kod one s MAS-om očekuju u prosjeku slabiji rezultati (11).

8.7. GLUKOKORTIKOIDI

Terapijski potencijal protuupalnih lijekova, među njima i glukokortikoida, u liječenju MAS-a još uvijek se ispituje. Unatoč porastu broja studija o uporabi GK-a u eksperimentalnim modelima i novorođenčadi s MAS-om, njihova primjena još uvijek nije opće prihvaćena u protokolima liječenja MAS-a.

Glavni su problem uporabe GK-a nuspojave. Zbog velikog broja i visokog rizika od nastanka nuspojava, općenito se preporučuje lokalna primjena, ali neovisno o načinu primjene, postoji rizik resorpcije u cirkulaciju i sistemnih nuspojava (36). Dugotrajna primjena može uzrokovati neželjene posljedice na psihomotorni razvoj i somatski rast liječene novorođenčadi (45). Kao najuspješniji u liječenju MAS-a pokazali su se deksametazon i budesonid. Prva uspješna primjena deksametazona u liječenju MAS-a bila je 1990. godine (43). Kritičnom točka uspješnosti terapije pokazuje se vrijeme primjene, bolji rezultati postigli su se ranom administracijom prije nego se razvije upalni tkivni odgovor na aspirirani mekonij (32).

Najviše obećavaju kombinacije GK-a s drugim lijekovima u terapiji poput surfaktanta, derivatima metilksantina poput teofilina, antioksidansima poput N-acetilcisteina, beta2-agonistima poput terbutalina. Intratrahealno primjenjen budesonid u kombinaciji s aminofilinom poboljšao je plućnu funkciju bolje nego aminofilin sam (4). Da bi se našli u rutinskoj uporabi potrebno je istražiti doziranje, vrijeme i način primjene te odabir odgovarajućeg preparata obzirom na njihova individualna svojstva i moguće dugoročne neželjene posljedice (32).

8.8. SURFAKTANT

Primjena surfaktanta u terapiji MAS-a temelji se na činjenici da mekonij interferira sa surfaktantom da više razina, smanjujući njegovu koncentraciju, uklanjajući ga s površine alveola te direktnim toksičnim djelovanjem na pneumocite tipa 2 (40). Surfactant se može primijeniti u bolusu te kao lavaža dilutiranog surfaktanta. Lavaža se nametnula kao alternativna metoda primjene surfaktanta koja bi mogla promijeniti prirodni tijek bolesti, poboljšavajući uklanjanje mekonija iz dišnih puteva i uspostavljajući funkciju surfaktanta (12).

Mnoge studije navele su pozitivan učinak primjene surfaktanta, poput smanjene potrebe za ECMO, smanjenog vremena hospitalizacije i mortaliteta (23), dok su druge opovrgnule taj efekt (31).

Primjena surfaktanta u bolusu ne preporuča se u rutinskoj primjeni već u odabranim slučajevima s dominirajućom parenhimskom bolesti i teškim respiratornim zatajenjem (40).

Primjena lavaže obećava, ali još uvijek postoje brige oko sigurnosti tog načina primjene, prije svega je li novorođenče s MAS-om u stanju tolerirati proceduru ili ne, zatim hoće li primjenom lavaže doći do preopterećenja pluća volumenom i pogoršanja hipoksemije. Primjene manjih volumena smatraju se sigurnijima, dok kod potrebe za primjenom većih volumena treba ocijeniti rizike koji možda nadvladavaju potencijalnu korist terapije. Zabilježena je pojava tranzitorne hipoksemije, hipotenzije i bradikardije koje su uglavnom prolazile spontano, rjeđe uz potrebnu intervenciju (12).

Zaključno, potrebno je provesti brojna istraživanja te usporediti učinke i neželjene pojave primjene surfaktanta u bolusu i putem lavaže.

