

medicinski razgledi

Med Razgl | Letnik 52 | Supplement 2

Novakovi dnevi

Strani 1–121

3 ▸ Uvodnik – Živa Novak Antolič

11 ▸ Prezgodnji porod – definicije, epidemiologija, statistika – Nataša Tul, Ivan Verdenik, Irena Štucin Gantar

21 ▸ Napovedovanje prezgodnjega poroda – Nataša Tul

29 ▸ Odkrivanje razvojnih nepravilnosti maternice – Helena Ban Frangež, Tomaž Tomaževič

35 ▸ Doživljanje grozečega in dejanskega prezgodnjega poroda – Vislava Globevnik Velikonja

43 ▸ Nožnični obroček za preprečevanje prezgodnjega poroda pri enoplodnih nosečnostih s povečanim tveganjem za prezgodnji porod – Nataša Vrhkar, Mateja Lasič, Nataša Tul

45 ▸ Tokoliza – Miha Lučovnik, Mirjam Druškovič, Gorazd Kavšek

53 ▸ Progesteron za preprečevanje prezgodnjega poroda – Miha Lučovnik

61 ▸ Pridobljena hemofilija po porodu – Samo Zver

65 ▸ Pozna poporodna krvavitev – Gorazd Kavšek

67 ▸ Drugi izzivi za Nacionalni perinatalni informacijski sistem – Jelka Zupan

71 ▸ Prenova slovenskega Nacionalnega perinatalnega informacijskega sistema 2012/2013 – Miha Lučovnik, Tanja Blejec

75 ▸ Pozni prezgodnji porod v Sloveniji – Janez Babnik, Tanja Premru Sršen

87 ▸ Primerjava izidov poznega prezgodnjega in terminskega poroda pri otrocih, zavrtih v rasti – Faris Mujezinović

89 ▸ Vpliv poroda z elektivnim carskim rezom na neonatalno respiratorno obolevnost med 34. in 39. tednom nosečnosti v Sloveniji – Tanja Premru Sršen, Ivan Verdenik, Janez Babnik

97 ▸ Vpliv maturacijskega zdravljenja s kortikosteroidi pred elektivnim carskim rezom na neonatalno respiratorno obolevnost med 34. in 39. tednom nosečnosti – protokol raziskave – Marijana Vidmar Šimic, Barbara Šajina Stritar, Janez Babnik, Mirjam Druškovič, Tanja Černe, Tanja Premru Sršen

103 ▸ Primer poznega prezgodnjega poroda pri bolnici z avtosomno dominantno policistično boleznijo ledvic in pobuda za ustreznejše vodenje nosečnosti – Ivan Žebeljan

107 ▸ Nagrajenci Združenja za perinatalno medicino za leto 2013

117 ▸ Problemi reproduktivnosti pri Ciganih v Prekmurju – Hedvika Škraban

Ljubljana, maj 2013

Medicinski razgledi 2013
Letnik 52
Supplement 2
Maj 2013

14. Novakovi dnevi
Zbornik prispevkov

Organizatorji
SZD Združenje za perinatalno medicino
KO za perinatologijo, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana
Klinika za ginekologijo in perinatologijo, UKC Maribor

Glavna urednica
Živa Novak Antolič

Uredništvo
Sara Mugerli, Alenka Biteznik, Anja Kovač, Grega Kragelj

Vsebino prispevkov je potrdil Strokovni svet Združenja za perinatalno medicino Slovenije.

Glavni urednik
Črt Zavrnik

Odgovorna urednica
Saša Ilovar

Tehnični uredniki
Jan Jamšek, Anja Kovač, Sara Mugerli

Uredniški odbor
Alenka Biteznik, Ana Dovč, Jernej Drobež, Grega Kragelj, Sandra Mlakar, Miha Oražem, Tomaž Rus, Saša Štupar, Špela Tevžič, Bogdan Vidmar, Dinko Zavrl, Sonja Žarković, Jan Žmuc, Danaja Žolger

Lektorji
Matej Klemen, Mateja Hočevar Gregorič

Lektor za angleški jezik
Lara Vidmar

Naslov uredništva
Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana
Tel., faks: (01) 52 42 356
http://www.medrazgl.si
E-pošta: info@medrazgl.si

POR: 02014-0050652588

To revijo indeksirajo in/ali abstrahirajo
Biological Abstracts
Biomedicina Slovenica
Bowker International
Chemical Abstract
Nutritional Abstracts

Prelom
SYNCOMP d. o. o.

Tisk
Tiskarna Pleško d. o. o., Rožna dolina cesta IV / 32–34, 1000 Ljubljana

Fotografija na naslovnici
Andraž Cerar

Copyright © Medicinski razgledi 2013
Vse pravice pridržane. Razmnoževanje ali razširjanje posameznih delov ali celote te publikacije s katerim koli sredstvom brez pisnega privoljenja založbe je prepovedano.

medicinski razgledi

Med Razgl | Letnik 52 | Supplement 2

medicinski razgledi
Korytkova 2 . 1000 Ljubljana

ARHIV S

Novakovi dnevi

Strani 1–121

3 ▸ Uvodnik – Živa Novak

11 ▸ Prezgodnji porod – definicije, epidemiologija, statistika – Nataša Tul, Ivan Verdenik, Irena Štucin Gantar

21 ▸ Napovedovanje prezgodnjega poroda – Nataša Tul

29 ▸ Odkrivanje razvojnih nepravilnosti maternice – Helena Ban Frangež, Tomaž Tomažević

35 ▸ Doživljanje grozečega in dejanskega prezgodnjega poroda – Vislava Globevnik Velikonja

43 ▸ Nožnični obroček za preprečevanje prezgodnjega poroda pri enoplodnih nosečnostih s povečanim tveganjem za prezgodnji porod – Nataša Vrhkar, Mateja Lasič, Nataša Tul

45 ▸ Tokoliza – Miha Lučovnik, Mirjam Druškovič, Gorazd Kavšek

53 ▸ Progesteron za preprečevanje prezgodnjega poroda – Miha Lučovnik

61 ▸ Pridobljena hemofilija po porodu – Samo Zver

65 ▸ Pozna poporodna krvavitev – Gorazd Kavšek

67 ▸ Drugi izzivi za Nacionalni perinatalni informacijski sistem – Jelka Zupan

71 ▸ Prenova slovenskega Nacionalnega perinatalnega informacijskega sistema 2012/2013 – Miha Lučovnik, Tanja Blejec

75 ▸ Pozni prezgodnji porod v Sloveniji – Janez Babnik, Tanja Premru Sršen

87 ▸ Primerjava izidov poznega prezgodnjega in terminskega poroda pri otrocih, zavrtih v rasti – Faris Mujezinović

89 ▸ Vpliv poroda z elektivnim carskim rezom na neonatalno respiratorno obolevnost med 34. in 39. tednom nosečnosti v Sloveniji – Tanja Premru Sršen, Ivan Verdenik, Janez Babnik

97 ▸ Vpliv maturacijskega zdravljenja s kortikosteroidi pred elektivnim carskim rezom na neonatalno respiratorno obolevnost med 34. in 39. tednom nosečnosti – protokol raziskave – Marijana Vidmar Šimic, Barbara Šajina Stritar, Janez Babnik, Mirjam Druškovič, Tanja Černe, Tanja Premru Sršen

103 ▸ Primer poznega prezgodnjega poroda pri bolnici z avtosomno dominantno policistično boleznijo ledvic in pobuda za ustreznejše vodenje nosečnosti – Ivan Žebeljan

107 ▸ Nagrajenci Združenja za perinatalno medicino za leto 2013:

109 ▸ Prof. dr. Metka Derganc, dr. med. – Miha Lučovnik

110 ▸ Mladen Kolonič, dr. med., specialist anesteziologije z reanimatologijo, konzultant – Slavenka Beljanski Rogan

112 ▸ Zdenka Guzej, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva – Boštjan Lovšin

114 ▸ Zlatka Marzidovšek, babica, diplomirana medicinska sestra – Irena Maguša, Anita Prelec

117 ▸ Problemi reproduktivnosti pri Ciganih v Prekmurju – Hedvika Škraban

Ljubljana, maj 2013

Dosedanja srečanja

I	**Arterijska hipertenzija v nosečnosti.** Kranjska Gora 1995 apr 20.–21.
II	**Problemi ultrazvoka v perinatologiji.** Nova Gorica 1996 apr 11.–13.
III	**Kardiotokografija in druge metode za nadzor plodovega stanja v nosečnosti in med porodom.** Portorož 1997 apr 17.–19.
IV	**Desetletnica Porodnišnice Ljubljana.** Ljubljana 1997 dec 20.
V	**Indukcija in pospeševanje poroda.** Laško 1998 nov 13.–14.
VI	**Plodova rast.** Otočec 1999 jun 4.–5.
VII / 1	**Učinkovitost predporodnega varstva v Sloveniji.** Moravske toplice 2000 jun 1.–3.
VIII / 2	**Prezgodnji porod in nedonošenček.** Maribor 2001 maj 31.–jun 2.
IX	Srebrni jubilej perinatalne medicine v Sloveniji
X / 3	**Klinično upravljanje strokovnosti v perinatologiji.** Bled 2002 maj 30.–jun 1.
XI / 4	**Perinatološko – revmatološki simpozij.** Olimje maj 2003.
XII / 5	**Bakterijske okužbe v perinatologiji.** Laško 2004 maj 14.–15.
XIII / 6	**Nevrološke bolezni in nosečnost.** Portorož 2005 maj 27.–28.
XIV / 7	**Medenična vstava / večplodna nosečnost.** Otočec 2006 maj 19.–20.
XV / 8	**Poporodno obdobje (mati in otrok).** Nova Gorica 2007 maj 25.–26.
XVI / 9	**Sladkorna bolezen – nosečnost in novorojenček. Gastroenterološke bolezni – nosečnost in novorojenček. Hematološke bolezni – nosečnost in novorojenček.** Velenje 2008 maj 23.–24.
XVII / 10	**Urgentna stanja v perinatologiji – mati in otrok.** Moravske toplice 2009 maj 22.–23.
XVIII / 11	**Sledenje in vodenje kakovosti v perinatologiji.** Bled 2010 maj 14.–15.
XIX / 12	**Presejalni testi pri nosečnici in novorojenčku.** Ptuj 2011 maj 21.–22.
XX / 13	**Psihiatrične motnje in nosečnost. Obravnava bolezni srca v nosečnosti. Nosečnost in novorojenčki po oploditivi z biomedicinsko pomočjo.** Lipica 2012 maj 25.–26.

SPONZORJI SREČANJA:

Vsem se iskreno zahvaljujemo, da so s svojimi donacijami omogočili še boljšo izvedbo strokovnega sestanka s temami, ki so pomembne za zelo širok krog udeležencev in vse tiste, za katere skrbimo.

GLAVNI SPONZOR:

BAYER, d. o. o.

OSTALI SPONZORJI:

MERCK d. o. o.

MERIT INTERNATIONAL d. o. o., zastopstvo Milupa

NOVO NORDISK d. o. o.

PFIZER, podružnica Ljubljana

PHARMAGAN d. o. o.

SONAR, zastopanje, prodaja in servis medicinske opreme, d. o. o.

ADRIATIC SLOVENICA d. d.

Živa Novak[1]

Kam je šla modrost, ki smo jo izgubili z znanjem? Kje je znanje, ki smo ga izgubili v informacijah?

Seveda se nisem jaz spomnila tega, kar piše v naslovu. To je bil Thomas Stearns Elliot (1888–1965), ameriški pisec in pesnik, pri 39 letih naturaliziran Anglež. Leta 1948 je dobil Nobelovo nagrado za književnost. Tudi če je misel, ki je v naslovu, izrekel v zadnjem letu življenja, so bili to še časi brez osebnih računalnikov in spleta in pametnih telefonov; verjetno tudi televizije niso gledali povprečno tri ure na dan. In vendar je rekel: informacije niso znanje in znanje ni modrost. Nekaj o tem sem omenila lani v uvodniku Novakovih dni s podnaslovom *Učenje je spreminjanje obnašanja in delovanja (in ne zbiranje informacij)*. Prav všeč mi je bilo nekje prebrati, da moder postaneš s starostjo. Zamislite si, koliko modrosti bo na svetu, saj je največja evropska zavarovalnica Allianz objavila, da se bo leta 2050 število ljudi, ki bodo dočakali 100 let, podeseterilo, in sicer na 3,2 milijona (Žurnal 24 7. 2. 2013). V Sloveniji se je število stoletnikov od leta 2000 do 2010 potrojilo. Samo modrost seveda ne bo dovolj, treba bo delati. Sama sem spet vsaj tako modra kot lani, ko sem v uvodniku povzela prvih 50 nadaljevanj Nadaljevanke. Tu bom povzela drugih 50, ki so se nabrala v zadnjem letu.

TRENIRANJE RAZMIŠLJANJA

Pravijo, da je treba razmišljanje in ustvarjalnost trenirati tako kot vsako drugo stvar, v kateri želimo biti boljši: igranje klavirja, judo, igralstvo, tek na smučeh, operiranje, kuhanje, izvrstno diagnosticiranje, maraton, keramičarstvo, igranje hokeja, ples, plavanje, sabljanje, petje, pisanje, izgrajevanje odnosov med partnerji in med sodelavci, vodenje organizacije, deskanje, pisanje romanov in pesmi.

Kdaj trenirati razmišljanje? Res je, da imam več časa kot mlajši kolegi in sodelavci; pa vendar me znova in znova presune, da so v začaranem krogu. Ves čas hitijo in ves čas imajo občutek, da jim življenje polzi iz rok. Da bi kaj spremenili, nimajo časa razmišljati. Saj ni treba, da verjamete meni, verjemite tistim, ki jim je ves svet priznal, da dobro mislijo in so to tudi dokazali:

Vaše misli so glavna ustvarjalna sila v vašem življenju. Ves svoj svet oblikujete na podlagi svojega mišljenja. Ljudje in dogodki imajo tak pomen, kakršnega jim pripišete, in je odvisen od vašega načina razmišljanja. Lahko – včasih v sekundah – spremenite svoje življenje. Brian Tracy (roj 1944) motivacijski govornik in pisatelj.

Alex F Osborn (1888–1966), ki je »izumil« *brainstorming* (možganska nevihta) leta 1942 in 1954 ustanovil Fundacijo kreativne edukacije; nato pa še Osborn-Parnesov CPS, *Creative Problem Solving Process*, je rekel: *Dejstvo, da prav vsi, če si le želimo, postanemo bolj ustvarjalni, je zdaj splošno sprejeto. Nemara je prav to dejstvo novi up sveta. Če bomo postali ustvarjalnejši, bodo naša življenja bogatejša in naše sobivanje prijaznejše. Lahko si zagotovimo boljše dobrine in storitve ter dosežemo višji življenjski standard. Z več ustvarjalnosti bi nemara celo zagotovili mir na Zemlji.*

[1] Prof. dr. Živa Novak, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubjana, Šlajmerjeva ulica 4, 1000 Ljubljana; ziva.novak@guest.arnes.si

Če vas citata nista nežno prepričala, so tu kruta dejstva: na Kitajskem je 600.000 (šest sto tisoč) šol, kjer bodo – in tudi v Indiji – začeli učiti po de Bonovi metodi razmišljanja CoRT. Vedo, da rabijo kreativnost za razvoj. V tistem delu sveta so odprti, saj jim »grška banda treh« ni uničila razmišljanja za nekaj tisoč let. Ko Kitajska in Indija in verjetno tudi Japonska začnejo razmišljati za od 30 % do 100 % bolje (kar je mogoče z uporabo de Bonovih orodij razmišljanja) na vseh področjih, preostali svet ne bo več pomemben. Kjer de Bonovo razmišljanje že učijo v šolah, je to najbolj priljubljen predmet! Ob boljšem razmišljanju otrok in mladih odraslih se dokazano zmanjša kriminal in za 500 % dvigne zaposljivost nezaposlenih. V slovenščino prevedena knjiga *Naučite svojega otroka misliti* lahko vam in vašim otrokom spremeni življenje *(1)*. Recimo, kako se namesto *his-story*, njegove zgodbe – zgodovine, učiti *now-story*, sedanje zgodbe, kako zadovoljno živeti v sedanjem svetu. Kako se izogniti strahotni ujetosti v preveč pogosto nasprotujočih si zahtev, zakonov, pravil, kako imeti čas, kako zmanjšati birokracijo.

INFORMACIJE IN MODROST

Aha, kar vidim vas ko pravite »Pa kaj naklada, saj je to knjigo citirala že pred dvema letoma v uvodniku Novakovih dni!« Res je! In še vedno je res, da je niste nabavili in niste svojemu otroku in sebi omogočili treninga razmišljanja in kreativnosti. Morda tudi rečete: »Pa kaj nam citira te stare, skoraj zgodovinske knjige? Mi smo znanstveniki, mi citiramo samo najnovejše članke!«

V zadnjem letu sem uredila dve angleško/slovenski monografiji o medicinski edukaciji: *Ko specializacija postane zabavna za trenerje in specializante*, druga pa je izšla kot tematska številka Zdravstvenega varstva *(2, 3)*. Ponosna sem, da so kolegi iz vse Evrope in Kanade sodelovali in napisali članke, v katerih se zrcali njihova dolgoletna izkušenost. Malo novih informacij. In veliko modrosti.

Kaj nas žene v to ogromno delo, da izberemo avtorje, jih prosimo, da pristanejo, jih spodbujamo, da napišejo, priskrbimo donatorska sredstva, se opravičujemo za grobe napake, ki jih neuki urednikovanja delamo? Ne vem. Preprosto čutiš, da je to dobro. Mogoče je v vsakem od nas želja pomagati drugim, da se bolje znajdejo v svetu in da jim je svet prijaznejši. Vsak to počne na svoj način. Kaj žene de Bona, da želi vse čudovito, kar razmišlja, deliti z drugimi? To je bil vmesni razmislek. Zdaj pa nazaj k birokraciji.

BIROKRACIJA

»Človek, obdan z dejstvi, ki ne dopušča nobenih presenečenj, nobenih prebliskov intuicije, nobenih velikih hipotez, nobenih tveganj, je v zaklenjeni celici. Nevednost ne bi mogla bolj zapečatiti duha in domišljije«. Lillian Smith.

Imate vi tudi občutek, da ne morete ničesar spremeniti, ker vas enostavno zabijejo z besedami, da tako je treba po pravilih. Pomislite: če bomo vedno delali po starih pravilih, kako bomo pa sploh kaj spremenili? Vsi, ki že desetletja vztrajamo na istem delovnem mestu, vztrajamo zato, ker imamo radi svoje delo in ker vemo, da s svojim delom prispevamo, da bo drugim bolje. S svojim znanjem, izkušnjami, poslušanjem, empatijo, s tem da pacientom pokažemo, da nam je mar zanje. Posebej v naši specializaciji je veliko urgentnih situacij in v takih se moramo znati dobro znajti in se znajdemo. Težko pa nam je in nam jemlje ogromno energije, kadar se moramo podrejati nelogičnim zahtevam in pravilom. Če se zanašamo na natančna navodila in vzorce ravnanja, bomo taki kot ovce. Ali še huje, postali bomo poslušni avtoriteti! Ste brali knjigo *Poslušnost avtoriteti* s podnaslovom *edinstveni eksperiment, ki je izzval človeško naravo (4)*? Opisuje, kako najbolj navadni, normalni, na videz dobrosrčni in dobronamerni ljudje vseh poklicev postanejo kruti do sodržavljanov. Ena najbolj pretresljivih knjig je napisana po resničnem dogodku v mirnem času. Ne priporočam za tiste, ki jih tlači mora zaradi človeške zlobe.

Nihče ni naredil večje napake kot nekdo, ki ni naredil ničesar le zato, ker bi lahko naredil le malo. Edmund Burk

Edina stvar, ki je pomembna za triumf zla je, da dobri ljudje ne naredijo ničesar. Edmund Burk

Kaj je pretirana birokracija? Pomanjkanje zaupanja. Neskončno papirjev; ja, papirjev, kljub računalniškim časom! Neskončni postopki zaradi postopkov, analize, ki vodijo v paralizo, saj z njimi potlačimo vso intuicijo in nikomur ne koristijo. Ne samo, da ne koristijo, zelo zelo zelo škodijo. Človek, ki vsak dan doživlja majhne strese, ki se jim ne sme zoperstaviti ali bi za to potreboval ogromno energije, izgoreva. Veliko nas izgori. Nekateri, mogoče zase bolj pametni, odidejo: drugam, na svoje, ven iz medicine.

INTUICIJA

Najbolj pomembne vrednote v svetu in v ekonomiji 21. stoletja so notranje vrednote: samoiniciativnost, empatija, čustvena inteligenca. Intuicija je temeljna veščina za vse te vrednote, kot piše Wanless v knjigi *Intuition @ Work & @ Home & @ Play (5)*. (@ stoji namesto angleške besedice »at«, to je »pri«. Če komu hočem povedati naslov elektronske pošte in rečem »pri«, me do sedaj še nihče ni razumel). Edino intuicija sledi hitrosti tehnološkega napredka, ki jim pravila, zakoni in analize do paralize ne morejo slediti. Slišala sem za Darwinovo knjigo *Survival of the fittest* (preživetje najbolj čvrstih); z navdušenjem prebrala izjemno knjigo Sharona Moalema *Survival of the sickest* (preživetje najbolj bolnih), sedaj pa izvedela še za *Survival of the quickest* (preživetje najhitrejših) v zvezi z intuicijo *(6)*. Intuicija potrebuje vse možne informacije in spremembe, saj se odziva na sedanji trenutek. Intuicija nima težav s kompleksno preobremenjenostjo z informacijami, katere žrtve smo postali, saj je naravni povezovalec. Sintetizira in posplošuje vse, kar smo videli, slišali, prebrali in podzavestno vsrkali. Najbolj uspeva v stanjih dvomljivosti in nejasnosti. Intuicija je ustvarjena za negotovost. Miselna inteligenca je prepočasna in preveč omejujoča za dinamično, raznoliko in nejasno naravo današnjega časa.