8.9. IZVANTJELESNA MEMBRANSKA OKSIGENACIJA (ECMO)

U novorođenčadi s PPHN koji ne reagira na primjenu NO ili drugu terapiju, ECMO se pokazao spasonosnom terapijom. Obzirom na razvijanje novih oblika liječenja, ECMO se upotrebljava samo u oko 5% novorođenčadi s PPHN-om, a većina njih ima kongenitalnu dijafragmalnu herniju u podlozi nastanka PPHN-a.

To je invazivna metoda koja zahtijeva uvođenje katetera u jugularnu venu (vensko-venska prenosnica) ili u desnu karotidnu arteriju i jugularnu venu (vensko-arterijska prenosnica). Oba oblika pokazala su se uspješnima kod novorođenčadi s MAS-om. Zbog svoje invazivnosti, ne primjenjuje se kod novorođenčadi prije navršenih 34 tjedna gestacije (19).

8.10. ANTIBIOTICI

Prisutstvo mekonija povećava mogućnost pronalaska pozitivne kulture amnijske tekućine. Budući da je jedna od komplikacija aspiracije mekonija i pneumonija, antibiotici se često daju novorođenčadi s prisutnom MPV-om. Profilaktička primjena antibiotika svoj novorođenčadi s MAS-om nije opravdana, ali većina će ih primiti tijekom prvih dana života, prije nego se dijagnoza pneumonije sa sigurnošću isključi (40).

9. ZAKLJUČAK

Zbog brojnih posljedica aspiracija mekonija je stanje koje prije svega treba biti prevenirano kvalitetnom porodničkom skrbi i ranim prepoznavanjem opasnosti. Unatoč smanjenom mortalitetu i morbiditetu, potrebno je istražiti nove mogućnosti liječenja i postupaka u slučaju aspiracije mekonija.

Liječenje treba usmjeriti uporabi što manje invazivnih postupaka i sa što manje nuspojava te trajnih posljedica. Još se uvijek temelji na primjeni kisika i mehaničke ventilacije s ciljem poboljšanja oksigenacije. Uporaba inhaliranog NO, surfaktanta i ECMO u novije vrijeme ipak je poboljšala prognozu novorođenčadi s MAS-om.

10. ZAHVALA

Zahvaljujem mentoru, prof.dr.sc. Borisu Filipoviću-Grčiću na pomoći i pristupačnosti prilikom izrade ovog rada.

11. LITERATURA

- 1) Alonso-Spilsbury M, Mota-Rojas D et al (2005) Perinatal asphyxia pathophysiology in pig and human: A review. *Animal Reproduction Science* 90:1-30.
- 2) Barash, Paul G i suradnici (2013) *Clinical Anesthesia*, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins VII ed. str. 444-464.
- 3) Barrington KJ, Finner NN, Chan WK (1995) A blind, randomized comparison of the circulatory effects of dopamine and epinephrine infusion in the newborn piglet during normoxia and hypoxia. *Crit Care Med* 23:740-748.
- 4) Basu S, Kumar A, Bhatia BD, Satya K, Singh TB (2007) Role of steroids on the clinical course and outcome of meconium aspiration syndrome-a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr* 53:331-337.
- 5) Carsha DS, Tyebkhan JM, Pelowski et al. (1999) Prevention of meconium aspiration syndrome: an update and the Baylor experience. *Baylor Univ Med Cent* 22(2):128-131.
- 6) Clark RH, Huckaby JL, Kueser TJ, Walker MW, Southgate WM, Perez JA (2003) Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension: 1-year follow up. *J Perinatol* 23:300-3.
- 7) Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, et al. (2000) Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 342:469-74.
- 8) Dargaville PA, Copnell B (2006) The epidemiology of meconium aspiration syndrome: incidence, risk factors, therapies, and outcome. *Pediatrics* 117:1712-1721.
- 9) Gien J, Sedorf GJ, Balasubramaniam V, et al. (2007) Intrauterine pulmonary hypertension impairs angiogenesis in vitro: role of vascular endothelial growth factor nitric oxide signaling. *Am J Resp Crit Care Med* 176(11):1146-53.
- 10) Hofmeyr GJ (2009) What (not) to do before delivery? Prevention of fetal meconium release and its consequences. *Early Hum Develop* 85:611-615.
- 11) Hwang SJ, Hyang Lee K, Hwang JH, Won Choi C, Won Shim J et al. (2004) Factors affecting the Response to Inhaled Nitric Oxide Therapy in Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn infants. *Yonsei Med J* 45(1):49-55.
- 12) Hyun JC, Seokyung H, Joongyub L et al. (2011) Surfactant Lavage Therapy for Meconium Aspiration Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neonatology* 101:183-191.
- 13) Ivanov VA, Gewolb IH, Uhal BD (2010) A new look at the pathogenesis of the meconium aspiration syndrome: a role of fetal pancreatic proteolytic enzymes in