Intuitivnost pomeni imeti pogum in biti izviren. Vsi izjemni uspešneži so bili drzni kljub mnenjem »strokovnjakov«:

Nobenega upanja ni za idejo, da bi prišli na luno, saj nikakor ni mogoče premagati Zemljine težnosti je rekel astronom Univerze Chicago F R Moulton leta 1932.

Nobenega razloga ni, da bi si kdo želel imeti računalnik doma je rekel Ken Olson, predsednik, direktor in ustanovitelj firme Digital Equipment Corp leta 1977.

Super računalnik je tehnološko nemogoč. Potreboval bi toliko vode, kot je teče preko Niagarskih slapov, da bi hladil vročino zaradi številnih vakuumskih cevi. Neznani profesor električnega inženirstva z Univerze New York.

Res ne vem, kako bi kdo lahko mislil, da je mašina za kopiranje dokumentov uporabna. Zagotovo pa ne more biti to posel sam zase je rekel Thomas Watson, vodja IBM, in zavrnil izumitelja, ki je potem poiskal Xerox.

Trebuh, koš in možgani bodo za vekomaj nedostopni vdoru pametnega in človeškega kirurga je 1873 rekel Sir John Eric Ericksen, britanski kirurg, tudi kirurg kraljice Viktorije.

POZITIVNA SAMOPODOBA

Ni potrebno biti dober, da bi začel, vendar moraš začeti, da bi bil dober.

In ko smo enkrat dobri, ko dosežemo stanje samospoštovanja, ne pričakujemo, da bo potrditev prišla od zunanjih opazovalcev.
Ne verjemi samo zato, ker je to rekel modrec.
Ne verjemi samo zato, ker to verjamejo vsi.
Ne verjemi samo zato, ker je zapisano.
Ne verjemi samo zato, ker pravijo, da je božansko.
Ne verjemi samo zato, ker verjame nekdo drug.
Ampak verjemi samo to, za kar sam presodiš, da je resnično. Buda

Pametni ljudje zelo podobno razmišljajo; Wanless mi je bil še posebej všeč, saj citira Edwarda de Bona (iz de Bonove knjige Naučite svojega otroka misliti): *namen razmišljanja je urediti svet (v našem umu) tako, da lahko učinkovito uporabimo čustvo; saj izbiramo in se odločamo ravno preko čustva.* Ne da bi ga posebej citiral pa priporoča isto kot de Bono: *Počakaj trenutek!* Ko nam kdo zastavi vprašanje, običajno poskušamo najti odgovor v svoji malhi znanja – in s tem takoj potlačimo intuicijo. Namesto tega je dobro postaviti se v čevlje drugega, v njegovo kožo, poskušati ugotoviti njegovo percepcijo. Seveda moramo dobiti čim več informacij iz veliko virov, vse se shra-

ni v naši podzavesti, nato pa intuicija opravi svoje: intuicija informacije združuje, povezuje in nazadnje sporoči odločitev. Gre za osupljiv sistem, ki pa ga tlačimo navzdol in ne uporabljamo dovolj.

MENTORJI, TUTORJI, VODJE, TRENERJI – UČITELJI

Sir Thomas Beecham, dirigent londonskega filharmoničnega orkestra (1879–1961) je menda rekel čelistki:

Gospa, med nogami imate instrument, s katerim lahko tisočim ustvarite užitke – pa vendar vse, kar delate z njim je to, da ga praskate. To je zelo drastičen način. Boljše je 360 stopinjsko ocenjevanje ali *multi source feedback* ali MSF. Zakaj imajo športniki trenerje? Zakaj so dobri trenerji zelo iskani in izjemno dobro plačani? Zakaj imajo pianisti, violinisti, harfisti, čelisti svoje učitelje? Tako kot pri športnikih trenerji in pri pianistih, violinistih, harfistih, čelistih učitelji teh instrumentov, je pri MSF namen specializantom (seveda katerikoli vodje to isto s pridom uporabljajo za svoje sodelavce) pokazati, kje so odlikujejo, na kaj so lahko ponosni in od kod lahko črpajo svojo moč *(7)*. Obenem pa spodbuditi ocenjevalce, da zelo konkretno – podobno kot to delajo trenerji pri športnikih ali učitelji pri glasbenih poustvarjalcih – povedo, kje se specializant lahko izboljša. Tako izjemno prispevajo k osebnemu razvoju specializanta (in v drugih okoljih: kateregakoli sodelavca), kar je končni cilj MSF. Če ne napišete nič, specializantu ne pomagate k izboljšanju. Sicer bo mogoče kdaj sam pogruntal, kako se da kakšno stvar narediti bolje, EBNE; vi z natančnim opazovanjem njegovega dela pa mu pri tem lahko zelo pomagate s konkretnimi jasnimi nasveti. Pa še nekaj – predvsem pomagate sebi, saj boste s tem specializantom, bodočim specialistom, še dolgo sodelovali ali pa vas bo celo zdravil. S stavki »naj se lepše obnaša, naj ima boljši odnos do kolegov« si specializant ne more dosti pomagati; ne ve, kaj dela slabo in kako naj sploh naredi, da bo bolje. Približno tako, kot če bi meni naročili: bolje igraj violino (jaz jo pa še v roke ne znam prijeti).

MEDICINA JUTRI IN POJUTRIŠNJEM BO TAKA KOT SI JO ZASLUŽIMO

Pri vaškem zdravniku je ob dveh zjutraj nekdo močno razbijal po vratih; odprl je vrata in pred njim je stal mladenič ter ga vprašal: »Koliko računate za nočni obisk na kmetiji, ki je deset kilometrov oddaljena od tu?«

»Dvajset evrov,« reče zdravnik.

»No, potem pa kar hitro pojdiva,« reče mladenič.

Ko sta prispela na 10 km oddaljeno kmetijo, je mladenič zdravniku dal 20 evrov.

»In kje je pacient?« vpraša zdravnik.

»Pacienta vam nisem omenjal. Veste, taksiji pri nas vozijo le do polnoči, pa nisem imel prevoza do doma, zato sem se spomnil na vas. Kar poceni vožnja je bila, hvala lepa.«

Mlade specialiste v najboljših letih poleg administracije neusmiljeno izrabljajo za razna razpisovanja: dnevnega dela, dežurstev, odsotnosti, prisotnosti in tako naprej. Ponekod to delajo predstojniki, doma, ure in ure. Neskončno izgubljenega dragocenega časa zdravnika specialista. Kako je mogoče, da to mirno sprejemamo v tej informatizirani dobi?

Pred tremi desetletji so zdravniki na Švedskem pregledali trikrat več pacientov kot danes, ko so prisiljeni v nepotrebno administracijo, dokumentacijo, sestanke in drugo. Je to pomirjujoče, da je tako tudi na Švedskem? Ali je to prav? Je prav, da na sestankih EBCOG (*European Board and College of Obstetrics and Gynecology*, evropsko združenje za porodništvo in ginekologijo) ugotovimo in se pomirimo s tem, da predvsem mlade zdravnike v Evropi silijo v ogromno nepotrebnega administriranja. Gre za pomanjkanje zaupanja, za strah pred – res, strah pred čim? Pred kom?

ČUDOZIR

Informatizacija naj bo v pomoč in za prihranek časa; zdravstvo naj ostane javno in dostopno. Te tri zahteve so mladi slovenski zdravniki oblikovali kot najvažnejše za zdravstvo do leta 2020 v Sloveniji. Na nas gledajo kot na ljudi, ki osem ur na dan (o dežurstvih tu ne govorim) delamo samo kot zdravniki. Ha, ni res! Več kot polovico časa delamo nekaj drugega, da sistem deluje! To so pokazale vse

preliminarne analize ČUDOZIRja. ČUDOZIR je akronim za vse, kar zdravniki delamo. **Č,** čakamo: na prosto ambulanto, na prost ultrazvočni aparat, na prost računalnik, itd itd. **U,** učimo – skoraj petino časa zdravnik v ambulanti, na oddelku, v operacijski uči mlajšega kolega ali študenta. Samo retorično vprašanje: kako so pa izračunani normativi zavarovalnice? **D,** duplikacija: da se je beseda ČUDOZIR lepo izšla, D pomeni delo, ki ni opravljeno, ker je zdravnik že razpisan nekje drugje. Takega dela je skoraj 9 %. Običajno gre prav za sestanke in dogovore, kjer bi izboljšali obstoječo organizacijo; tako se vrtimo v začaranem krogu. **O,** organizacija. **Z,** zdravniško delo: glede na prve analize samo 50 % svojega časa opravljamo tisto, za kar smo se usposabljali. **I,** izobraževanje, in **R,** raziskovanje, sta tudi področji, kjer moramo delovati, sicer ni napredka. Podatki ČUDOZIRja so idealna osnova za PDSA (*plan, do, study, act*) ciklus. Opisal ga je Deming – matematik, statistik, ki je postavil japonsko gospodarstvo po drugi svetovni vojni na noge. Zakaj mu ne bi verjeli, da je pametno načrtovati, narediti, preveriti ali deluje in potem uporabiti nov pristop – ali pa tudi ne, če ne deluje – zato, da potem kakovost raste. Nasprotno Demingu je neki znani gospod Townsend v Chryslerju odpustil veliko ljudi in za znižanje stroškov dobil veliko nagrado. V nekaj letih je Chrysler zašel v finančne težave. Deming se je razsutega japonskega gospodarstva po 2. svetovni vojni lotil povsem drugače. Namesto vprašanja: *Kako izdelati več z manj stroški?* je hotel, da se ljudje vprašajo: ***Kako lahko izboljšamo kakovost tega kar počnemo, in to storimo tako, da kakovost dolgoročno ne bo stala več?*** In uspelo mu je! Seveda pa so potrebni disciplinirani, predanost, delovanje, stalna rast in razvoj. Ne EBNE, CANI ali *kaizen* samo takrat, ko se ti zljubi; ne ne. Ves čas, vedno. Ljudje se bojijo, da bodo ostali brez služb. Edina varnost je, da vsak dan postajamo boljši. EBNE, *kaizen* ali CANI pomeni odkriti težave, ko so še majhne, in jih odpraviti, preden nastopi kriza.

PROFESIONALIZEM NA MEDICINSKI FAKULTETI UL

Medicina ni isto kot zdravstvo: medicina je stroka, zdravstvo je politika. Da bi ideali profesionalizma preživeli, morajo zdravniki poznati profesionalizem in njegovo vlogo v socialni pogodbi. Držati se morajo obligacij, ki so osnova profesionalizma, in zagotoviti, da sistem zdravstvenega varstva podpira obnašanje, ki je v skladu s profesionalnimi vrednotami in ga ne spodkopava.

Prizadevam si, da bi tako kot na uglednih tujih fakultetah, na Medicinsko fakulteto Univerze v Ljubljani uvedli predmet *Profesionalizem (8)*. Profesionalce **vodi etični kodeks, predani so kompetenci, integriteti, altruizmu, prevzemajo odgovornost, so samokritični, spoštujejo druge v timu, so zaupanja vredni in zavezani so promociji javnega dobrega.** Profesionalizma se je eksplicitno treba učiti, ker je osnova zdravniškega dela in osnova odnosa medicine do družbe, kar imenujemo **socialna pogodba**. Ta pove, kaj družba pričakuje od medicine in kaj medicina pričakuje od družbe. Družba pričakuje: zdravljenje bolnih, kompetenco, altruizem, moralnost in integriteto, objektivnost nasvetov in delanje dobrega za družbo. Medicina pričakuje zaupanje, avtonomijo, samoregulacijo, zdravstveni sistem, ki ga vodijo vrednote in je primerno financiran, sodelovanje v politiki, skupno odgovornost za zdravje, finančne in ne-finančne nagrade. Oboji se moramo zavedati teh pričakovanj če naj medicina ostane profesija. **Medsebojno zaupanje in spoštovanje pogodbe je nujno.**

DELAVNICE DESA, DALACARTE IN TTT

Vsem, ki živimo danes in tukaj, ni težko zaznati, da motivacija in strast bledita. Sama naše delavnice vidim kot ustvarjanje majhnih jeder dobrega počutja, večjih sanj, večje strasti in motivacije; iz teh majhnih jeder bodo zrasla močna središča pozitivne moči. Želimo prevzeti nadzor nad svojim življenjem. Pisateljica Helen Keller, gluha in slepa, je prevzela nadzor nad svojim življenjem. Kaj pa mi? Najslabše je misliti, da se ne da nič narediti, ker je problem prevelik. In potem čemeti in se pustiti premetavati toku dogodkov. Prispevek vsakega posameznika je najbolj pomemben. Prispevki se seštevajo in vodijo v izboljšave.

Ogromno ljudi je, ki si želijo pozitivnih sprememb (EBNE); opremljeni moramo biti,

da jih ustvarjamo. Na vseh omenjenih delavnicah udeležence opremimo z načini in orodji, kako varovati sebe pred vsakodnevnimi majhnimi stresi. Ti stresi bi dolgoročno prerasli v izgorelost. Udeležence opremimo tudi z orodji za boljšo komunikacijo in učinkovitejše poučevanje, učenje in vodenje sestankov.

Zato smo s prof Ribaričem, predstojnikom Centra za razvoj edukacije na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani, in doc dr Majo Rus Makovec ponovno obudili *Delavnice samorefleksije, profesionalizma, prevzemanja odgovornosti pri učenju in razmišljanja.* Zanimanje je preseglo pričakovanja. Delavnico (na kratko ji rečemo **DESA**) smo morali časovno podaljšati, odpreti smo morali nove termine.

Obenem smo se odločili organizirati tudi posebne delavnice po meri oddelka, delavnice *a la carte*, ali krajše **DALACARTE**. Prva je uspela nad vsemi pričakovanji! Poslanstvo delavnice je praktično reševanje izzivov timskega dela, udeležence pa smo tudi seznanili s teoretičnimi osnovami za iskanje optimalne rešitve. Oseba, ki je vodja tima, je rekla: »želim, da moji sodelavci gredo na tako delavnico vsakih šest mesecev!« Strinjam se: če hočemo dolgoročno spremeniti navade, moramo več kot enkrat slišati, kateri načini so še možni.

Že šest let se s strastjo posvečam **delavnicam TTT** (*training the trainers*, treniranje trenerjev, učenje učiteljev). S prim dr Vasilijem Matkom Cerarjem, doc dr Majo Rus Makovec, doc dr Zvonko Rener Primec, as mag Lili Steblovnik, as dr Mihom Lučovnikom, dr Vladko Stamos, dr Dašo Troha, dr Danijelo Janša in prof dr Petrom Veraničem smo vodili že 25 osnovnih, 2 izredni TTT in 5 nadaljevalnih TTT2 delavnic. O tem smo pisali v glasilu Interno, ISIS, na spletni strani UKCL, članek je izšel 2010 v Zdravniškem vestniku.

Pa vendar je v UKCL še veliko ljudi, ki pridejo na TTT in rečejo: »Žal mi je, da nisem za to vedel in prišel že prej.« Plavamo v oceanih informacij, katerih visoki valovi nam ne dajo dihati in se jim izogibamo. Vsebina osnovne TTT je dajanje odziva; povemo in vadimo učenje veščine v 4 korakih. Kirurg specialist je napisal: ta način poučevanja veščine je bil zanj (za kirurga specialista, ki že dolgo uči mlajše!) najboljši del delavnice TTT! Bravo mi! Sledi kratko predavanje in dolga vaja (kot pri vseh poglavjih TTT) o ocenjevanju in presoji in vaja v paralelnem razmišljanju. Na jubilejni, 25. TTT, je bil fokusni stavek: Kako zagotoviti, da se bomo zdravniki lahko več ukvarjali z zdravniškim delom, za katerega smo izurjeni?

Večina asistentov, docentov in učiteljev se ni učila učiti. Postali so asistenti in porinili so jih v učenje. *Večina jih uživa pri učenju mlajših, kadar ima preveč časa* (sem povedala bistroumni nesmisel, a?). Vzgojiteljice v vrtcih, učitelji na osnovnih in profesorji na srednjih šolah so posebej šolani, da poleg strokovnega predmeta obvladajo pedagoške veščine. Edukacija odraslih je znanost sama po sebi. Medicinska edukacija je posebna subspecializacija te znanosti; ko se začneš ukvarjati s tem področjem, šele spoznaš, kako ogromno je.

In kako je sploh prišlo do delavnic TTT? Pred leti so evropski specializanti porodništva in ginekologije od nas mentorjev zahtevali, da smo vsaj minimalno izobraženi za poučevanje. Rekli so, če nam predpisujete vsebino specializacije, dolžino kroženja in posege, mi od vas želimo malo znanja o poučevanju. S prim dr Cerarjem sva se izobrazila na TTT, ki ga je za EBCOG (evropsko združenje) organiziral RCOG (britansko združenje za porodništvo in ginekologijo). In potem sva začela 13. 3. 2008 v UKCL pod pokroviteljstvom Sveta za izobraževanje, ki ga je takrat vodil prof dr Marko Hawlina. Gostoljubno nam je odstopil prostor na Očesni kliniki in so zato TTT delavnice večinoma tam. ZZS podeli 7 kreditnih točk za udeležbo. Tisti, ki opravijo osnovno TTT, se lahko udeležijo nadaljevalne TTT2, kjer se vadimo v profesionalizmu, empatiji, kako voditi težko vrednotenje; učimo se kako ne izgoreti, o osnovah pogajanj in sporočanju resnice.

Seveda potem pride težja stvar: orodja uporabljati, trenirati, se izboljševati, trenirati, trenirati, trenirati ... Vse naokrog nas sili, da se predamo tisočem zakonov in pravilnikov, priporočilom in smernicam. Vseh se itak ne da držati, ker so si nekateri protislovni; frustracije so na dnevnem redu. Ne jemljemo osebno in smo proaktivni, vsaka velika sprememba se začne z majhnim korakom.

CELOSTNI PRISTOP K ZDRAVLJENJU

Norman Cousins (1915–1990), novinar in profesor humanistike na medicinski fakulteti univerze v Los Angelesu, je raziskoval biokemijo človeških emocij; ko pacienti zaslišijo dokončno diagnozo (rak, srčna bolezen) se prestrašijo, se počutijo nemočne in potrte in to oslabi njihov imunski sistem. Verjel je, da so pacientova čustva tista, ki pomagajo v borbi proti bolezni. Proti svoji bolezni srca se je boril s tem, da je treniral smejanje. Napisal je veliko knjig o boleznih in zdravljenju (*healing*). Ko je zbolel za kronično boleznijo in mu niso pustili veliko upanja, se je zdravil z veliko vitamina C in pozitivnim odnosom, ljubeznijo, upanjem, verovanjem in s smehom, ki ga je sprovociral z gledanjem filmov bratov Marx. Desetim minutam smejanja od srca sta sledili dve uri brez bolečin; potem spet film in potem spet nekaj ur brez bolečin.

Pripravljamo se tudi na to, da bo na Medicinski fakulteti UL izbirni predmet *Celostni pristop k zdravljenju* (*Healer's art*), kakor je to že na številnih tujih uglednih univerzah. Za prvo informativno delavnico, ki jo bosta vodili dr Barbara Hrovatin in dr Urška Lunder, ki sta sami opravili delavnico pri dr Naomi Rachel Remen, je veliko zanimanje.

Taki smo. Čakamo na čudeže. Na pravičen svet, na idealne razmere, na deželo utopijo. Predajamo se reklamam, ki nas mamijo z najboljšim, s slastnim, dišečim, mamljivim. Lahko so to avtomobili ali sladoled ali mehčalec ali krema za obraz ali planinski jogurt. Ker velikokrat slišimo in vidimo isto, mislimo, da je res. Potem pa v nas butne, recimo, resnica epidemije debelosti v Sloveniji, ko hodimo po cesti in se oziramo okrog. Zakaj je vedno več diet in nasvetov in zdrave hrane, pa vedno več debelih? Podobno vprašanje si zastavljam ob rezultatih raziskave, da folno kislino preventivno – za preprečevanje napak nevralne cevi in, kot se je izkazalo, tudi drugih prirojenih napak – pravilno jemlje le 19 % bodočih nosečnic *(9)*. Je folna kislina preveč enostavna za jemanje, preveč poceni? Je vpletene premalo tehnologije in lastnikov tehnologij?

POHVALIMO SE, POHVALIMO DRUGE

Zakaj mislite, da mi je bilo na svetovnem kongresu porodničarjev in ginekologov FIGO, ki je bil od 7. do 12. 10. 2012 v Rimu, ves čas toplo pri srcu? Zato ker je dr Robson – svetovno znan po klasifikaciji carskih rezov – izjemno pohvalno govoril o slovenskih perinatalnih rezultatih v okviru sklopa predavanj Svetovne zdravstvene organizacije. Dr Robson naše rezultate dobro pozna, saj je bil na lanskih Novakovih dnevih v Lipici, po tem pa na nekaj dnevnem zelo delovnem obisku *(10)*. S kolegi je iz slovenske perinatalne baze podatkov klasificiral indikacije za carski rez.

POSTAJAMO MODRI IN SREČNI IN IMAMO VEČ ČASA

Več ko razmišljate, več časa imate. Kahlil Gibran (1883–1931), umetnik, pesnik in pisatelj.

Kaj je sreča? Belgijski novinar Leo Bormans je v knjigi Sreča zbral znanje in modrost več kot 100 strokovnjakov za srečo iz 50 držav *(11)*. Tako kot obstajajo strokovnjaki za vrtnarjenje, jedrsko fiziko, vreme, gojenje ovc, renesančno slikarstvo in življenje na dnu morja, tako obstajajo tudi strokovnjaki za srečo. Leo Bormans je v uvod svoji knjigi napisal besede sedemnajstletnika, ki je po predavanju o optimizmu in sreči rekel: »Zdaj bom znal odgovoriti, ko me bodo spraševali, kaj bi rad postal. Optimist bom. Razumel sem, da je to nekaj, česar se lahko naučim.« Leo Bormans več kot stotim strokovnjakom ni pustil, da bi pisali kar tako. Postavil jim je pogoje: pisanje so morali omejiti; spoznanja so morala temeljiti na raziskavah; povedati so morala tudi o sreči organizacij in dežel, ne samo posameznikov. Zanimiva je anekdota, kjer je Christopher Peterson, pogosto ga imenujejo ustanovitelja pozitivne psihologije, najprej reagiral nekako takole: »Kako naj svoje življenjsko delo, raziskave več desetletij stlačim v 1000 besed?! Nemogoče!« Naslednji dan pa je poklical urednika knjige Sreča in rekel: »Dovolj je ena sama beseda: **drugi**.«

Leo Bormans je knjigo dal sonarodnjaku Van Rompuyu, predsedniku evropskega sveta. Ta se je odločil knjigo podariti voditeljem vseh držav sveta. Če še ne čutite pozitivnih sprememb tega dejanja, je najboljše, da se knji-

ge in spreminjanja sveta na bolje lotimo vsi skupaj. Kot je v knjigi Sreča zaključil Christopher Peterson: *»človek, ki je povsem sam, ne more biti srečen«.*

Ne iščite sreče v sebi, marveč v odnosih z drugimi.
Spoštujte ljudi, ki so vam pomembni: starše, učitelje, družino, sodelavce in prijatelje.
Spoznajte, da ste tudi vi vedno »drugi« za druge.

Avtorje prispevkov je za sijajno delo Leo Bormans posebej pohvalil z besedami: uspelo jim je preobraziti podatke v znanje in znanje v modrost. S tem je parafraziral izrek T S Eliota: *»Kje je modrost, ki smo jo izgubili v znanju? Kje je znanje, ki smo ga izgubili v informacijah?«.*

LITERATURA

1. De Bono E. Naučite svojega otroka misliti. Maribor: Rotis; 2009.
2. Novak Antolič Ž, Campo R, Ombelet W (ur.). When training becomes fun for trainers and trainees: medical education in obstetrics and gynaecology: an update, (Facts, views & vision in ObGyn, Vol. 4, suppl.). Sint-Niklaas: Vlaamse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, 2012. VII, 76 str., Ilustr. Tiskana oblika. Tudi prosto dostopno na http://www.fvvo.be/monographs
3. Novak Antolič Ž (področna urednica). Medicinska edukacija. Tematska številka Zdravstvenega varstva. Zdrav Varst 2012: 51: 223–304. Slovenian Journal of Public Health. Sodelavci iz tujine in Slovenije. Prosto dostopno na http://www.versita.metapress.com/content
4. Milgram S. Poslušnost avtoriteti. Ljubljana: UMco; 2009.
5. Wanless J. Intuition @ Work & @ Home & @ Play. Red Wheel/Weiser; 2002.
6. Moalem S, Prince J. Survival of the sickest. Harper Collins; 2007.
7. Novak Antolič Ž, Steblovnik L. Uvedba 360 stopinjskega ocenjevanja odnosa in obnašanja specializantov. Novak Antolič Ž (ur). Medicinska edukacija. Zdrav Varst. 2012; 51: 227–36.
8. Novak Antolič Ž. Kako od maturanta do zdravnika – ali razvoj profesionalizma. V: Ribarič S (ur). Umotvor 4. 2012: 9–12.
9. Antolič R, Polič M, Stanovnik L, Novak Antolič Ž. Medication interest in pregnant women. Zdrav Vestn. 2011; 80: 899–906.
10. Robson MS. Classifying cesarean sections. Med Razgl. 2012; 51: S39–41.
11. Bormans L (ur). Sreča. Ljubljana: Mladinska knjiga; 2012.

Nataša Tul[1], Ivan Verdenik[2], Irena Štucin Gantar[3]

Prezgodnji porod – definicije, epidemiologija, statistika

Preterm Birth – Definitions, Epidemiology, Statistics

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: prezgodnji porod, definicije, epidemiologija, spontani prezgodnji porod, iatrogeni prezgodnji porod, perinatalna umrljivost, perinatalna obolevnost, zelo nizka porodna teža

V prispevku so opisane definicije, povezane s prezgodnjim porodom, epidemiologija v svetu in v Sloveniji v 25-letnem obdobju ter izidi nosečnosti s poudarkom na izidih pri novorojenčkih s porodno težo pod 1.500 g.

ABSTRACT

KEY WORDS: preterm delivery, definitions, epidemiology, spontaneous preterm delivery, iatrogenic preterm delivery, perinatal mortality, perinatal morbidity, very low birth weight

The authors provide definitions related to preterm delivery, describe the epidemiology world- and Slovenia-wise during a 25-year period, and analyze the outcomes of pregnancies, focusing on newborns with a birth weight of less than 1,500 g.

[1] Doc. dr. Nataša Tul, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 4, 1000 Ljubljana; natasa.tul@guest.arnes.si

[2] Dr. Ivan Verdenik, univ. dipl. ing., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 4, 1000 Ljubljana

[3] Dr. Irena Štucin Gantar, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 4, 1000 Ljubljana

DEFINICIJA IN EPIDEMIOLOGIJA

Prezgodnji porod (PP) je vsak porod pred 37. tednom nosečnosti (t. n.). V svetu je PP drugi najpomembnejši vzrok za umrljivost otrok do petega leta starosti *(1)*. Ocenjujejo, da je bilo leta 2010 v svetu okoli 15 milijonov prezgodaj rojenih otrok, kar je 11 % vseh živorojenih; 84 % jih je bilo rojenih 32.–37. t. n. *(1)*. Več kot 60 % vseh PP je v južni Aziji in subsaharski Afriki (kjer se rodi 52 % vseh Zemljanov), v nekaterih afriških državah imajo do 18 % PP *(1)*.

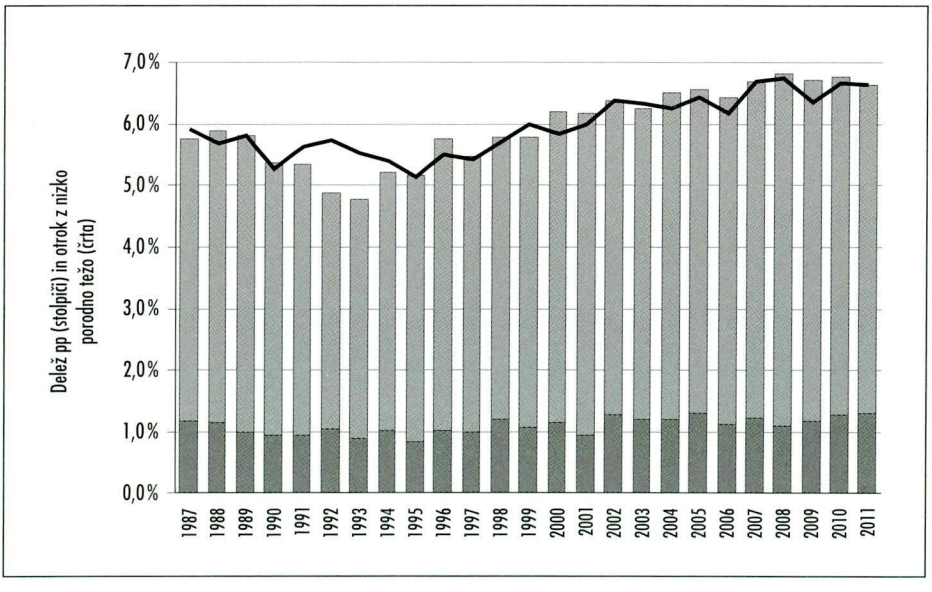
Od razvitih držav imajo največji delež PP v Združenih državah Amerike (ZDA), leta 2010 so jih imeli 12 % *(1)*. Med letoma 1990 in 2006 je stopnja PP v ZDA narastla za 20 %, po letu 2006 pa je začela padati, vendar je bilo leta 2011 še vedno za 30 % več PP kot leta 1980 *(2, 3)*. Leta 2010 so le tri od 65 držav, za katere so bili na voljo podatki, imele manj PP kot leta 1990: Hrvaška, Ekvador in Estonija *(1)*.

V obdobju 2007–2011 je bilo v Sloveniji 7.111 (6,7 %) PP. V zadnjih 25 letih je bil v Sloveniji najnižji delež PP leta 1992 in 1993, ko je bil < 5 %, najvišji pa leta 2008 (6,8 %). V zadnjih 3 letih je viden rahel padec PP (slika 1). Delež PP < 32. t. n. je v 25 letih konstantno okoli 1 % in ne narašča (slika 1). Vzporedno z naraščanjem PP narašča tudi delež otrok s porodno težo (PT) < 2.500 g (slika 1).

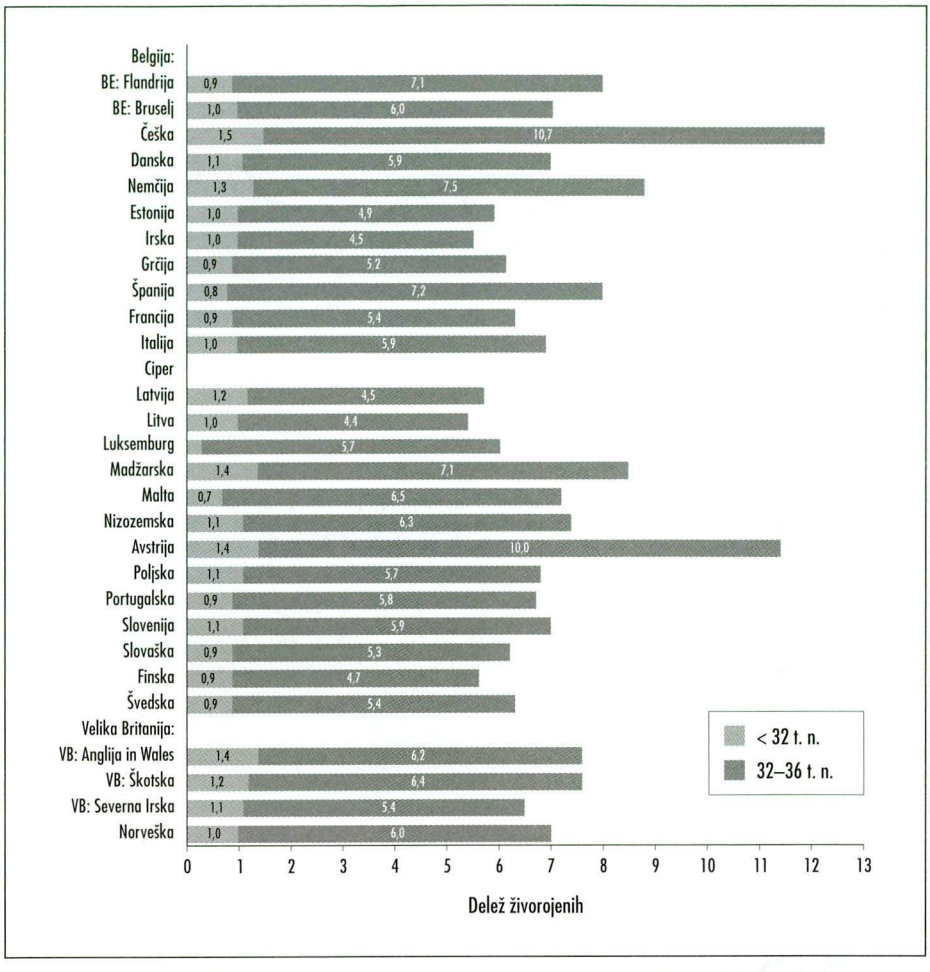
V Evropi je bilo leta 2004 med 5 in 12 % PP, najmanj na Finskem, v baltskih državah, Franciji in na Švedskem, največ pa na Češkem *(4)*. Delež porodov pred 32. t. n. je bil med 0,8 in 1,4 %, v Sloveniji 1,1 %. Variabilnost v Evropi je bolj izražena pri PP po 32. t. n. (slika 2) *(4)*.

VZROKI ZA NARAŠČANJE ŠTEVILA IN DELEŽA PREZGODNJEGA PORODA

Naraščanje PP je posledica velikega števila dejavnikov, med njimi ima v Sloveniji pomembno mesto naraščajoče število večplodnih nosečnosti, pa tudi naraščanje povprečne starosti nosečnic (slika 3, slika 4). Slika 5 prikazuje PP glede na starost nosečnic. Krivulja ima pri prvesnicah in pri mnogorodnicah obliko črke J – PP je več pri najstnicah ter pri starej-



Slika 1. *Delež prezgodnjih porodov in otrok z nizko porodno težo v Sloveniji v obdobju 1987–2011. Temnejši del stolpca je delež prezgodnjih porodov < 32. tednom nosečnosti, svetlejši del stolpca pa delež prezgodnjih porodov < 37. tednom nosečnosti; črta kaže delež rojenih s porodno težo < 2.500 g. pp – prezgodnji porod.*



Slika 2. *Delež živorojenih < 32. tednom nosečnosti in med 32. in 36. tednom nosečnosti v 25 evropskih državah v letu 2004 (4). BE – Belgija, VB – Velika Britanija.*

ših ženskah, zlasti pri prvesnicah. Ker narašča starost nosečnic in ker je pri starejših več PP, je starost pomemben dejavnik za naraščanje PP v Sloveniji. Enaki trendi so tudi v ZDA *(1)*.

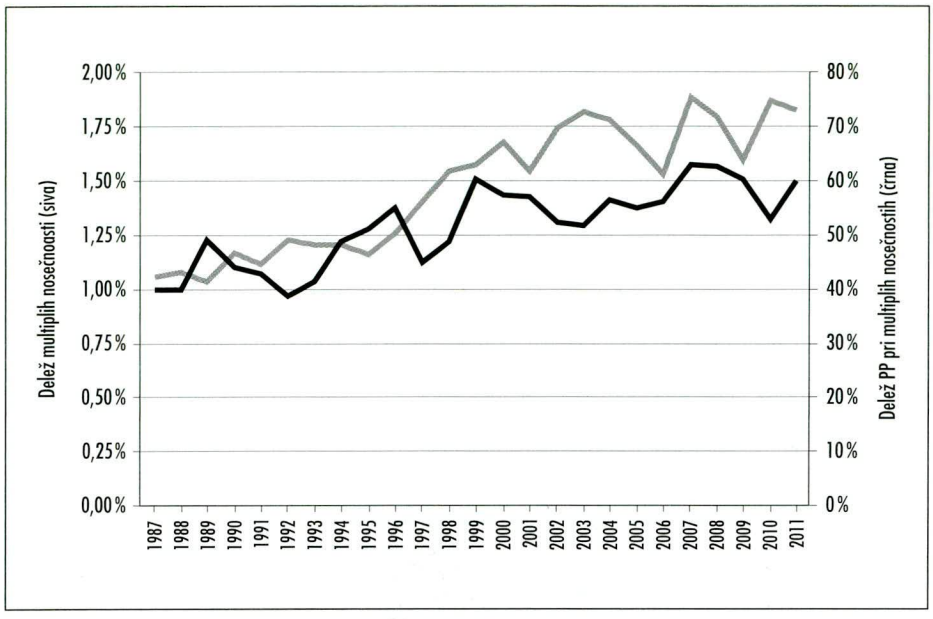
DELITEV PREZ. PORODA GLEDE NA VIŠINO NOSEČNOSTI

PP lahko delimo glede na višino nosečnosti ob porodu. Prikazana je delitev po tednih in poimenovanje, število in delež teh porodov v Sloveniji v obdobju 2007–2011 ter za primerjavo deleži v ZDA *(5)*:

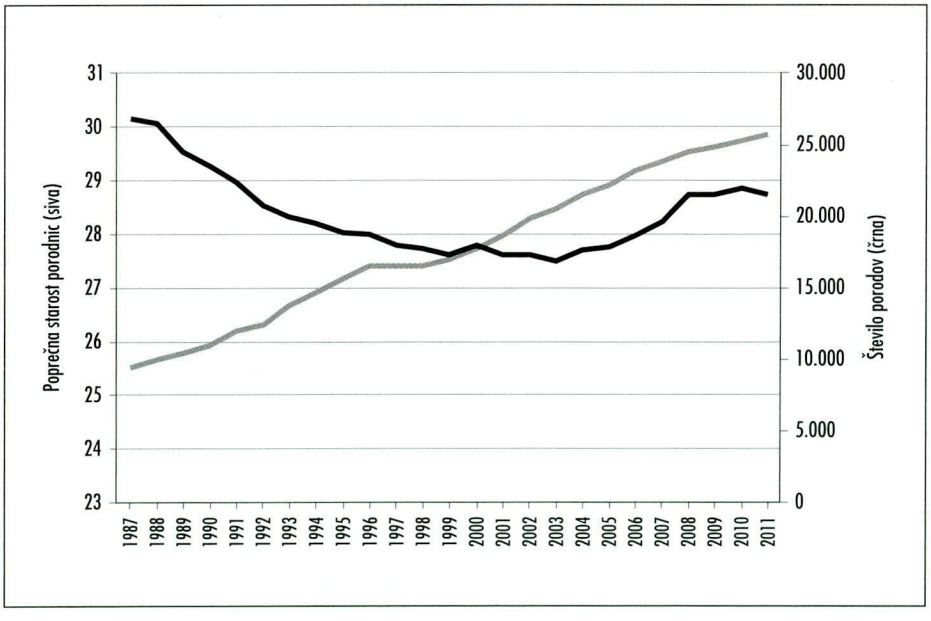
- < 28 t. n., ekstremna prematurnost, v Sloveniji 543 (7,6 %), v ZDA okoli 5 %,
- 28–31 t. n., huda prematurnost, v Sloveniji 735 (10,3 %), v ZDA okoli 15 %,
- 32–33 t. n., zmerna prematurnost, v Sloveniji 872 (12,3 %), v ZDA okoli 20 % in
- 34–36 t. n., blaga prematurnost, v Sloveniji 4.961 (69,8 %), v ZDA okoli 60–70 %.

DELITEV PREZGODNJEGA PORODA GLEDE NA ZAČETEK PORODA

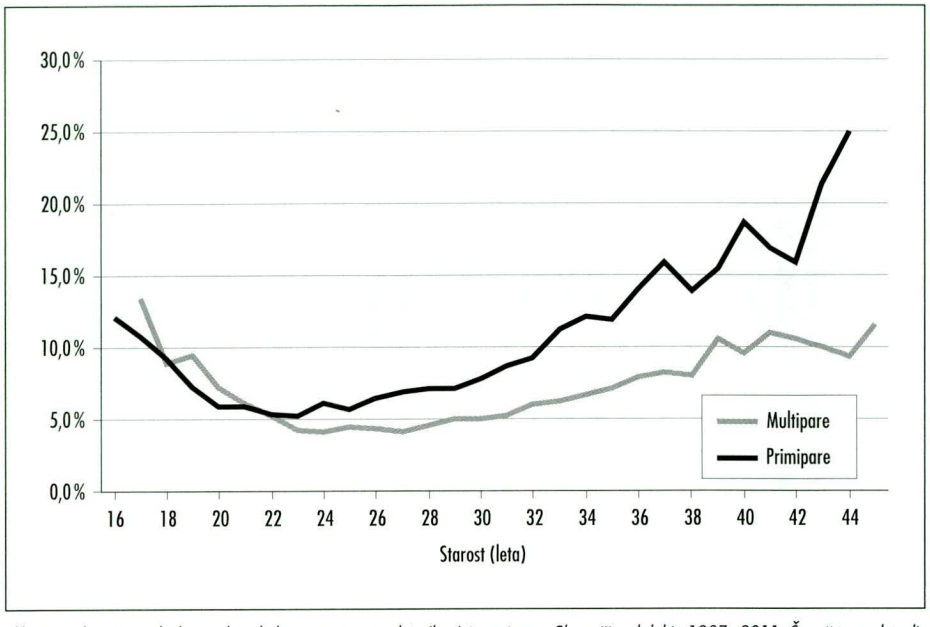
Glede na začetek poroda se PP delijo na spontane PP in iatrogene PP.