- epithelial cell detachment. *Pediatr Res* 68:221-224.
- 14) Kaapa PO (2008) Meconium Aspiration Syndrome (MAS)- Where do we go? Research perspectives. *Early Hum Dev* 85:627-629.
 - 15) Kaapa PO, Soukha H (2008) Phospholipase A2 in meconium-induced lung injury. *J Perinat* 28:120-122.
 - 16) Kattwinkel J, Sort J (2000) Neonatal Resuscitation Textbook, fourth ed. American Academy of Pediatrics, USA, pp.1-6.
 - 17) Konduri GG, Kim OU (2009) Advances in the Diagnosis and Management of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Pediatr Clin North Am* 56:579-600.
 - 18) Konduri GG, Solimano A, Sokol GM, Singer J, Ehrenkranz RA, Singhal N (2004) A randomized trial of early versus standard inhaled nitric oxide therapy in term and near-term newborn infants with hypoxic respiratory failure. *Pediatrics* 113:559-64.
 - 19) Kugelman A, Gangitano E, Taschuk R, Garza R, Riskin A, McEvoy C, Durand M (2005) Extracorporeal membrane oxygenation in infants with meconium aspiration syndrome: a decade of experience with venovenous ECMO. *Journal of Pediatric Surgery* 40:1082-1089.
 - 20) Laffey JG, Engelberts D, Kavanaugh BP (2000) Injurious effects of hypocapnic alkalosis in the isolated lung. *Am J Respir Crit Care Med* 162:399-405.
 - 21) Lapointe A, Barrington KJ (2010) Pulmonary Hypertension and the Asphyxiated Newborn. *J Pediatr* 158(2): 19-23.
 - 22) Liu J, Shi Y, Dong JY, Zheng T et al. (2010) Clinical characteristics, diagnosis and management of respiratory distress syndrome in full-term neonates. *Chin Med J* 123(19):2640-2644.
 - 23) Lotze A, Mitchell BR, Bulas DI, Zola EM, Shalwitz RA, Gunkel JH (1998) Multicenter study of surfactant use in the treatment of meconium aspiration syndrome. *J Pediatr* 132:40-7.
 - 24) Mardešić D i suradnici (2003) *Pedijatrija*, Zagreb: Školska knjiga VI ed. str. 304-308.
 - 25) Mardešić D i suradnici (2003) *Pedijatrija*, Zagreb: Školska knjiga VI ed. str. 323-327.
 - 26) Mardešić D i suradnici (2003) *Pedijatrija*, Zagreb: Školska knjiga VI ed. str. 334-340.
 - 27) Mardešić D i suradnici (2003) *Pedijatrija*, Zagreb: Školska knjiga VI ed. str. 342-348.
 - 28) Mardešić D i suradnici (2003) *Pedijatrija*, Zagreb: Školska knjiga VI ed. str. 383-384.
 - 29) Millian JA, Feigin RD, DeAngelis C, Jones MD (2006) *Oski's Pediatrics*, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins IV ed.