Slika 3. *Delež večplodnih nosečnosti v Sloveniji v obdobju 1987–2011 ter delež prezgodnjih porodov pri teh nosečnostih. Siva črta delež večplodnih nosečnosti, črna črta delež prezgodnjih porodov pri večplodnih nosečnostih. PP – prezgodnji porod.*



Slika 4. *Število porodov v Sloveniji v obdobju 1987–2011 (število – merilo na desni Y-osi, črna črta) in starost porodnic (leta – merilo na levi Y-osi, siva črta).*



Slika 5. *Delež prezgodnjih porodov glede na starost porodnic (leta) in pariteto v Sloveniji v obdobju 1987–2011. Črna črta predstavlja prvesnice, siva mnogorodnice.*

Spontani PP se delijo na:

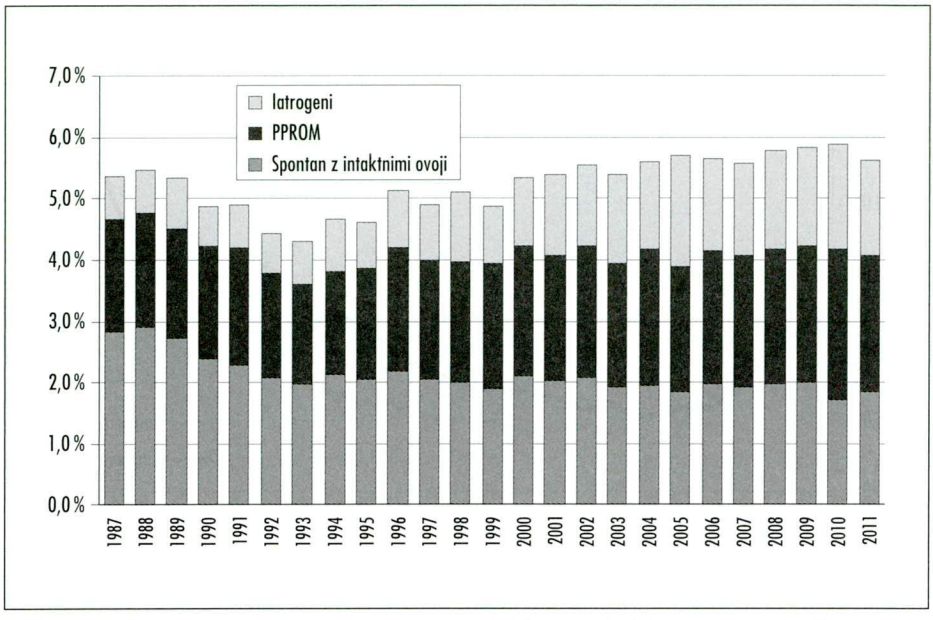
- PP z intaktnimi plodovimi ovoji (začne se s popadki, s popuščanjem materničnega vratu – cervikoistmično insuficienco ali krvavitvijo) in
- PP po predčasnem prezgodnjem razpoku ovojev (PPROM).

V Sloveniji je bilo v obdobju 2007–2011 vseh PP 7.111 (6,7 %). Spontano se je začelo 5.257 (73,9 %) PP, od teh 2.596 z intaktnimi plodovimi ovoji (36,5 %) in 2.661 s PPROM (37,4 %). Manj kot 6 % enoplodnih nosečnostih se konča < 37. t. n. Delež spontanih PP po PPROM pri enoplodnih nekoliko narašča, delež tistih z intaktnimi ovoji pa pada. Do leta 1997 se je več spontanih porodov začelo ob intaktnih ovojih, v zadnjih 12 letih pa se jih več začne s PPROM (slika 6).

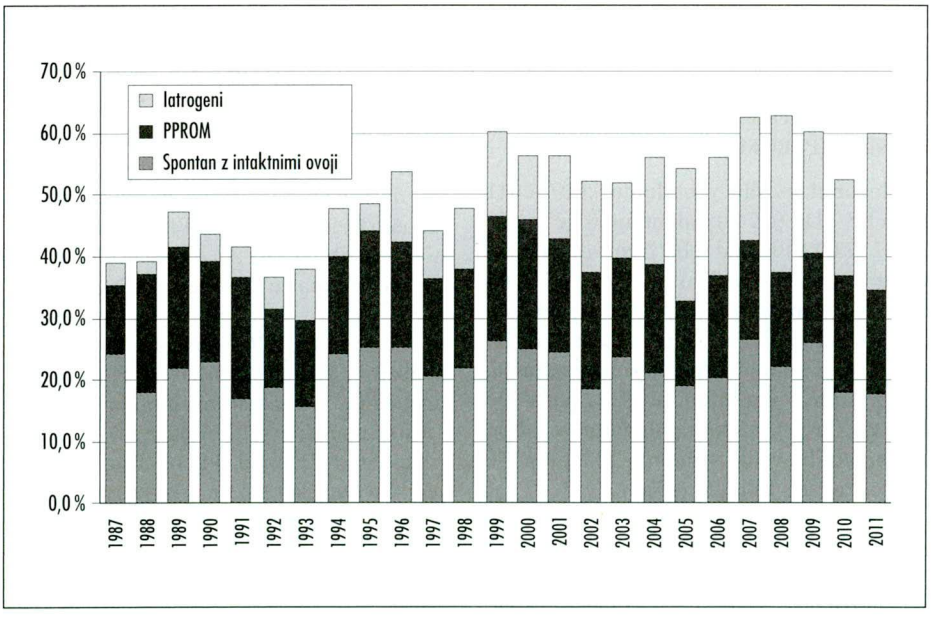
Pri dvoplodnih nosečnosti se jih je od leta 1999 med 50 in 60 % končalo < 37. t. n., največ se jih je začelo spontano ob intaktnih ovojih (slika 7). Delež iatrogenih PP vseskozi narašča, najbolj v zadnjih letih. V ZDA se 40–45 % PP začne spontano z intaktnimi ovoji, 25–30 % pa s PPROM *(5)*.

Iatrogenih PP, to je porodov, izzvanih zaradi maternalnih ali fetalnih indikacij, je bilo v obdobju 2007–2011 v Sloveniji 1.854 (26,1 % od vseh PP). V ZDA imajo iatrogenih PP več, 30–35 % *(5)*. Od začetka devetdesetih let v ZDA narašča delež iatrogenih PP, temu pa je sledil padec perinatalne umrljivosti in obolevnosti; največji padec je pri otrocih, rojenih med 34. in 36. t. n. *(6)*. V Sloveniji narašča delež iatrogenih PP pri enoplodnih nosečnostih od začetka devetdesetih let, pri dvoplodnih pa že iz osemdesetih let (sliki 6 in 8).

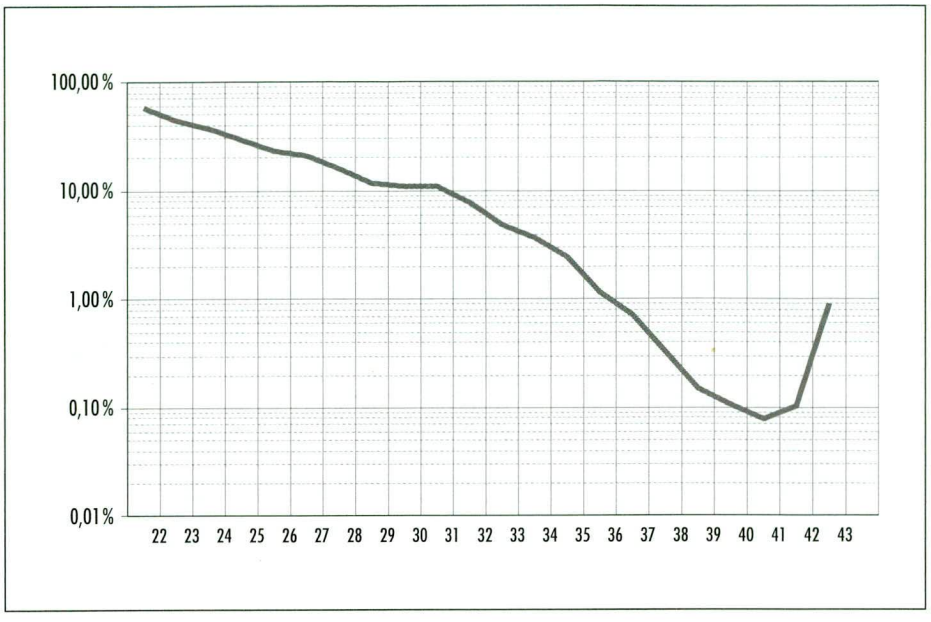
Za obdobje 1997–2009 smo podrobneje analizirali porode dvojčkov v Sloveniji ter ugotovili trend naraščanja porodov dvojčkov s carskim rezom (1,1 % na leto) ter trend naraščanja PP med 34. in 36. t. n., delež porodov dvojčkov < 33. t. n. pa je ostal nespremenjen. V tem obdobju je občutno padala neonatalna umrljivost, obolevnost (respiratorni distres sindrom, interventrikularna krvavitev, periventrikularna levkomalacija) pa ni porastla, rezultati torej kažejo, da je pri dvojčkih iatrogena blaga prematurnost izboljšala perinatalne rezultate *(7)*.



Slika 6. *Delež prezgodnjih porodov < 37. tednom nosečnosti pri enoplodnih nosečnostih glede na začetek poroda v Sloveniji v obdobju 1987–2011. Spodnji stolpec predstavlja spontan začetek z intaktnimi ovoji, srednji stolpec spontan začetek po predčasnem prezgodnjem razpoku ovojev in zgornji stolpec iatrogeni prezgodnji porodi. PPROM – predčasni prezgodnji razpok ovojev.*



Slika 7. *Delež prezgodnjih porodov < 37. tednom nosečnosti pri dvoplodnih nosečnostih glede na začetek poroda v Sloveniji 1987–2011. Spodnji stolpec predstavlja spontan začetek z intaktnimi ovoji, srednji stolpec spontan začetek po predčasnem prezgodnjem razpoku ovojev in srednji stolpec iatrogeni prezgodnji porodi. PPROM – predčasni prezgodnji razpok ovojev.*



Slika 8. *Perinatalna umrljivost glede na višino nosečnosti ob porodu (tedni) v Sloveniji v obdobju 1987–2011.*

PP se lahko konča po vaginalni poti ali s carskim rezom. V Sloveniji je bilo v obdobju 2007–2011 2.280 PP (32,1 %) dokončanih s carskim rezom, 4.831 (67,9 %) pa po vaginalni poti. Med iatrogenimi PP se jih je 53,5 % (990/1.852) začelo z elektivnim carskim rezom, 612 (33,0 %) z indukcijo s prostaglandini, 250 (13,5 %) pa z umetnim predrtjem ovojev.

PERINATALNA UMRLJIVOST

Tveganja za umrljivost in obolevnost v perinatalnem in neonatalnem obdobju ter v otroštvu je najmanjše pri otrocih, rojenih med 39. in 41. t. n. Nižja kot je gestacija, večja so tveganja za umrljivost in obolevnost, enako kažejo tudi slovenski podatki (slika 8) *(2)*. V drugi polovici 42. t. n. perinatalna umrljivost skokovito poraste.

Perinatalna umrljivost se deli na mrtvorojenost in zgodnjo neonatalno umrljivost. Mrtvorojenost je eden velikih problemov v perinatologiji in ostaja zadnjih 25 let vseskozi na podobni ravni (6–7/1.000 živorojenih). Zgodnja neonatalna umrljivost pa je v Sloveniji v zadnjih letih pomembno padla (slika 9).

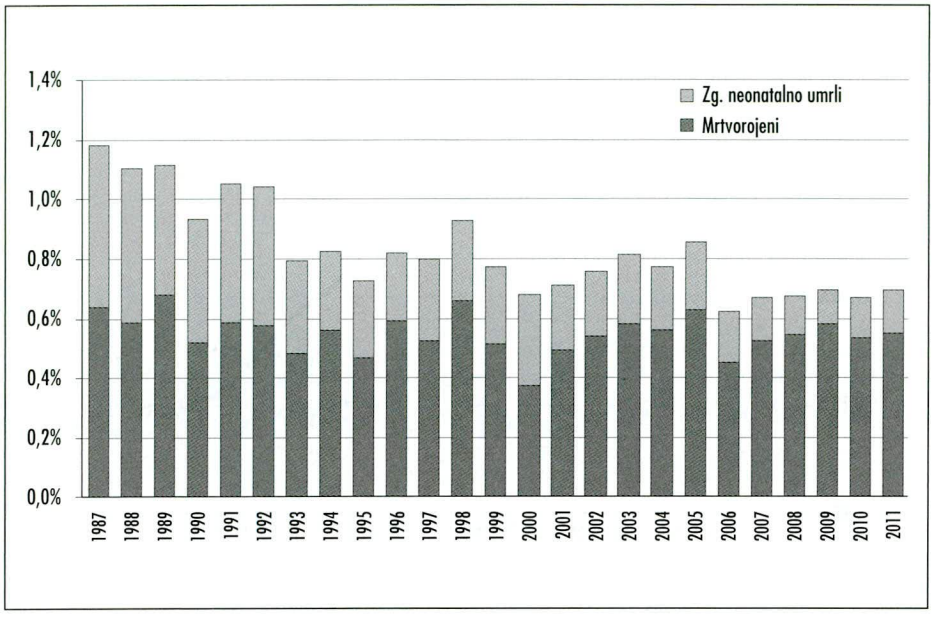
Nizka in zelo nizka porodna teža

Izzide nosečnosti in porodov lahko ocenjujemo tudi na podlagi porodne teže (PT) novorojenčkov. Teža < 2.500 g je nizka PT (angl. *low birth weight*, LBW), teža < 1.500 g pa zelo nizka PT (angl. *very low birth weight*, VLBW). Otroci z nizko in zelo nizko PT so pogosto rojeni prezgodaj in imajo večje tveganje za obolevnost in umrljivost tako ob rojstvu kot kasneje v življenju. Slika 1 prikazuje, da je v Sloveniji delež otrok, rojenih s PT < 2.500 g, v stalnem porastu od sredine devetdesetih let in narašča vzporedno z deležem PP, kar je pričakovano.

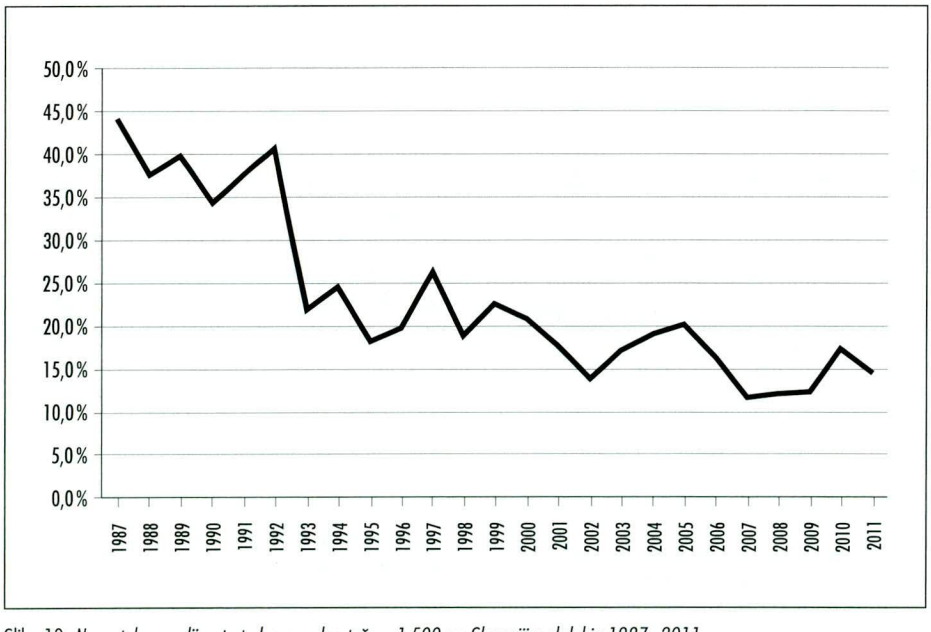
V Evropi je bilo leta 2004 4,2–8,5 % živorojenih otrok s PT < 2.500 g, največ v Grčiji in na Madžarskem, delež otrok s PT < 1.500 g pa je bil 0,7–1,4 % *(4)*. Meddržavne razlike so pomembno večje pri PT < 2.500 g, pri PT < 1.500 g so manjše. V Sloveniji je bilo leta 2004 0,9 % otrok s PT < 1.500 g in 4,9 % s PT < 2.500 g *(4)*.

Izidi nosečnosti pri porodni teži, nižji od 1.500 g

Pri otrocih, rojenih s PT < 1.500 g, je perinatalna umrljivost največja. Le dobra neonatalna



Slika 9. *Perinatalna umrljivost v Sloveniji za posamezna leta v obdobju 1987–2011, ločeno na mrtvorojenost (temni stolpci) in zgodnjo neonatalno umrljivost (svetli stolpci).*



Slika 10. *Neonatalna umrljivost otrok s porodno težo < 1.500 g v Sloveniji v obdobju 1987–2011.*

oskrba jim lahko omogoči preživetje. Slika 10 prikazuje padanje neonatalne umrljivosti pri otrocih s PT < 1.500 g v 25 letih v Sloveniji. Večje znižanje umrljivosti otrok s PT < 1.500 g smo tako pri nas kot v svetu dosegli pred 20 leti z uvedbo transporta *in utero* v terciarne centre, z rabo antenatalnih steroidov in zdravljenjem dihalne stiske novorojenčkov z nadomestnim surfaktantom. V zadnjem desetletju ni bilo pomembnejših premikov v neonatologiji in padanje neonatalne umrljivosti pri PT < 1.500 g ni več tako izrazito (slika 10). Viden je sicer še počasen trend padanja umrljivosti in naraščanja preživetja brez posledic prezgodnjega rojstva ob odpustu iz porodnišnice.

Za oceno dela neonatalnih intenzivnih enot in s ciljem izboljševanja rezultatov zdravljenja otrok s PT med 500 in 1.500 g je bila ustanovljena prostovoljna, neprofitna organizacija – podatkovna baza *Vermont Oxford Network* (VON), v katero je vključenih 900 neonatalnih enot iz razvitega sveta. VON omogoča primerjavo uspehov zdravljenja otrok s PT < 1.500 g med vključenimi intenzivnimi enotami. Enota za intenzivno nego in terapijo novorojenčkov na Kliničnem oddelku za perinatologijo Ginekološke klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (EINT LJ) je v VON vključena od leta 2008.

Podatki v tabelah 1 in 2 kažejo rezultate EINT LJ, kjer je zdravljenih 80 % vseh slovenskih otrok s PT < 1.500 g, v primerjavi s podatkovno bazo VON. Umrljivost novorojenčkov je v EINT LJ manjša, preživetje brez hude obolevnosti pa pomembno večje, kot je povprečje v intenzivnih enotah, ki so vključene v VON (slika 11).

Rezultati zdravljenja prezgodaj rojenih otrok dosegajo v zadnjih letih plato. Odkritja, ki bi lahko izboljšala kvaliteto njihovega preživetja (uporaba matičnih celic za zdravljenje možganske krvavitve, bronhopulmonalne displazije, retinopatije nedonošenčka idr.), so v fazah poskusov na živalih in prvih kliničnih testiranj, zato je preprečevanje PP zelo pomembno.

ZAKLJUČEK

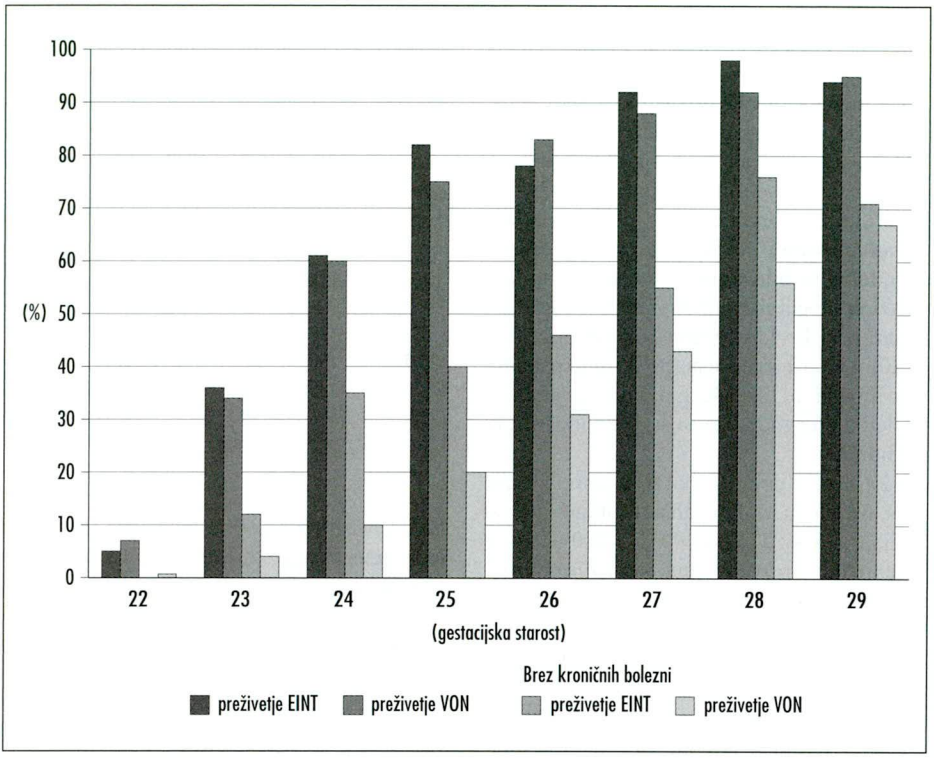
PP je pomemben svetovni problem, saj se po svetu 11 % otrok rodi prezgodaj, problem je največji v Afriki in južni Aziji. Pri nas se rodi < 37. t. n. nekaj manj kot 7 % otrok, od enojčkov se jih < 37. t. n. rodi < 6 %, dvojčkov pa 50–60 %. V zadnjih letih je delež vseh PP malenkost upadel, cilj pa je čim bolj znižati incidenco PP. Blag padec PP so v zadnjih petih letih zabeležili tudi v ZDA. Le v treh državah pa je bilo leta 2010 manj PP kot leta 1990. Pri nas in v svetu narašča delež iatrogenih PP, pri dvojčkih bolj izrazito kot pri enojčkih. Pri dvojčkih je v Sloveniji med 1997 in 2009 porastel delež porodov med 34. in 36. tednom, neonatalna umrljivost je padla, obolevnost pa ni porastla.

Tabela 1. *Umrljivost novorojenčkov s porodno težo < 1.500 g z izključeno zgodnjo umrljivostjo; primerjava med Enoto za intenzivno nego in terapijo novorojenčkov na Kliničnem oddelku za perinatologijo Ginekološke klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana in podatkovno bazo Vermont Oxford. EINT LJ – Enota za intenzivno nego in terapijo Ljubljana, VON – angl. Vermont Oxford network.*

	EINT LJ		VON	
leto	število otrok	%	število otrok	%
2008	158	8,2	53.797	11,0
2009	150	8,3	58.455	10,9
2010	168	8,3	54.625	10,4
2011	156	5,1	56.171	10,0

Tabela 2. *Preživetje novorojenčkov s porodno težo < 1.500 g brez hude obolevnosti (možganska krvavitev 3. in 4. stopnje, periventrikularna levkomalacija, nekrotizirajoči enterokolitis, retinopatija nedonošenčka, bronhopulmonalna displazija) ob odpustu; primerjava med Enoto za intenzivno nego in terapijo novorojenčkov na Kliničnem oddelku za perinatologijo Ginekološke klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana in podatkovno bazo Vermont Oxford. EINT LJ – Enota za intenzivno nego in terapijo Ljubljana, VON – angl. Vermont Oxford network.*

	EINT LJ		VON	
leto	število otrok	%	število otrok	%
2008	165	67,3	57.006	50,2
2009	156	67,3	58.455	50,8
2010	177	66,1	57.762	52,2
2011	165	67,9	59.408	55,2



Slika 11. *Deleži otrok s porodno težo < 1.500 g, ki so preživeli, in deleži otrok s porodno težo < 1.500 g, ki so preživeli brez kroničnih bolezni nedonošenosti (možganska krvavitev 3. in 4. stopnje, periventrikularna levkomalacija, nekrotizirajočii enterokolitis, retinopatija nedonošenčka, bronhopulmonalna displazija) po tednih nosečnosti; primerjava med Enoto za intenzivno nego in terapijo novorojenčkov na Kliničnem oddelku za perinatologijo Ginekološke klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana in podatkovno bazo Vermont Oxford, podatki so povprečje za obdobje 2008–2011. EINT LJ – Enota za intenzivno nego in terapijo Ljubljana, VON – angl. Vermont Oxford network.*

Zgodnja neonatalna umrljivost je v Sloveniji v zadnjih 25 letih pomembno padla, veliko zaslug imajo neonatologi, ki imajo zelo dobre rezultate preživetja brez hude obolevnosti tudi pri otrocih s PT < 1.500 g, kar potrjuje primerjava s svetovno bazo podatkov *Vermont Oxford*.

LITERATURA

1. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. Lancet. 2012; 379 (9832): 2162–72.
2. Committee on Practice Bulletins – Obstetrics, The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth. Obstet Gynecol. 2012; 120 (4): 964–73.
3. Kuehn BM. Center takes broader look at preterm birth. JAMA. 2012; 308 (23): 2448.
4. European perinatal health report [internet]. Data from 2004 [citirano 2013 Mar 10]. Dosegljivo na: www.europeristat.com
5. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, et al. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet. 2008; 371 (9606): 75–84.
6. Lisonkova S, Hutcheon JA, Joseph KS. Temporal trends in neonatal outcomes following iatrogenic preterm delivery. BMC Pregnancy Childbirth. 2011; 11: 39.
7. Tul N, Verdenik I, Trojner-Bregar A, et al. Correlates of the trend of cesarean section rates in twin pregnancies. J Perinat Med. 2012; 40 (3): 241–3.

Nataša Tul[1]

Napovedovanje prezgodnjega poroda

Predicting Preterm Delivery

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: prezgodnji porod, dejavniki tveganja, dolžina maternične vratu, fetalni fibronektin, fosforilirani vezalni protein za inzulinu podobni rastni faktor – pIGFBP-1, elektromiografija maternice

Prezgodnji porod je sindrom multifaktorske etiologije. Za oceno tveganja za prezgodnji porod sta potrebni natančna anamneza in ocena dejavnikov tveganja. Nosečnice s predhodnim prezgodnjim porodom in kratkim materničnim vratom imajo največje tveganje za ponovni prezgodnji porod. Ultrazvočna meritev dolžine materničnega vratu je pomembna za napoved prezgodnjega poroda pri simptomatskih in asimptomatskih nosečnicah. Vedno več je dokazov v prid rutinskemu merjenju materničnega vratu vaginalno med 20. in 24. tednom nosečnosti, pri materničnem vratu, krajšem od 15 mm, pa v prid aplikaciji progesterona vaginalno. Odsotnost fetalnega fibronektina ali fosforiliranega vezalnega proteina za inzulinu podoben rastni faktor 1 (pIGFBP-1) v cervikalni tekočini ima visoko negativno napovedno vrednost za prezgodnji porod. Merjenje dolžine MV in določanje fetalnega fibronektina ali pIGFBP-1 olajša odločanje o hospitalizaciji, tokolizi in aplikaciji steroidov pri nosečnicah s simptomi prezgodnjega poroda. Obetavna metoda za ločevanje pravega prezgodnjega poroda od nepravega je elektromiografija maternice.

ABSTRACT

KEY WORDS: preterm delivery, risk factors, cervical length, fetal fibronectin, phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 – pGFBP-1, uterine electromyography

Preterm delivery is a syndrome of multifactorial etiology. The assessment of risk for preterm delivery requires a precise history and evaluation of risk factors. Women with a history of preterm delivery and a short cervix are at highest risk of recurrent preterm delivery. Ultrasound measurement of cervical length is important in the prediction of preterm delivery in both symptomatic and asymptomatic women. There is growing evidence in favour of routine cervical length measurement using vaginal ultrasound at 20–24 weeks gestation; at cervix measuring < 15 mm, vaginal administration of progesterone is recommended. The absence of fetal fibronectin or phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 (pGFBP-1) in the cervical mucus has a highly negative predictive value for preterm delivery. The measurement of cervical length and determination of fetal fibronectin or pGFBP-1 facilitates the decisions on hospitalization, introduction of tocolysis, and steroid administration in women with symptoms of preterm delivery. Uterine electromyography is a promising method for differentiating true from false preterm delivery.

[1] Doc. dr. Nataša Tul, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; natasa.tul@guest.arnes.si

UVOD

Prezgodnji porod (PP), ki je bil dolga desetletja obrobna klinična entiteta, je danes prepoznan kot sindrom in je eden od velikih problemov v perinatologiji (ob preeklampsiji, zastoju v rasti ploda in intrauterini smrti). V razvitem svetu je PP glavni vzrok za umrljivost novorojenčkov, pomemben problem je tudi v nerazvitem svetu. Etiologija je multifaktorska in kljub številnim raziskavam še ne povsem pojasnjena. PP verjetno sprožijo imunološko pogojeni procesi: vnetja, okužbe, uteroplacentarna ishemija, krvavitev, preraztegnjenost maternice in stres *(1)*.

Incidenca PP v svetu narašča, in ker so poskusi njenega zniževanja slabo uspešni, se teža problema povečuje. Klinična slika je pogosto nejasna in prepoznana šele, ko je za ukrepanje že (pre)pozno.

Obolevnost in umrljivost sta obratno sorazmerna z višino nosečnosti ob porodu *(2)*. Preživetje prezgodaj rojenih otrok se še vedno izboljšuje, vendar ima pomemben delež teh otrok dolgotrajne zdravstvene težave, zlasti v prvem letu življenja. Kakšne posledice utegnejo imeti v odrasli dobi in starosti, je še neznano. Raziskave kažejo, da je z nizko porodno težo povezano povečano tveganje za srčnožilne in metabolne bolezni v odrasli dobi *(2)*.

Dve tretjini PP predstavljajo spontani PP, ki se začnejo s popadki, razpokom ovojev ali nebolečim odpiranjem materničnega vratu, ena tretjina PP pa je iatrogenih, večinoma zaradi preeklampsije. Cilj prenatalne medicine je pravočasno prepoznati nosečnice, ki jim grozi PP, in PP ciljano preprečevati ali vsaj odložiti. Želimo, da bi uspešnemu napovedovanju PP sledilo uspešno preprečevanje.

Zanimivo je, da kar 90 % nosečnic, ki pridejo z znaki PP, ne rodi v naslednjem tednu. Kar 75 % teh nosečnic rodi po 37. tednu nosečnosti (t. n.) *(3)*. Testi, s katerimi najdemo nosečnice, ki bodo dejansko rodile prezgodaj, so izjemno pomembni, saj se lahko izognemo nepotrebnim hospitalizacijam, transportu v terciarne centre, aplikaciji steroidov in tokolitikov, obenem pa pravilno ukrepamo pri tistih, ki bodo dejansko rodile prezgodaj.

STOPENJSKO OCENJEVANJE TVEGANJA ZA PREZGODNJI POROD

1. Prva stopnja je natančna anamneza z ozirom na dejavnike tveganja.
2. Ocena biofizičnih in biokemičnih označevalcev: dolžina materničnega vratu, fetalni fibronektin, pIGFBP-1.
3. Preprečevanje PP: progesteron, tokoliza, cerklaža, obroček, antibiotiki.

Dejavnik tveganja za prezgodnji porod, prisotni pred nosečnostjo in ob njenem začetku

Leta 2002 je Ivan Verdenik zagovarjal doktorsko delo o dejavnikih tveganja za PP v Sloveniji. Analiziral je 148.791 nosečnosti in ugotovil, da so najpomembnejši dejavniki tveganja za PP pred 37. t. n., ki so prisotni že pred zanositvijo: sladkorna bolezen, konizacija, predhodni PP in prirojene nepravilnosti maternice, za PP pred 32. t. n. pa: konizacija, predhodni PP in prirojene nepravilnosti maternice, zelo mlada ali stara prvesnica ter hipertenzija. Tem se v nosečnosti pridružijo še sum na ali že ugotovljena anomalija ploda ter krvavitve v nosečnosti. Za našo populacijo je značilna visoka ogroženost tistih, ki so zelo zmanjšale količino gospodinjskega dela v nosečnosti, in tistih, ki v nosečnosti ne hodijo na preglede *(4)*. Na podlagi Verdenikovega doktorata so sedaj dejavniki tveganja in opozorilni znaki objavljeni v slovenski materinski knjižici. Večinoma so podobni dejavniki tveganja objavljeni tudi v tuji literaturi.

Predhodni PP je klinično najpomembnejši dejavnik tveganja za PP, vendar je ta anamnestičen podatek uporaben le pri mnogorodnicah, ki so že rodile prezgodaj *(4, 5)*. Pri njih je tveganje za PP odvisno od izida predhodnih nosečnosti in je obratno sorazmerno z gestacijsko starostjo ob predhodnem PP; na splošno je tveganje za ponovni PP 1,5 do 2,5-krat večje kot pri ženskah brez PP v anamnezi *(1, 5)*. Pri tistih, pri katerih se je predhodna nosečnost končala spontano med 16. in 24. t. n., je tveganje za PP do vključno 34. t. n. 7 %, pade na 3 % pri tistih, pri katerih se je predhodna nosečnost končala med 31. in 33. t. n. ter na 0,6 %, če so se vse predhodne nosečnosti končale po 37. t. n. *(6)*. Večje število PP ali poz-

nih splavov v anamnezi poveča tveganje za ponovni PP, terminski porod po PP pa tveganje zniža.

Starost igra pomembno vlogo. Zelo mlade nosečnice (stare do vključno 18 let) ter prvesnice, stare 33 let ali več, in mnogorodnice, stare 36 let ali več, pogosteje rodijo prezgodaj *(4)*. Da tveganje za PP, zlasti PP pred 34. t. n., narašča obratno sorazmerno s starostjo nosečnic, poročajo tudi v literaturi *(6)*. Pri 20 let stari, 164 cm visoki prvesnici kavkaške rase je tveganje za PP do vključno 34. t. n. 0,6 %, nato s starostjo linearno narašča in je pri podobni 45-letnici dvakrat večje (1,2 %). Nosečnice z afriškimi koreninami imajo ob enakih socioekonomskih pogojih in enaki zdravstveni oskrbi tveganje za PP do vključno 34. t. n. 1,1–2,1 %, kar kaže na pomembno vlogo genetske predispozicije *(6)*.

Kajenje je pomemben dejavnik tveganja tako za spontani kot za iatrogeni PP *(1, 4, 6)*. Metaanaliza 20 prospektivnih raziskav je pokazala, da kajenje poveča tveganje za PP za faktor 1,3 *(7)*. Večje kot je število pokajenih cigaret, večje je tveganje. Nikotin in ogljikov monoksid sta močna vazokonstriktorja. O tem dejstvu je treba kadilke seznaniti na prvem pregledu v nosečnosti, še bolje pa pred načrtovano nosečnostjo.

Razvojne nepravilnosti maternice, posegi na materničnem vratu (MV) (konizacija, trahelektomija), kirurške dilatacije MV, kiretaže in drugi posegi na maternici ter zanositev z biomedicinsko pomočjo povečajo tveganje za PP *(4)*. Ob vseh posegih na maternici oz. materničnem vratu obstaja možnost vnosa infekta in kolonizacije maternice ter poškodbe endometrija, kar poveča tveganje za PP *(5)*. Prav tako imajo povečano tveganje nosečnice s kroničnimi boleznimi (bolnice s povečanim krvnim tlakom, ledvičnimi boleznimi ali sladkorno boleznijo) *(4, 5)*.

Kratek časovni interval med nosečnostmi (zlasti manj kot 6 mesecev) poveča tveganje za PP za 2-krat. Najbolj so ogrožene nosečnice, ki so že prezgodaj rodile. Maternica nima dovolj časa, da se povrne v normalno stanje, predvsem da se izničijo imunološko-vnetni procesi, ki so se dogajali ob prejšnjem PP. Nosečnost tudi izprazni zaloge esencialnih vitaminov, mineralov in aminokislin, in če je čas do naslednje nosečnosti prekratek, ženska nima časa, da bi te zaloge zapolnila *(1)*. Najmanjše tveganje za PP in nizko porodno težo je, če je med eno in drugo nosečnostjo 18–23 mesecev *(8)*.

Tveganje za PP do vključno 34. t. n. je obratno sorazmerno s telesno višino nosečnice in narašča od 0,6 % pri 180 cm visoki do 1,3 % pri 140 cm visoki nosečnici *(6)*. Z velikostjo nosečnice verjetno korelira velikost maternice. Pri majhni maternici pride prej do preraztegnjenosti, kar poveča tveganja za krajšanje materničnega vratu, preraztegnjenosti ovojev in njihovega razpoka ter za biokemične spremembe, ki vodijo v PP *(6)*.

Nizek indeks telesne teže (pod 20) poveča tveganje za PP *(5)*. Zelo suhe ženske imajo manjši volumen krvi, zmanjšan pretok po uterinih arterijah, nižje koncentracije vitaminov in mineralov, kar poveča tveganje za okužbe *(1)*. Debelost poveča tveganje za številne zaplete v nosečnosti, kar poveča tveganje za inducirani PP, ne pa za spontani PP *(1, 9)*.

Dejavniki tveganja, ki se pojavijo v nosečnosti

Posebno ogrožene so nosečnice z večplodnimi nosečnostmi, zlasti če so starejše, če so zanosile po oploditvi z biomedicinsko pomočjo, so nižje rasti, so prvesnice ali imajo pridružene bolezni.

Krvavitev v nosečnosti poveča tveganje za PP; krvavitev v prvem trimesečju pri enoplodnih nosečnostih poveča tveganje za PP za faktor 1,5 (Lučovnik, neobjavljeno), po nekaterih podatkih pa se tveganje za PP med 28. in 31. tednom poveča za faktor 3 *(4, 10)*. Krvavitev v prvem trimesečju pri dvojčkih ne poveča tveganja za PP (Lučovnik, neobjavljeno).

Intrauterina okužba je pogost vzrok za PP, saj aktivira imunski sistem, sprostijo se citokini, ki stimulirajo nastajanje prostaglandinov, sledijo krči maternice. Ob vnetju pride lahko do degradacije ekstracelularnega matriksa, kar vodi v razpok ovojev *(1)*. Intraamnijska okužba je lahko kronična, odgovorna pa je zlasti za zelo prezgodnje porode. Večina PP med 21. in 24. t. n. je povezana s histološko dokazanim horioamnionitisom, pri PP med 35.–36. t. n. pa je horioamnionitis dokazan le v 10 % *(1)*. Mikroorganizmi pridejo v amnijsko votlino

najpogosteje po ascendentni poti iz nožnice, lahko pa hematogeno preko posteljice, retrogradno preko jajcevodov ali neposredno ob invazivnih posegih (biopsija resic, amniocenteza), maternica pa je lahko kolonizirana že pred nosečnostjo. Intraamnijska okužba se razširi na plod, ki razvije vnetni odgovor (angl. *fetal inflammatory response syndrome*, FIRS), ta pa je vzrok za poškodbo ploda in dolgoročne posledice (cerebralno paralizo, periventrikularno levkomalcijo, pljučne bolezni) *(1)*. Bakterijska vaginoza je povezana z 1,5–3-krat večjim tveganjem za PP, kolonizacija s streptokokom skupine B pa tveganja ne poveča *(1)*.

Asimptomatska bakteriurija, pielonefritis, pljučnica, apendicitis in vnetja obzobnih tkiv povečajo tveganje za PP *(1)*. Žal zdravljenje okužb sečil ali obzobnih tkiv ne zniža incidence PP *(5)*. Tveganje je večje pri nosečnicah s kroničnimi boleznimi, zlasti hipertenzijo, ali kirurškim posegom v nosečnosti *(1, 4)*. Tudi pri motnjah v količini plodovnice (polihidramnij in oligohidramnij) je povečano tveganje za PP *(1)*.

Biofizični in biokemični označevalci

Pri PP naj bi pomembno vlogo imela nepravilna placentacija, zato so se številni raziskovalci poglobili v iskanje biokemičnih označevalcev, ki bi pomagali pri presejanju za PP. Žal so ugotovili, da biokemični označevalci v materini krvi niso dovolj napovedni, da bi bili uporabni v modelu za oceno tveganja za PP, čeprav določene povezave med vrednostmi nekaterih označevalcev in PP obstajajo. V naši populaciji smo opazili, da je bil inhibin A med 11. in 14. t. n. pogosteje visok pri nosečnicah, ki so rodile pred 34. t. n. *(11)*. Tudi ocena razvoja placentacije preko ocene pretokov skozi uterine arterije ni uporabna za napovedovanje tveganja za PP *(6)*.

Maternični vrat

Ko se približuje porod, se MV skrajša, zmehča in razširi, kar lahko zaznamo z digitalnim pregledom ali ultrazvočno preiskavo (UZ), ki je za oceno MV bolj objektivna kot digitalna preiskava. UZ meritev dolžine MV je pomembna za napoved PP pri simptomatskih in asimptomatskih nosečnicah. Merjenje preko nožnice (transvaginalni UZ) je natančnejše kot merjenje preko trebušne stene ali presredka. Ob oceni MV lahko ocenimo še lego posteljice v odnosu na notranje maternično ustje.

Povprečna dolžina MV med 20. in 24. t. n. nosečnosti je 36 mm. Krajši kot je MV, večje je tveganje za PP. MV, dolg do vključno 25 mm, je definiran kot kratek MV *(5)*. Tveganje za PP strmo naraste pri MV, dolgem do vključno 15 mm, pri nosečnicah z večplodno nosečnostjo pa pri MV, dolgem do vključno 25 mm. Pri večini nosečnic s kratkim MV je notranje ustje MV lijakasto razprto (angl. *funneling*). Pri nosečnicah, ki imajo dolg MV, lijakasta oblika notranjega ustja ne poveča tveganja za PP.

Smernice ISUOG o rutinskem pregledu med 20. in 24. t. n. iz leta 2011 ne vključujejo rutinskega merjenja MV, saj še ni bilo dovolj dokazov, da je finančno dovolj učinkovito *(12)*. Priporočila ACOG iz leta 2012 pa že govorijo, da univerzalno presejanje pri ženskah brez PP v anamnezi ni obvezno, veljalo pa bi o njem razmisliti *(5)*. Priporočajo, da se med pregledom oceni MV vsaj transabdominalno. Če si ga ne moremo dobro prikazati ali je kratek, svetujejo transvaginalno oceno MV *(5)*. Raziskave o rutinskem merjenju MV med 18. in 24. t. n., ki mu sledi terapija s progesteronom pri MV, dolgem do vključno 15 mm, so dokazale tudi ekonomsko upravičenost, zato je treba resno razmisliti in spremeniti priporočila o presejanju za PP z rutinskim merjenjem MV *(13, 14)*. Nosečnice si to zaslužijo, *»doing nothing is no longer an option« (15)*.