- 30) Martin GI, Vidyasagar D et al. (2008) Proceedings of the First International Conference for Meconium Aspiration Syndrome and Meconium Induced lung injury. *J Perinatol* 28(3):S1-S135.
- 31) Maturana A, Torres JR, Astudillo PLH et al. (2005) Meconium aspiration syndrome. *Pediatr Res* 57:921.
- 32) Mokra D, Mokry J (2011) Glucocorticoids in the treatment of neonatal meconium aspiration syndrome. *Eur J Pediatr* 170: 1495-1505.
- 33) Nakwan N, Choksuchat D, Saksawad R, Thammachote P (2009) Successful treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn with bosentan. *Acta Paediatrica* 98:1684-1685.
- 34) Provis VN, Moynihan M (1999) Neonatal resuscitation in the isolated setting. *Aust. J. R. Health* 7:115-120.
- 35) Ramon CL, Martinez RO (2004) In utero defecation between weeks 14-22 of gestation: stools are whitish. *Ultrasound Obstet Gynecol* 23:94-95.
- 36) Rizzo MC, Sole D (2006) Inhaled corticosteroids in the treatment of respiratory allergy: safety vs. efficacy. *J Pediatr (Rio J)* 82:198-205.
- 37) Schaffer L, Burkhard T, Zimmermann R, Kurmanavicius J (2005) Nuchal cords in term and postterm deliveries-do we need to know? *Obstet Gynecol* 106:23-28.
- 38) Seri I, Evans J (2001) Controversies in the diagnosis and management of hypotension in the newborn infant. *Curr. Opin. Pediatr.* 13:116-123.
- 39) The International Liaison Committee on Resuscitation consensus on science with treatment recommendations for pediatric and neonatal patients: neonatal resuscitation (2006) *Pediatrics* 117:e978-e988.
- 40) Vain NE, Szyld EG, Prudent LM, Aguilar AM (2009) What (not) to do at and after delivery? Prevention and management of meconium aspiration syndrome. *Early Human Development* 85: 621-626.
- 41) Vazquez Nava F, Salas Ramirez E, Sanchez Nuncio HR, Saldivar Gonzalez AH, Beltran Saldana J et al. (2006) Meconium aspiration syndrome, parental atopy and asthma symptoms in children under two years old. *Rev Alerg Mex* 53:130-135.
- 42) Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, Bauer CR, Korones SB, Stevenson DK (2000) Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn in Era Before Nitric Oxide: Practice Variation and Outcomes. *Pediatrics* 105:14-20.
- 43) Wu JM, Yeh TF, Wang JN, Lin YH, Hsieh WS, Lin CH (1999) the role of pulmonary inflammation in the development of pulmonary hypertension in newborn with

meconium aspiraton syndrome. *Pediatr Pulmonol* 18:205-208.

- 44) Xu H, Hofmeyr J, Roy C, Fraser W (2007) Intrapartum amnioinfusion for meconium-stained amniotic fluid: a systematic review of randomised controlled trials. *BJOG* 353:383-390.
- 45) Yeh TF, Lin YJ, Huang CC, Chen YJ et al. (1998) Early dexamethasone therapy in preterm infants: a follow-up study. *Pediatrics* 101:E7.
- 46) Yoder BA, Kirsch EA, Barth WH, Gordon MC (2002) Changing obstetric practices associated with decreasing incidence of meconium aspiration syndrome. *Obstet Gynecol* 99:731-739.
- 47) Yurdakok M (2011) Meconium aspiration syndrome: do we know? *Turk J Pediatr* 53:121-129.

12. ŽIVOTOPIS

Rođena sam u 13.6.1989. u Požegi. Osnovnu školu završila sam u Pleternici. Pohađala sam Prirodoslovno-matematičku gimnaziju u Požegi, a Medicinski fakultet upisala sam 2008.godine. Aktivno govorim engleski i slovački jezik, a učila sam i njemački jezik kojim se služim pasivno.