Veliko ginekologov v Sloveniji, tudi sama, merimo dolžino MV pri vseh nosečnicah med 20. in 24. t. n. nosečnosti ob rednem pregledu; pregled se podaljša le za nekaj minut. Pri nosečnicah z dejavniki tveganja za PP, zlasti predhodnim PP, in pri večplodnih nosečnostih, pa priporočamo redno periodično merjenje MV: pri tistih, pri katerih je tveganje veliko, na 1–2 tedna, pri manjšem tveganju pa na 4 tedne.

Intraamnijska usedlina (angl. *sludge*) je novejši UZ znak, ki ga lahko opazimo med merjenjem MV: tik nad notranjim maternič-nim ustjem vidimo prosto plavajočo ehogeno snov. Prisotnost usedline poveča tveganje

za PP in horioamnionitis. Etiološko je usedlina verjetno posledica mikrobne invazije v amnijski prostor ali morda posledica intraamnijske krvavitve.

Merjenje MV je pomembno pri simptomatskih nosečnicah, saj loči nosečnice s pravim in lažnim grozečim PP. Nosečnice z MV, daljšim od 30 mm, imajo manj kot 1 % tveganja, da bodo rodile v naslednjem tednu, zato ni potrebna agresivna terapija za preprečevanje PP *(1, 16)*.

Fetalni fibronektin

Fetalni fibronektin (fFN) je glikoprotein, ki deluje kot vezna snov med deciduo in horionom. V cervikovaginalnem izločku je normalno prisoten v prvi polovici nosečnosti, po 22. t. n. pa ne več. Če pride do luščenja horiona, se fFN sprošča v cervikalni izloček. Prisotnost fFN po 22. t. n. je povezana z dejanskim PP pri simptomatskih in asimptomatskih nosečnicah. Pri asimptomatskih nosečnicah med 22. in 24. t. n. poveča tveganje za PP pred 32. t. n. za 14-krat. Klinično ravnanje pri asimptomatskih nosečnicah s pozitivnim fFN je nedorečeno. Hitri test je lahko lažno pozitiven ob prisotnosti krvi ali sperme v nožnici *(17)*.

Testi na fFN imajo odlično negativno napovedno vrednost: če je test negativen, bo le 1 % nosečnic rodilo v naslednjem tednu *(1)*. ACOG svetuje uporabo testa fFN pri nosečnicah med 24. in 34. t. n. s simptomi PP, pri katerih ni prezgodnjega predčasnega razpoka mehurja (PPROM) in je cerviks dilatiran manj kot 3 cm *(5)*. Rezultat testa je pomemben pri odločanju za steroide, hospitalizacijo in premestitev nosečnice v terciarni center. Po evropskih smernicah iz leta 2011 je pri MV, daljšem od 25 mm, in negativnem testu na fFN odsvetovana tokoliza in aplikacija steroidov *(16)*.

Fosforiliran vezalni protein za inzulinu podoben rastni faktor

S testom ocenjujemo prisotnost pIGFBP-1 v cervikovaginalni tekočini. Podobno kot pri fFN ima dobro negativno napovedno vrednost. Test ni uporaben pri asimptomatskih ženskah z visokim tveganjem za PP *(18)*. Prisotnost sperme ne moti testa, zato je uporaben tudi pri nosečnicah kratek čas po spolnem odnosu *(16)*.

Po raziskavah, v katerih so primerjali napovedno vrednost fFN in pIGFBP-1, naj bi bili rezultati pri pIGFBP-1 nekoliko boljši, vendar sta oba klinično uporabna in je uporaba odvisna od tega, kaj je na voljo *(19–21)*. Oba testa imata dobro negativno napovedno vrednost, testa z dobro pozitivno napovedno vrednostjo pa še nimamo.

Vpliv dednosti na prezgodnji porod

PP je pogostejši pri določenih skupinah (Afričani) in v določenih družinah. V raziskavah so odkrili polimorfizme v različnih genih, povezanih s PP in PPROM. Na PP vpliva genotip matere in ploda, pomembna je tudi interakcija z okoljem *(1, 16)*.

Elektromiografija maternice

Elektromiografija (EMG) maternice je obetavna neinvazivna in objektivna metoda, ki lahko loči pravi PP od nepravega. Z EMG je mogoče zaznati električno ekscitacijo in povezovanje miometrijskih celic, kar vodi v kontrakcije in popadke *(22–26)*.

O preprečevanju PP pišejo drugi članki v tem zborniku (Lučovnik, Vrhkar).

ZAKLJUČEK

PP običajno nosečnice, pa tudi porodničarje preseneti kot strela z jasnega. Lahko nas doleti povsem nepripravljene, če nismo na njegov morebitni prihod pozorni ves čas. Zato napovedovaje PP ni omejeno na določeno obdobje v nosečnosti niti na določeno skupino nosečnic. Večinoma se dogodi pri nosečnicah brez anamnestičnih dejavnikov tveganja (ker je teh nosečnic veliko), pogosteje pa pri nosečnicah z dejavniki tveganja, zato moramo te dejavnike pravočasno prepoznati in nanje opozarjati celotno družbo, ne le potencialnih nosečnic.

Nekatere dejavnike se da preprečiti, če nanje opozarjamo in napovedujemo njihove škodljive posledice. Preprečevanje PP se začne z zdravstveno vzgojo, ko opozarjamo na posledice neželenih nosečnosti (ki se lahko končajo z umetno prekinitvijo, pri najstnicah lahko tudi s PP) in spolni prenos okužb, ki imajo lahko za posledico posege na mater-

ničnem vratu (humani virusi papiloma), v maternični votlini ali zmanjšano plodnost (klamidija), kar vse poveča tveganje za PP. Tudi neprimerna telesna teža, neprimerna starost in kajenje povečajo tveganje za PP.

Na rednih obiskih pri ginekologu (ali družinskem zdravniku) opozarjamo ženske na dejavnike, ki jih lahko spremenijo že pred zanositvijo in tako zmanjšajo tveganje za PP: opustitev kajenja in drugih razvad, ureditev telesne teže in primerna starost ob zanositvi. Posvet pred zanositvijo je pomemben zlasti pri ženskah, ki so že rodile prezgodaj, so imele v predhodnih nosečnostih resne zaplete ali imajo kronične bolezni. Pri teh je treba analizirati vzroke za PP (in druge zaplete) ter načrtovati nosečnost in ukrepe za preprečitev ponovnega PP.

Ob zanositvi oz. prvem pregledu v nosečnosti je pomembna ocena dejavnikov tveganja. V nosečnosti pa priporočamo meritev dolžine MV tudi pri asimptomatskih nosečnicah z nizkim tveganjem, saj je vedno več dokazov, da je meritev koristna in ekonomsko upravičena. Imamo učinkovit ukrep, ki zniža incidenco PP pri asimptomatskih nosečnicah s kratkim MV, to je vaginalna aplikacija progesterona.

Pri nosečnicah, ki pridejo s simptomi PP, je za ločitev pravega PP od nepravega pomembna ocena dolžine MV in prisotnosti pIGFBP-1 v cervikovaginalni tekočini. Pri pravem PP je pomembna pravilna in pravočasna odločitev o hospitalizaciji, steroidih in magnezijevih preparatih, tokolizi in premestitvi v terciarni center, ki ima dobro neonatalno enoto.

LITERATURA

1. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, et al. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet. 2008; 371 (9606): 75–84.
2. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. Lancet. 2008; 371 (9608): 261–9.
3. Ness A, Visintine J, Ricci E, et al. Does knowledge of cervical length and fetal fibronectin affect management of women with threatened preterm labor? A randomized trial. Am J Obstet Gynecol. 2007; 197 (4): 426. e1–7.
4. Verdenik I. Večplastni napovedni model prezgodnjega poroda [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2002.
5. Committee on Practice Bulletins – Obstetrics, The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth. Obstet Gynecol. 2012; 120 (4): 964–73.
6. Beta J, Akolekar R, Ventura W, et al. Prediction of spontaneous preterm delivery from maternal factors, obstetric history and placental perfusion and function at 11–13 weeks. Prenat Diagn. 2011; 31 (1): 75–83.
7. Shah NR, Bracken MB. A systematic review and meta-analysis of prospective studies on the association between maternal cigarette smoking and preterm delivery. Am J Obstet Gynecol. 2000; 182 (2): 465–72.
8. Zhu BP. Effect of interpregnancy interval on birth outcomes: findings from three recent US studies. Int J Gynaecol Obstet. 2005; 89 (Suppl 1): S25–S33.
9. Yogev Y, Catalano PM. Pregnancy and Obesity. Obstet Gynecol Clin N Am. 2009; 36: 185–300.
10. Lykke JA, Dideriksen KL, Lidegaard O, et al. First-trimester vaginal bleeding and complications later in pregnancy. Obstet Gynecol. 2010; 115 (5): 935–44.
11. Tul N, Pusenjak S, Osredkar J, et al. Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free-beta hCG, PAPP-A and inhibin-A. Prenat Diagn. 2003; 23 (12): 990–6.
12. Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, et al; ISUOG Clinical Standards Committee. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011; 37 (1): 116–26.
13. Werner EF, Han CS, Pettker CM, et al. Universal cervical-length screening to prevent preterm birth: a cost-effectiveness analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011; 38 (1): 32–7.
14. Romero R, Yeo L, Miranda J, et al. A blueprint for the prevention of preterm birth: vaginal progesterone in women with a short cervix. J Perinat Med. 2013; 41 (1): 27–44.
15. Campbell S. Universal cervical-length screening and vaginal progesterone prevents early preterm births, reduces neonatal morbidity and is cost saving: doing nothing is no longer an option. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011; 38 (1): 1–9.
16. Di Renzo GC, Roura LC, Facchinetti F, et al. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth. J Matern Fetal Neonatal Med. 2011; 24 (5): 659–67.

17. Chandiramani M, Di Renzo GC, Gottschalk E, et al. Fetal fibronectin as a predictor of spontaneous preterm birth: a European perspective. J Matern Fetal Neonatal Med. 2011; 24 (2): 330–6.
18. Khambay H, Bolt LA, Chandiramani M, et al. The Actim Partus test to predict pre-term birth in asymptomatic high-risk women. J Obstet Gynaecol. 2012; 32 (2): 132–4.
19. Riboni F, Vitulo A, Dell'avanzo M, et al. Biochemical markers predicting pre-term delivery in symptomatic patients: phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 and fetal fibronectin. Arch Gynecol Obstet. 2011; 284 (6): 1325–9.
20. Ting HS, Chin PS, Yeo GS, et al. Comparison of bedside test kits for prediction of preterm delivery: phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 (pIGFBP-1) test and fetal fibronectin test. Ann Acad Med, Singapore. 2007; 36 (6): 399–402.
21. Turnell R, Liu K, Blakney G, et al. A direct comparison of fetal fibronectin [FFN®] and PIGFBP-1 [Actim ™Partus] in the diagnosis of preterm labor [PTL] S-O-OBS-014. J Obstet Gynaecol Can. 2005; 27 (Suppl 5): S17.
22. Kavsek G, Pajntar M, Leskosek B. Electromyographic activity of the uterus above the placental implantation site. Gynecol Obstet Invest. 1999; 48 (2): 81–4.
23. Verdenik I, Pajntar M, Leskosek B. Uterine electrical activity as predictor of preterm birth in women with preterm contractions. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2001; 95 (2): 149–53.
24. Fele-Zorz G, Kavsek G, Novak-Antolic Z, et al. A comparison of various linear and non-linear signal processing techniques to separate uterine EMG records of term and pre-term delivery groups. Med Biol Eng Comput. 2008; 46 (9): 911–22.
25. Lucovnik M, Kuon RJ, Chambliss LR, et al. Use of uterine electromyography to diagnose term and preterm labor. Acta Obstet Gynecol Scand. 2011; 90 (2): 150–7.
26. Lucovnik M, Maner WL, Chambliss LR, et al. Noninvasive uterine electromyography for prediction of preterm delivery. Am J Obstet Gynecol. 2011; 204 (3): 228.

Helena Ban Frangež[1], **Tomaž Tomaževič**[2]

Odkrivanje razvojnih nepravilnosti maternice

Diagnosing Uterine Anomalies

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: razvojne nepravilnosti maternice, pregrada v maternici

Maternica, jajcevodi in zgornji dve tretjini nožnice se razvijejo z zlitjem Müllerjevih (paramezonefričnih) vodov. Zlitje Müllerjevih vodov poteka od spodaj navzgor, pri čemer se medialni steni najprej združita, enotna votlina v maternici in nožnici pa nastane z resorpcijo združene medialne stene. Razvojne nepravilnosti maternice nastanejo zaradi motenj v zlivanju Müllerjevih vodov ali zaradi motenj v resorpciji združene medialne stene. Pogostnost razvojnih nepravilnosti maternice se v populaciji ocenjuje na 5–10 %, med njimi je najpogostejša pregrada v maternici. Ta ima najneugodnejši vpliv na izid nosečnosti in hkrati tudi najenostavnejše kirurško zdravljenje. Po danes veljavnih priporočilih se zato pri ženskah s pregrado v maternici in neugodnim izidom nosečnosti ali neplodnostjo svetuje histeroskopska operacija pregrade.

ABSTRACT

KEY WORDS: uterine anomalies, septate uterus

Uterus, fallopian tubes and the upper third of the vagina are developed with the fusion of the Mullerian (paramesonephric) ducts. The fusion begins at the caudal end and proceeds towards the cranial part. The medial walls of the Mullerian ducts first fuse together and then the united cavity is formed by the resorption of the medial wall. Incomplete fusion or resorption results in uterine anomalies, the prevalence of which among the general population is estimated to be between 5 and 10 %. The most common among them is septate uterus. Septate uterus has the most negative impact on pregnancy and at the same time necessitates the simplest surgical treatment. According to recommendations, women with septate uterus and a history of spontaneous abortion or infertility are advised to start hysteroscopic treatment of uterine septum.

[1] Asist. dr. Helena Ban Frangež, dr. med., Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; helena.ban.frangez@gmail.com

[2] Prof. dr. Tomaž Tomaževič, dr. med., Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

EMBRIONALNI RAZVOJ IN NASTANEK RAZVOJNIH NEPRAVILNOSTI MATERNICE

Maternica, jajcevodi in zgornji dve tretjini nožnice se razvijejo iz Müllerjevih (paramezonefričnih) vodov, ki se pojavijo v 5. tednu embrionalnega življenja. Kavdalna dela vodov se med 8. in 12. tednom zlijeta v enotno cev v obliki črke Y in iz te se razvijeta maternica in zgornji del nožnice. Zlitje Müllerjevih vodov poteka od spodaj navzgor. Medialni steni se najprej združita, enotna votlina v maternici in nožnici pa nastane z resorpcijo združene medialne stene *(1)*.

Različne oblike razvojnih nepravilnosti maternice (RNM) nastanejo kot posledica motenj na štirih stopnjah razvoja *(2)*:

- eden ali oba Müllerjeva voda se ne razvijeta (agenezija, enoroga maternica brez rudimentarnega roga);
- motnja v razvoju votline samo v enem Müllerjevem vodu (enoroga maternica z rudimentarnim rogom brez maternične votline);
- motnja v združevanju ali nepravilno združevanje Müllerjevih vodov (dvojna maternica, dvoroga maternica) ali
- motnja v resorpciji združene medialne stene (majhna ali velika pregrada maternice).

POGOSTNOST RAZVOJNIH NEPRAVILNOSTI MATERNICE

Pogostnost RNM v populaciji je težko oceniti, ocena pa je predvsem odvisna od uporabljene diagnostične metode in preiskovane populacije. Histerosalpingografijo (HSG), ki je bila nekoč edina diagnostična metoda in ji danes pripisujemo 20–60 % diagnostično zanesljivost, je zamenjala ultrazvočna (UZ) preiskava z več kot 95 % selektivnostjo in specifičnostjo.

Avtorji so ocenili pogostnost RNM v različnih populacijah *(3–7)*:

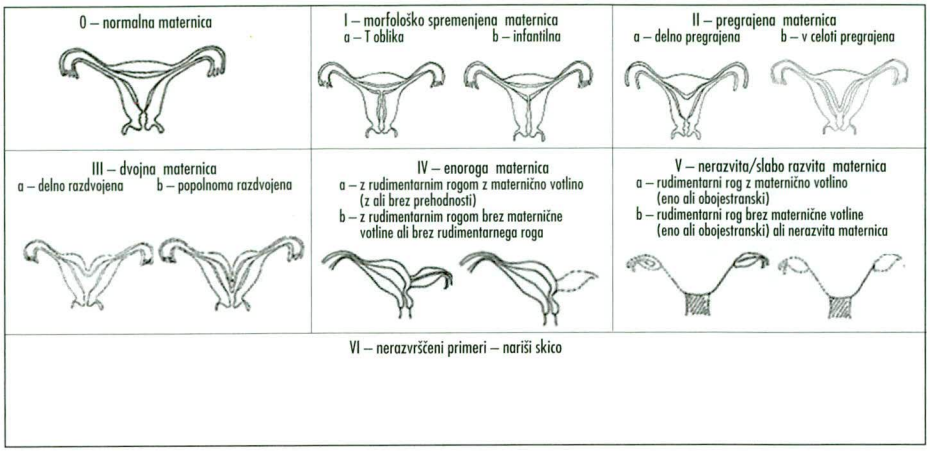
- Maneschi je pri ženskah, ki so prišle na histeroskopijo zaradi prekomerne krvavitve, ocenil RNM na 10 %;
- Simon je s HSG pri plodnih po laparoskopski sterilizaciji ocenil pogostnost večjih RNM na 3,2 %;
- Jurković je s tridimenzionalno UZ preiskavo pri ženskah brez reproduktivnih težav (spremembe na jajčniku, sum na nepravilnosti v mali medenici itd.) ugotovil 5,4 % RNM;
- Acien je z vaginalnim UZ pri mladih pred predpisovanjem kontracepcije ugotovil RNM v 18 %, od tega najpogosteje majhne pregrade (12,4 %) in večje RNM v 5,6 % in
- Ribičeva je z vaginalnim UZ ocenjevala pogostnost razvojnih nepravilnosti maternice pri prezgodnjem porodu, intrauterinem zastoju rasti in normalnem porodu ter na osnovi rezultatov s pomočjo Bayesovega teorema izračunala, da je pogostnost RNM v splošni populaciji 10,6 %.

Večjo pogostnost pa opazimo pri ženskah, ki so imele spontane splave. Ugotovljena pogostnost se pri različnih avtorjih giblje med 12,3 % in 37,6 %. Razpon je velik zaradi različnih diagnostičnih postopkov: samo HSG, histeroskopija ali UZ *(8, 9)*.

RAZVRSTITEV RAZVOJNIH NEPRAVILNOSTI MATERNICE

Do nedavnega je bila najpogosteje uporabljana razvrstitev Ameriškega združenja za plodnost (angl. *American Fertility Society*, AFS) iz leta 1988, ki obsega sedem skupin s podskupinami *(10)*. Leta 2011 je Združenje znanstvenikov za razvojne nepravilnosti maternice (angl. *The Scientific Committee of the Congenital Uterine Malformations*, CONUTA) oblikovalo novo klasifikacijo (slika 1). V njej je pregrada v maternici uvrščena v skupino II. Delno pregrajena maternica (skupina IIa) je opisana kot maternica s pregrado, ki delno pregrajuje maternično votlino in ne sega do notranjega maternicnega ustja, pri čemer je pregrada definirana kot vbočenje fundusa uterusa, ki je večje kot 50 % debeline miometrija. Pregrada, ki sega do notranjega maternicnega ustja, je uvrščena v skupino IIb *(11)*.

Med RNM so najpogostejše pregrade v maternici, ki imajo na eni strani največji vpliv na potek nosečnosti in na drugi najenostavnejšo terapijo. Zato se bomo v tem prispevku omejili le nanje.



Slika 1. *Razvrstitev razvojnih nepravilnosti maternice Združenja znanstvenikov za razvojne nepravilnosti maternice* (angl. *The Scientific Committee of the Congenital Uterine Malformations, CONUTA).*

NOSEČNOSTI PRI ŽENSKAH S PREGRADO V MATERNICI

Pri ženskah s pregrado v maternici, ki zanosijo, je v primerjavi z ženskami z normalno maternico večja verjetnost, da se bo njihova nosečnost končala s spontanim splavom ali prezgodnjim porodom. Kolikšna je verjetnost spontanega splava oz. normalnega poroda, je težko oceniti.

IZID NOSEČNOSTI PRI ŽENSKAH S PREGRADO V MATERNICI – BREZ ZDRAVLJENJA

V metaanalizi RNM je Grimbizis povzel nosečnosti 198 žensk z večjo pregrado v maternici, ki so imele skupaj 499 nosečnosti in od tega le 250 (50,1 %) živorojenih otrok (33,2 % nosečnosti se je končalo s porodom ob roku, 22,4 % s prezgodnjim porodom, 44,3 % je bilo spontanih splavov) *(12)*. Izračunamo torej lahko, da je bilo med vsemi porodi 40,3 % prezgodnjih.

Pri majhni pregradi je bil izid nosečnosti nekoliko boljši – ob opazovanju 102 žensk z majhno pregrado, ki so imele 241 nosečnosti, je bilo 66,0 % otrok živorojenih, med porodi je bilo 11,5 % prezgodnjih *(12)*.

NOSEČNOSTI PRED RESEKCIJO IN PO NJEJ

V literaturi najdemo mnogo več raziskav, v katerih so primerjali izide nosečnosti pred histeroskopsko resekcijo pregrade v maternici in po njej. Pregled raziskav je napravil Homer in povzel, da se splavi znižajo z 88 % na 14 %, delež živorojenih otrok pa poraste s 3 % na 80 % *(13)*. Podobne rezultate smo dobili tudi sami v naših prejšnjih raziskavah: delež porodov pri naših bolnicah, operiranih zaradi pregrade v maternici, je po operaciji porasel s 13 % na 81 % *(14–16)*.

Čeprav imajo omenjene retrospektivne raziskave svoje pomanjkljivosti in v današnji strokovni javnosti veljajo predvsem z dokazi podprte ugotovitve, najdemo v literaturi le dve prospektivni randomizirani raziskavi.

Prvo je leta 2004 objavil Valli. Vanjo je vključil 38 žensk s pregrado maternice, ki so imele vsaj dva spontana splava. Triindvajset žensk so operirali, 15 pa so jih brez zdravljenja uvrstili v kontrolno skupino. Pri operiranih ženskah je bilo po operaciji 80 % porodov in 20 % spontanih splavov, pri kontrolni skupini pa so se naslednje nosečnosti v samo 25 % končale s porodom in v 75 % s splavom *(17)*.

Drugo je leta 2009 objavil Mollo, kjer je po resekciji septuma in sicer idiopatski neplod-

nosti zanosilo 39 % žensk, v kontrolni skupini z idiopatsko neplodnostjo pa le 20 % *(18)*.

Po vseh ugotovitvah retrospektivnih raziskav in dveh prospektivnih raziskavah je danes strokovna javnost enotna, da je histeroskopska resekcija pregrade v maternici pri ženskah s predhodno neuspešno nosečnostjo ter pri neplodnih ženskah upravičena. Za zdaj v strokovni literaturi ni jasne opredelitve, ki bi priporočala preventivne resekcije (torej pred načrtovanjem nosečnosti) pri majhni pregradi, medtem ko je po mnenju nekaterih avtorjev preventivna resekcija večje pregrade upravičena.

Podatek, da lahko s sorazmerno preprostim in ob sodelovanju izkušenega kirurga varnim operativnim posegom, kot je histeroskopska resekcija pregrade v maternici, prognozo nosečnosti tudi ob tem izhodišču (po podatkih iz metaanalize Grimbizisa – 50,1 % živorojenih otrok) bistveno izboljšamo (na 70 % in več), govori v prid zavzemanju za preventivno resekcijo pregrade v maternici.

NAMESTO SMERNIC

Zdravniki imamo najraje jasna navodila, kako moramo ukrepati v določeni situaciji. Zato smo zadovoljni, kadar se lahko držimo priporočil stopnje A, ki so podprta z vsaj eno randomizirano kontrolirano raziskavo. Pri pregradah v maternici je kljub številnim publikacijam priporočila stopnje A težko podkrepiti, saj so raziskave pretežno retrospektivne in niso randomizirane. Če se želimo držati tako strogih kriterijev, lahko zavzamemo le eno zanesljivo stališče: pri ženskah z neugodnim izidom prejšnjih nosečnosti ali ko gre za problem neplodnosti in je na UZ ali ob histeroskopiji vidna pregrada v maternici, jo je treba histeroskopsko resecirati.

Veliko težje pa je postaviti priporočila pri ženskah, ki nosečnosti še niso načrtovale. Danes so ženske že tako obveščene, da večkrat pred načrtovanjem nosečnosti pridejo na preventivni pregled h ginekologu, preverit, »ali je vse v redu«. Takrat seveda naredimo tudi UZ in glede na oceno pogostnosti pregrade v populaciji je pričakovati, da bomo v 5–10 % našli večjo ali manjšo pregrado v maternici. Kako naprej: ali naj ji svetujemo preventivno resekcijo ali počakamo, če se bodo pojavile težave – spontani splav ali prezgodnji porod oz. neplodnost?

Trenutno na Ginekološki kliniki v Ljubljani poteka raziskava, ki bo analizirala vpliv resekcije večje in manjše pregrade v maternici na potek in izid nosečnosti v 18-letnem obdobju. Rezultati bodo predstavljeni na Novakovih dnevih.

LITERATURA

1. Barry SF. Congenital malformations of the female reproductive tract and their treatment. Norwalk, Connecticut: Appleton & Lange; 1993.
2. Grimbizis G, Camus M, Clasen K, et al. Hysteroscopic septum resection in patients with recurrent abortions or infertility. Hum Reprod. 1998; 13: 1188–93.
3. Maneschi F, Zupi E, Marconi D, et al. Hysteroscopically detected asymptomatic Müllerian anomalies. J Reprod Med. 1995; 40: 684–8.
4. Simon C, Martinez L, Pardo F, et al. Müllerian defects in women with normal reproductive outcome. Fertil Steril. 1991; 56: 1192–3.
5. Jurković D, Gruboeck K, Tailor A, et al. Ultrasound screening for congenital uterine anomalies. Br J Obstet Gynaecol. 1997; 104: 1320–1.
6. Acien P. Incidence of Mullerian defects in fertile and infertile women. Hum Reprod. 1997; 12: 1372–6.
7. Ribič-Pucelj M. Razvojne nepravilnosti maternice kot vzrok za prezgodnji porod in intrauterini zastoj rasti ploda [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 1996.
8. Porcu G, Cravello L, D'Ercole C, et al. Hysteroscopic metroplasty for septate uterus and repetitive abortions: reproductive outcome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2000; 88: 81–4.
9. Valli E, Zupi E, Marconi D, et al. Hysteroscopic findings in 344 women with recurrent spontaneous abortion. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 2001; 8: 398–401.

10. The American Fertility Society. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, müllerian anomalies and intrauterine adhesions. Fertil Steril. 1988; 49: 944–55.
11. Grimbizis GF, Campo R, On behalf of the Scientific Committee of the Congenital Uterine Malformations (CONUTA) common ESHRE/ESGE working group. Clinical approach for the classification of congenital uterine malformations. Gynecol Surg. 2012; 9: 119–29.
12. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, et al. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. Hum Reprod Update. 2001; 7: 161–74.
13. Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. Fertil Steril. 2000; 73: 1–14.
14. Ban Frangež H. Pomen majhne pregrade v maternici (AFS VI) v reprodukciji človeka [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2008.
15. Ban-Frangez H, Tomazevic T, Virant-Klun I, et al. The outcome of singleton pregnancies after IVF/ICSI in women before and after hysteroscopic resection of a uterine septum compared to normal controls. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009; 146: 184–7.
16. Tomazevic T, Ban-Frangez H, Ribic-Pucelj M, et al. Small uterine septum is an important risk variable for preterm birth. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2007; 135: 154–7.
17. Valli E, Vaquero E, Lazzarin N, et al. Hysteroscopic metroplasty improves gestational outcome in women with recurrent spontaneous abortion. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 2004; 11: 240–4.
18. Mollo A, De Franciscis P, Colacurci N, et al. Hysteroscopic resection of the septum improves the pregnancy rate of women with unexplained infertility: a prospective controlled trial. Fertil Steril. 2009; 91: 2628–31.

Vislava Globevnik Velikonja[1]

Doživljanje grozečega in dejanskega prezgodnjega poroda

Experiencing the Threatened and Actual Preterm Labour and Delivery

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: grozeč prezgodnji porod, prezgodnji porod, kronični stres, psihosocialni dejavniki, preventivni programi

Prezgodnji porod je somatska, socialna in psihosomatska bolezen. Tveganje prezgodnjega poroda je večje ob kroničnem stresu nosečnice, poleg tega pa so dokazane interakcije med materinim stresnim odgovorom ter fiziologijo nosečnosti in poroda kot enim od patofizioloških mehanizmov prezgodnjega poroda. Upoštevanje biobehavioralnih značilnosti, življenjskih pogojev ali alostatske oškodovanosti pomaga razumeti pojav s stresom pogojenega prezgodnjega poroda, pa tudi nujnost razvoja preventivnih in terapevtskih programov za zniževanje stresa v nosečnosti. Napovedna vrednost testov za prezgodnji porod je pomembna klinično in tudi psihološko z vidika pomirjanja ali priprave. Hospitalizirane nosečnice imajo več simptomov anksioznosti in depresije, slabšo samopodobo, manj pozitivna pričakovanja glede izkušnje poroda in bolj nefunkcionalno družino kot zdrave nosečnice. Podpora partnerja, zadovoljstvo s partnerskim odnosom, navezanost matere in ploda so zaščitni dejavniki pri ženski, ki doživlja negotovo materinstvo. Prezgodnji porod sooči starše s porušenimi pričakovanji, strahom pred izgubo otroka in z dolgotrajnimi posledicami za njegov razvoj, kar povečuje psihično stisko z ambivalentnimi občutki do otroka, občutki krivde, jezo, anksioznostjo in depresijo. Zgodnja individualna, na družino usmerjena pomoč med hospitalizacijo nedonošenčka in ob prehodu v domače okolje, zmanjšuje materino depresijo, anksioznost ter dviga njeno samozavest in izboljšuje zgodnjo interakcijo med starši in otrokom, ki je ključnega pomena za otrokov nadaljnji razvoj.

ABSTRACT

KEY WORDS: threatened preterm labour, preterm labour, chronic stress, psychosocial factors, preventive programmes

Preterm labour is a somatic, psychosomatic and social disease. The risk of preterm labour is increased in pregnant women suffering from chronic stress; the interaction between maternal stress response and the physiology of pregnancy and parturition as one of the pathophysiological mechanisms explaining preterm labour is established. Biobehavioural characteristics, life course and allostatic load perspectives can help us understand the phenomenon of stress-related preterm labour as well as the necessity to develop prevention and intervention programs to reduce stress during pregnancy. The predictive value of screening tests for preterm labour is important not only clinically but also psychologically from the viewpoint of reassurance or preparation. Women hospitalized for obstetric risk show higher levels of anxiety and depression, a lower self-image, a less positive expectation of their childbirth experience, and less optimal family functioning than non-hospitalized women. Partner support, relationship satisfaction, and maternal-fetal attachment have been viewed as potentially protective factors for

[1] Doc. dr. Vislava Globevnik Velikonja, univ. dipl. psih., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; vislava.velikonja@guest.arnes.si

women experiencing uncertain motherhood. Preterm labour confronts parents with destroyed expectations, the fear of losing the baby, and worries about long-term consequences for its development, which increases stress and ambivalent feelings towards the baby, a sense of guilt, anger, anxiety and depression. Early individualized family-based interventions during neonatal hospitalization and transition to home have been shown to reduce maternal stress and depression, increase maternal self-esteem and improve early parent-preterm baby interaction, which is very important for the developmental outcome of the preterm baby.

UVOD

Prezgodnje rojstvo je najpogostejši vzrok perinatalne umrljivosti in obolevnosti otrok, prav tako ima resne dolgoročne posledice za zdravje in razvoj, kot so cerebralna paraliza, slepota, razvojne težave na kognitivnem, senzornem, učnem in govornem področju *(1)*.

Prezgodnji porod (PP) ima več vzročnih in medsebojno prepletenih dejavnikov, a z medicinskimi lahko pojasnimo le približno polovico PP, preostale pojasnjujejo s socialnimi in psihološkimi dejavniki *(2)*. Papiernik je že leta 1984 trdil, da je PP tudi socialna bolezen, saj je na več načinov povezana s socialnim razredom, ki mu ženska pripada *(3)*. Prav tako obstaja vrsta študij, ki dokazujejo povezavo med osebnostno strukturo in psihičnim stanjem ženske ter PP, kar govori tudi o psihosomatski naravi PP *(4)*. Študije kažejo, da so okužbe najpogostejši vzrok zelo PP med 28. in 31. tednom, medtem ko stres in življenjski stil prispevajo k PP med 32. in 36. tednom, medsebojno delovanje okužbe in stresa pa k ekstremno PP pred 28. tednom *(5)*.

V zadnjih desetletjih je bilo vloženega veliko truda v iskanje dejavnikov tveganja, zgodnje prepoznavanje in farmakološke posege, ki pa niso zmanjšali pojava PP, ki ima z vsemi negativnimi posledicami dolgoročne ekonomske posledice *(6)*. Razumevanje in obravnava mehanskih in zdravstvenih dejavnikov PP ter medicinsko sproženih PP sta dokaj jasna, mehanizmi, ki so povezani s psihosocialnimi dejavniki PP, pa manj *(7)*. Novejše raziskave so usmerjene v proučevanje kroničnega stresa in stresni odgovor matere in ploda ter kaskadne fiziološke odgovore, ki lahko vodijo v nepojasnjen PP *(2)*.

BIOBEHAVIORALNI MODEL STRESNEGA PROCESA IN KASKADNI MODEL FIZIOLOŠKEGA STRESNEGA ODGOVORA

Stres je fiziološki odgovor na psihološki ali fizični stresor (notranji ali zunanji, realen ali namišljen). Posameznikove značilnosti in življenjske okoliščine prispevajo k osebni izkušnji. Fiziološki stresni odgovor je namenjen vzdrževanju homeostaze in rezultat je običajno uspešna prilagoditev ali rešitev problema. Če so zahteve oz. grožnje stalne ali prevelike za posameznikove zmogljivosti, lahko pride do psiholoških in bioloških sprememb, ki vodijo do negativnih posledic za zdravje. Tako pojmovanje predstavlja biobehavioralni model stresnega procesa. Tako so debelost, inzulinska rezistenca, bolezni srca in ožilja ter metabolni sindrom lahko potencialne dolgoročne posledice spremenjenega metabolizma, ki spremlja kronično aktivacijo fiziološkega stresnega odgovora *(2)*. Optimizem, zadovoljstvo in socialna podpora so prepoznani kot zaščitni dejavniki pri zniževanju stresa in boljšem izidu zdravljenja. Nasprotno sta anksioznost in depresija pokazatelj »distresa« in prepoznani kot prispevek stresnemu odgovoru. Prav tako številne študije podpirajo ugotovitev, da višji nivo stresa vodi k razvoju anksioznosti in depresije *(8)*. Mehanizmi, ki so vključeni v fiziološki odgovor v stanju distresa, imajo lahko seštevajoč, interaktiven ali neodvisen učinek na odgovor na stres. Posamezniki razvijejo vedenja kot strategijo za spoprijemanje s stresom, ki so včasih učinkovita (dovolj spanja, gibanje, metode zmanjševanja stresa),

včąsih pa celo škodljiva (kajenje, zloraba drog, slaba prehrana) *(2)*.

Stresni odgovor je bil evolucijsko razvit kot reakcija »boj ali beg« in je zapletena povezanost med osrednjim živčevjem, endokrinim in imunskim sistemom. Center stresnega sistema leži v hipotalamusu, ki povezuje limbični sistem z avtonomnim živčevjem. Vzdražen hipotalamus sproži kaskado dogodkov preko živcev in hormonov. Sprožena stresna reakcija se bliskovito razširi po telesu predvsem preko simpatično-adrenergične vzdraženosti, vzdraženosti hipotalamično-hipofizno-nadledvične osi, vzdraženosti nevropeptidnega sistema in preko delovanja na imunski sistem. Mnoge živčne povezave sodelujejo v vedenjskem odzivu na stres. Zdrav fiziološki prilagoditveni odziv na stres ima značilen potek s hitrim pričetkom, ustreznim trajanjem in končanjem odziva. Patološki odziv na stres je preburen odziv ali nezmožnost telesa zaustaviti stresni odziv, tako da je stresna reakcija dolgotrajna in močna, kar lahko škoduje organizmu *(9)*. Proces vzdrževanja homeostaze zaradi kroničnega stresa opisujejo kot alostazo in pomeni proces adaptacije, kjer se doseže ravnovesje zunaj homeostatskega stanja, alostatsko oškodovanost pa kot stanje podvrženosti boleznim *(10)*.

INTERAKCIJA KRONIČNEGA STRESA, NOSEČNOSTI IN PREZGODNJEGA PORODA

Model alostaze in alostatske oškodovanosti je ustrezen za raziskovanje s stresom povezanih zdravstvenih izidov v obporodnem obdobju, saj ponuja kompleksnost in večfaktorsko naravo stresnega odgovora med porodom. Študije kažejo, da povečana alostatska oškodovanost povečuje tveganje nosečnice za PP *(11)*.

Fiziološki, psihološki in vedenjski odgovori na stres postanejo pomembni, ko jih upoštevamo ob mehanizmih, ki sprožijo porod. Raziskave kažejo, da imajo stresni hormoni, kot so kortikotropin sproščujoči hormon (angl. *corticotropin-releasing hormone*, CRH), kortikotropin (angl. *adrenocorticotropic hormone*, ACTH) in kortizol, vlogo tako pri začetku poroda ob predvidenem dnevu poroda kot tudi pri PP. Ugotavljajo, da več materinih nevralnih in adrenalnih stresnih hormonov spodbuja tvorbo placentarnega CRH. Čeprav placentarni CRH lahko prispeva k ohranjanju sproščenih mišic maternice, pa ob višjih vrednostih igra vlogo pri pripravi in začetku popadkov in spremembah materničnega vratu, ki omogočajo začetek poroda *(2)*.

Razlaga mehanizmov s stresom povezanega PP sloni na povezavah med psihosocialnimi stresorji, fiziološkim stresnim odgovorom in kaskado dogodkov pri materi, plodu, v maternici in posteljici pred porodom, ki vodijo v PP. Ugotovili so, da imajo večje tveganje za PP nosečnice z višjimi krvnimi vrednostmi CRH, ACTH in kortizola, višjimi vrednostmi zaznanega stresa in anksioznosti, bolj tveganimi vedenji ter nižjim socialno-ekonomskim in izobrazbenim nivojem. Ženske, ki so imele vsaj 13-urna obdobja brez hrane, so imele povišane vrednosti CRH in so pogosteje rodile prezgodaj *(12)*. Nasilje v družini, zloraba in potravmatski stresni sindrom so bili prav tako povezani s PP *(11)*. Ugotovili so tudi povezavo med povišanim nivojem stresa v zgodnji nosečnosti ter povišanimi vrednostmi CRH v drugi polovici nosečnosti *(13)*.

PREVENTIVNI IN TERAPEVTSKI PROGRAMI ZA ZNIŽEVANJE STRESA V NOSEČNOSTI

V iskanju načinov za učinkovito zniževanje kroničnega stresa pri nosečnicah so skušali ženskam preko spletnih strani svetovati, kako znižati stres med nosečnostjo, drugi so svetovali »komplementarne« terapije, kot so masaže, aromaterapija, refleksologija, hipnoterapija ipd., seveda pa ni bilo opravljenih kakovostnih raziskav o uporabi le-teh *(14)*. Nekatere študije so merile zniževanje stresa preko stopnje anksioznosti nosečnice, stresa in depresije *(15)*.

V prospektivni študiji pri ženskah z grozečim PP, ki so dobile psihološko svetovanje v predporodnem obdobju, so pomembno znižali delež PP v primerjavi s kontrolno skupino (7,2 proti 15,7 %; p = 0,02) *(16)*. V študiji o uporabi joge kot intervencije med nosečnostjo so zmanjšali delež PP v skupini z jogo v primerjavi s kontrolno skupino (14 proti 29 %; p = 0,003) *(17)*. Nobena študija ni ugotovila škodljivih učinkov različnih metod za zmanjševanje stresa *(2)*. Kot pomembno ome-

njajo študijo o udeležbi skupinskih izobraževalnih programov za nosečnice, kjer so imele udeleženke boljši izid nosečnosti z manjšim odstotkom PP *(18)*. Tudi v naši študiji so matere prezgodaj rojenih otrok manjkrat obiskale Šolo za starše, kar pa smo pripisovali temu, da jih je zelo PP prehitel, in dejstvu, da preventivni programi navadno ne dosežejo najbolj ogroženih skupin, ki so istočasno tudi najbolj ogrožene za PP *(19)*. Večina žensk, ki doživlja kronični stres, vendarle ne rodi prezgodaj, kar kaže na kompleksnost dejavnikov, ki prispevajo k PP, vključno z genetsko predispozicijo ženske za individualni stresni odgovor *(20)*.

DOŽIVLJANJE GROZEČEGA PREZGODNJEGA PORODA IN HOSPITALIZACIJE ZARADI PATOLOŠKE NOSEČNOSTI

V Sloveniji se poleg uporabe napovednega modela tveganja za PP uvajajo tudi dodatne preiskave za izboljšanje napovedovanja PP. Obremenilna porodniška anamneza in kratek maternični vrat trenutno najbolje napovesta tveganje za PP *(21)*.

Za nosečnico s simptomi PP je napoved grozečega PP zelo pomembna zaradi sprejema v bolnišnico, tokolize, antibiotikov ali kortikosteroidov. Pozitivni test fibronektina je pri asimptomatskih ženskah s povečanim tveganjem za PP zaradi anamneze ali skrajšanega materničnega vratu dobro napovedal porod pred 30. tednom nosečnosti, je pa istočasno zvišal anksioznost pri ženski *(22)*. Napovedna vrednost negativnega testa fibronektina je pomembna klinično in psihološko: negativni rezultat dovoljuje ženski normalno življenje brez obveznega ležanja, sprejema v bolnišnico, zdravljenja z zdravili in anksioznosti, povezane z verjetnostjo PP, pozitivni test pa pomaga ženski, da se psihično pripravi na potencialno tveganje PP *(23)*. Nekatere študije omenjajo pomirjujoč učinek omenjenih negativnih testov na znižanje stresa in anksioznosti v družini ter pri ženskah in zdravnikih, ki se lahko izognejo nepotrebnim posegom v nosečnosti, čeprav ima ženska povečano tveganje zaradi predhodnega PP ali visokega splava *(24)*.

Sprejem v bolnišnico izzove pri nosečnici dodaten psihični stres. Stresno delujejo ločitev od doma, status pacientke, skrbi za lastno zdravje in izid nosečnosti, pogoji bivanja v bolnišnici. Prilagoditev na bivanje v bolnišnici se lahko prekriva z njeno prilagoditvijo na nosečnost, obrambni mehanizmi se lahko porušijo. Na psihološki učinek bivanja v bolnišnici vplivajo travmatski dogodki v prejšnji nosečnosti, odnos, ki ga je vzpostavila s starši v otroštvu, podpora s strani okolja, odnos osebja do nosečničinih zahtev do informacij, sodelovanje pri sprejemanju odločitev, verbalizacija anksioznosti itd. Sprejem v bolnišnico ali zapleti v nosečnosti lahko znižajo sprejetost nosečnosti, samozavest ženske, ni pa bilo dokazano, da bi se v takih pogojih poškodovala navezanost med materjo in plodom *(25)*. Študije kažejo, da imajo hospitalizirane nosečnice več simptomov anksioznosti in depresije, slabšo samopodobo, manj pozitivna pričakovanja glede izkušnje poroda in bolj nefunkcionalno družino kot nehospitalizirane nosečnice *(26–29)*. Podpora partnerja, zadovoljstvo s partnerskim odnosom, navezanost matere in ploda so prepoznani kot zaščita ženski, ki doživlja negotovo materinstvo *(30)*. Disforija (skupek simptomov anksioznosti, depresije in sovražnosti) se je po sprejemu v bolnišnico zvišala, še bolj pri tistih, ki so imele višji seštevek točk na lestvici tveganja za PP *(26)*.

V zadnjih letih se veliko piše o perinatalni depresiji in dejavnikih tveganja za razvoj le-te med nosečnostjo in v poporodnem obdobju, večina študij je zajela zdrave nosečnice (bolne so bile večinoma izključene) in kljub temu so vse poudarjale resne posledice perinatalne depresije, vključno s škodljivim vplivom na nosečnost in plod, kot so preeklampsija, nosečnostna sladkorna bolezen, PP itd. *(31)*.

Med dejavniki tveganja za razvoj poporodne depresije so predhodna velika depresija (zlasti med nosečnostjo), slaba kakovost partnerskega odnosa, slabša navezava na plod, zapleti pri materi ali plodu med nosečnostjo *(32)*. Pri zdravih nosečnicah so izmerili prevalenco velike depresivne motnje kadarkoli med nosečnostjo v 12,7 %, blage in srednje pa 18,4 % *(33)*. Pri nosečnicah, sprejetih v bolnišnico zaradi tvegane nosečnosti, so našli

19 % žensk z veliko depresijo in kar 44 % žensk z blago ali srednjo depresijo. Tiste, ki so imele višje število točk na vprašalniku navezanosti na plod, so dosegale nižje vrednosti depresivnosti, in tiste, ki so na vprašalniku zadovoljstva z odnosi poročale o nižjem zadovoljstvu, so bile bolj depresivne. Resnost porodniškega tveganja ni bila povezana s stopnjo depresije, z izjemo šibkosti materničnega vratu, ki je bila pozitivno povezana z njeno intenzivnostjo *(34)*.

DOŽIVLJANJE PREZGODNJEGA PORODA

Nedonošeni otrok pride na svet v času, ko so on in njegovi starši na to nepripravljeni in se znajdejo v stanju notranjega neravnovesja zaradi porušenega normalnega procesa otrokovega in starševskega razvoja *(35)*. Starši morajo pri ponovnem doseganju starševske samozavesti skozi štiri obdobja: strah pred izgubo otroka, strah pred dolgotrajnimi posledicami, vključevanje v nego otroka in sprejetje otroka *(36)*. Tudi materino stanje lahko zahteva podaljšano bivanje v bolnišnici. Mati se sooča z globokimi občutji anksioznosti, prikrajšanosti, krivde in dvoma vase, ambivalentnih občutij do otroka. Starši morajo imeti možnost, da izrazijo vsa svoja začetna občutja, še preden jih obrambno zanikajo in potlačijo, da lahko začnejo oblikovati ljubečo vez tudi z otrokom, ki morda ne bo preživel. Obrambni mehanizmi obvladovanja stresa, ki se nanaša na resno bolnega nedonošenega novorojenčka, lahko zajamejo obtoževanje drugih, da bi se izognili pretiranim občutkom krivde. Preoptimistična ocena otrokovega stanja lahko pomeni zanikanje dejstev. Obsesivna pozornost do tehnologije lahko prikriva poskus obvladati anksioznost. Jeza včasih zamenja žalost in mučeništvo lahko zakrije jezo. Nekateri starši so globoko prizadeti ob smrti drugih otrok, drugi prekrijejo svoja čustva z navideznim nezanimanjem ali pa razvijejo nekakšno »statistiko« v želji verjeti, da smrt drugega otroka zmanjšuje verjetnost izgube lastnega.

Skupinsko delo s starši v enotah intenzivne nege in terapije (EINT) znižuje napetosti in zvišuje starševske sposobnosti *(37)*. Večina EINT uporablja kenguru metodo, ki zagotavlja dodatni telesni stik in optimalno senzorno stimulacijo otroka v materinem naročju. Že sam telesni stik deluje analgetsko, sedativno, izboljšuje laktacijo in čustveno navezovanje *(38)*. Pri nas je kenguru metoda sestavni del preventivnega programa, ki sestoji iz zgodnjega vključevanja staršev v nego otroka in informativnih sestankov celotnega tima s starši. Rezultati študije o njegovi učinkovitosti so pokazali znižanje simptomov anksioznosti in depresivnosti že z daljšim pogovorom psihologa s starši ob sprejemu otroka na EINT, tudi ob odpustu so bile matere, ki so bile vključene v preventivni program, manj anksiozne in depresivne. Najbolj anksiozne matere, ki ne zdržijo bivanja v bolnišnici ob otroku, bi potrebovale več naše pozornosti. Dokazani so bili ugodni kratkoročni in dolgoročni učinki kenguru metode. Kakovost zgodnjega odnosa je vplivala na materina čustva, zaznavanje in stališča do otrokovih potreb in prihodnosti *(39)*.

Sposobnost staršev za prilagoditev na prezgodnji porod in kakovost zgodnje interakcije med starši in nedonošenčkom sta ključna dejavnika otrokovega poznejšega razvoja *(40)*. Otrok in okolje ves čas vplivata drug na drugega in na transakcijski način vključujeta zapleten sistem povratnih sporočil in učinkov. Za klinično prakso je največjega pomena podpreti zdrav odnos med otrokom in starši že v EINT. Zgodnja individualna, na družino usmerjena pomoč med bivanjem v bolnišnici in ob prehodu v domače okolje, zmanjšuje materino depresijo, anksioznost, dviga materino samozavest in izboljšuje zgodnjo interakcijo med starši in otrokom *(39, 41)*.

LITERATURA

1. Allen MC. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants. Curr Opin Neurol. 2008; 21: 123–8.
2. Latendresse G. The interaction between chronic stress and pregnancy: preterm birth from a biobehavioral perspective. J Midwifery Womens Health. 2009; 54 (1): 8–17.
3. Papiernik E. Prediction of the preterm baby. Clin Obstet Gynecol. 1984; 11: 315–36.

4. Rojšek J, Pajntar M, Čuk M. Osebnostne lastnosti žensk s prezgodnjimi porodi. Zdrav Vestn. 1985; 54 (10): 431–5.
5. Moutquin JM. Classification and heterogeneity of preterm birth. BJOG. 2003; 110 Suppl 20: 30–3.
6. Petrou S. The economic consequences of preterm birth during the first 10 years of life. BJOG. 2005; 112 Suppl 1: 10–5.
7. Iams JD, Romero R, Culhane JF, et al. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. Lancet. 2008; 371: 164–75.
8. Chrousos G. Stressors, stress, and neuroendocrine integration of the adaptive response. Ann N Y Acad Sci. 1998; 851: 311–35.
9. Starc R. Stres in njegove posledice na srčno-žilni sistem. In: Kvas A, Sima Đ, Kaučič BM, eds. Preprečimo, da nas strese stres na delovnem mestu: zbornik predavanj. Ljubljana: Društvo medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov; 2009. p. 11–7.
10. Shannon M, King TL, Kennedy HP. Allostasis: A theoretical framework for understanding and evaluating perinatal health outcomes. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 2007; 36: 125–34.
11. Rich-Edwards JW, Grizzard TA. Psychosocial stress and neuroendocrine mechanisms in preterm delivery. Am J Obstet Gynecol. 2005; 192: S30–5.
12. Herrmann TS, Siega-Riz AM, Hobel CJ, et al. Prolonged periods without food intake during pregnancy increase risk for elevated maternal corticotropin-releasing hormone concentrations. Am J Obstet Gynecol. 2001; 185: 403–12.
13. Hobel C, Dunkel-Schetter C, Roesch SC, et al. Maternal plasma corticotropin-releasing hormone associated with stress at 20 weeks' gestation in pregnancies ending in pre-term delivery. Am J Obstet Gynecol. 1999; 180 (1 Pt 3): S257–63.
14. Tiran D, Chummun H. Complementary therapies to reduce physiological stress in pregnancy. Complement Ther Nurs Midwifery. 2004; 10: 162–7.
15. Teixeira J, Martin D, Prendiville O, et al. The effects of acute relaxation on indices of anxiety during pregnancy. J Psychosom Obstet Gynecol. 2005; 26: 271–6.
16. Mamelle N. Psychological prevention of early pre-term birth: A reliable benefit. Biol Neonate. 2001; 79: 268–73.
17. Narendran S, Nagarathna R, Narendran V, et al. Efficacy of yoga on pregnancy outcome. J Altern Complement Med. 2005; 11: 237–44.
18. Ickovics JR, Kershaw TS, Westdahl C, et al. Group prenatal care and perinatal outcomes: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2007; 110 (2 Pt 1): 330–9.
19. Velikonja V. Vpliv dejavnikov okolja na psihični razvoj prezgodaj rojenih otrok v prvem letu življenja [magistrsko delo]. Ljubljana: Filozofska fakulteta; 1990. p. 329.
20. Crider KS, Whitehead N, Buus RM. Genetic variation associated with preterm birth: a HuGE review. Genet Med. 2005; 7: 593–604.
21. Novak Antolič Ž, Fabjan-Vodušek V, Steblovnik L, et al. Extremely preterm delivery: prediction and prevention. Timiş Med J. 2009; 59 (2): 127–36.
22. Chandiramani M, Shennan A. Preterm labour: update on prediction and prevention strategies. Curr Opin Obstet Gynecol. 2006; 18: 618–24.
23. Wyatt SN, Rhoads SJ. A primer on antenatal testing for neonatal nurses: part 1. Tests used to predict preterm labor. Adv Neonatal Care. 2006; 6: 175–80.
24. Leitich H. Secondary predictors of preterm labour. BJOG. 2005; 112 Suppl 1: 48–50.
25. Glangeaud-Freudenthal MC. Psychological stress factors related to prenatal hospitalization. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 1994; 23 (3): 289–93.
26. Maloni JA, Kane JH, Suen L, et al. Dysphoria among high-risk pregnant hospitalized women on bed rest: a longitudinal study. Nurs Res. 2002; 51 (2): 92–9.
27. Heaman M, Gupton A, Gregory D. Factors influencing pregnant women's perceptions of risk. MCN Am J Matern Child Nurs. 2004; 29 (2): 111–6.
28. Heaman M. Stressful life events, social support, and mood disturbance in hospitalized and non-hospitalized women with pregnancy-induced hypertension. Can J Nurs Res. 1992; 24 (1): 23–37.
29. Stainton MC, McNeil D, Harvey S. Maternal tasks of uncertain motherhood. Matern Child Nurs J. 1992; 20 (34): 113–23.
30. Maloni JA, Ponder MB. Fathers' experience of their partners' antepartum bed rest. Image J Nurs Sch. 1997; 29 (2): 183–8.
31. Chung T, Lau TK, Yip A, et al. Antepartum depressive symptomatology is associated with adverse obstetric and neonatal outcomes. Psychosom Med. 2001; 63: 830–4.
32. Robertson E, Grace S, Wallington T, et al. Antenatal risk factors for postpartum depression: a synthesis of recent literature. Gen Hosp Psychiatry. 2004; 26 (4): 289–95.
33. Gavin NI, Gaynes BN, Lohr KN, et al. Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. Obstet Gynecol. 2005; 106 (5 Pt 1): 1071–83.

34. Brandon AR, Trivedi MH, Hynan LS, et al. Prenatal depression in women hospitalized for obstetric risk. J Clin Psychiatry. 2008; 69 (4): 635–43.
35. Stjernqvist K. Extremly low birth weight infants. Development behaviour and impact on the family [doktorsko delo]. Lund: University of Lund; 1992.
36. Als H. A synactive model of neonatal behavioral organization: framework for the assesment of neurobehavioral development in the premature infant and for support of infants and parents in the neonatal intensive care environment. In: Sweeney JK, ed. The High Risk Neonate: Developmental Therapy Perspectives. New York: Haworth Press; 1986. p. 3–55.
37. Raphael-Leff J. Psychological processes of childbearing. London: Chapman & Hall; 1992.
38. Colonna F, Uxa F, da Graca AM, et al. The »kangaroo-mother« method: evaluation of an alternative model for the care of low birth weight newborns in developing countries. Int J Gynaecol Obstet. 1990; 31: 335–9.
39. Velikonja V. Učinkovitost preventivnega programa za prezgodaj rojene otroke in njihove starše na oddelku intenzivne nege in terapije novorojencev [doktorsko delo]. Ljubljana: Filozofska fakulteta; 1994.
40. Wijnroks L. Early maternal stimulation and the development of cognitive competence and attention of preterm infants. Early Dev Parent. 1998; 7: 19–30.
41. Forcada-Guex M, Pierrehumbert B, Borghini A, et al. Early dyadic patterns of mother-infant interactions and outcomes of prematurity at 18 months. Pediatrics. 2006; 118 (1): 107–14.

Nataša Vrhkar[1], Mateja Lasič[2], Nataša Tul[3]

Nožnični obroček za preprečevanje prezgodnjega poroda pri enoplodnih nosečnostih s povečanim tveganjem za prezgodnji porod

Vaginal Pessary for Preventing Preterm Birth in Singleton Pregnancies with Higher Risk of Preterm Delivery

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: nožnični obroček, prezgodnji porod, enoplodna nosečnost

IZHODIŠČA. Prezgodnji porod in posledična nedonošenost sta pereča problema porodništva. Poceni in učinkovit presejalni test za odkrivanje nosečnic s povečanim tveganjem za prezgodnji porod je merjenje dolžine materničnega vratu z ultrazvokom. Pri nosečnicah s kratkim materničnim vratom je vaginalna aplikacija naravnega progesterona edina do sedaj dokazana učinkovita terapija. Zaplete pri nedonošenčkih preprečuje pravočasna aplikacija steroidov. Silikonski nožnični obroček predstavlja obetavno, neinvazivno metodo za preprečevanje prezgodnjega poroda, ki smo jo želeli ovrednotiti v naši raziskavi. METODE. V prospektivno randomizirano mednarodno multicentrično študijo smo vključevali nosečnice z enoplodno nosečnostjo med 20. in 25. tednom nosečnosti in ultrazvočno izmerjeno dolžino materničnega vratu do vključno 25 mm. Nosečnice smo randomizirali v skupino, ki je prejela obroček, in skupino brez obročka. Nosečnice z materničnim vratom, dolgim 15 mm ali manj, so do 34. tedna nosečnosti dnevno prejemale 200 mg progesterona vaginalno. Po dopolnjenem 26. tednu nosečnosti so nosečnice z dolžino materničnega vratu do vključno 10 mm prejele maturacijsko terapijo za dozorevanje plodovih pljuč. Ob vstopu v raziskavo in mesečnih kontrolah smo jemali brise nožnice za določanje prisotnosti patogenih bakterij. REZULTATI. V raziskavo je bilo vključenih 92 nosečnic, podatke pa smo analizirali za 90 nosečnic. Oseminštirideset nosečnic je bilo randomiziranih v skupino z nožničnim obročkom, 42 pa v skupino brez obročka. Pred dopolnjenim 37. tednom nosečnosti je rodilo 29 (32 %) nosečnic: 12 (25 %) v skupini z vstavljenim obročkom in 17 (41 %) v skupini brez obročka. ZAKLJUČKI. Po naših izkušnjah se je nožnični obroček izkazal za učinkovito metodo za preprečevanje prezgodnjega poroda pri nosečnicah z enoplodno nosečnostjo in materničnim vratom, dolgim do vključno 25 mm. Za dokončno oceno učinkovitosti omenjene metode je treba počakati rezultate celotne raziskave.

[1] Nataša Vrhkar, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 4, 1000 Ljubljana; v.natasa@gmail.com

[2] Mateja Lasič, abs. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

[3] Doc. dr. Nataša Tul, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 4, 1000 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: vaginal pessary, preterm labour, singleton pregnancy

BACKGROUNDS. Preterm delivery and prematurity are a burning issue in obstetrics. Ultrasonographic measurement of cervix is a cheap and effective screening test for detecting women with a higher risk of preterm delivery. So far, vaginal progesterone is the only proven and effective treatment. Corticosteroid treatment prevents neonatal complications. In our study, we wanted to evaluate the use of vaginal silicone pessary, a promising and a non-invasive method for preventing preterm delivery. METHODS. Women with singleton pregnancies between weeks 20 and 25 of pregnancy and the cervical length of ≤ 25 mm, measured by ultrasound, were enrolled in this prospective randomised multicentric study. They were randomised into two groups, one with and the other without vaginal pessary. Women with the cervical length of 15 mm or less received 200 mg of progesterone vaginally until the 34th week of pregnancy. After the 26th week of pregnancy, a corticosteroid therapy for fetal maturation was administered to all women with the cervical length of ≤ 10 mm. A vaginal smear for the detection of bacterial infection was taken upon joining the study and during each monthly appointment. RESULTS. A total of 92 women were included in the study; the data was analysed for 90 cases. Forty-eight women were randomised in the pessary group and 42 in the non-pessary group. Of all women in the study, 32 % (29) delivered before the 37th week of pregnancy; 25 % (12) in the pessary and 17 (41 %) in the non-pessary group. CONCLUSIONS. In our experience, vaginal pessary is an effective method of prolonging pregnancy in women with singleton pregnancies and a short cervix. However, we have to wait for the study to be completed to reach the final conclusions on the efficacy of this treatment.

Miha Lučovnik[1], Mirjam Druškovič[2], Gorazd Kavšek[3]

Tokoliza

Tocolysis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: prezgodnji porod, tokoliza, atosiban, nifedipin, indometacin, magnezijev sulfat, ritodrin, gliceriltrinitrat

Obravnava prezgodnjega poroda pred dopolnjenim 34. tednom nosečnosti pogosto vključuje zdravila, ki zmanjšajo aktivnost miometrija, t. i. tokolitike. Z njimi lahko dokazano podaljšamo nosečnost do nekaj dni po začetku pravega prezgodnjega poroda. To je dovolj, da nosečnico premestimo v ustanovo z enoto intenzivne terapije novorojenčkov in apliciramo kortikosteroide, ne omogoči pa dodatne rasti in razvoja ploda. Jasnih dokazov, da z uporabo tokolitikov zmanjšamo neonatalno umrljivost in obolevnost, ni. V prispevku so predstavljene indikacije in kontraindikacije za tokolizo ter osnovne značilnosti posameznih tokolitikov: učinkovitost, mehanizem delovanja, stranski učinki in odmerjanje.

ABSTRACT

KEY WORDS: preterm labour, tocolysis, atosiban, nifedipine, indomethacin, magnesium sulphate, ritodrine, glyceryl trinitrate

Tocolytics are currently the standard treatment for preterm labour. Overall, tocolytics have been associated with the reduction in the odds of delivery within 24 hours, 48 hours, and seven days from the initiation of treatment. None of them, however, can neither reverse the processes leading to the activation of the myometrium during labour nor allow further foetal growth and maturation. Tocolysis is also not associated with any clear effects on perinatal death or on any measure of neonatal morbidity related to prematurity. We summarize the indications and contraindications of tocolytic therapy, as well as the basic characteristics of currently used tocolytics.

[1] Asist. dr. Miha Lučovnik, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; mihalucovnik@yahoo.com

[2] Mirjam Druškovič, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

[3] Mag. Gorazd Kavšek, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

UVOD

Preprečevanje (preventivo) prezgodnjega poroda (PP) lahko razdelimo v tri kategorije:

- primarno: cilj primarne preventive je zmanjšati pogostnost dejavnikov tveganja za PP v celotni populaciji žensk pred reproduktivnim obdobjem in v njem,
- sekundarno: cilj sekundarne preventive je prepoznati in zdraviti tiste ženske, pri katerih je tveganje za PP povečano, in
- terciarno: v to kategorijo sodi zdravljenje PP po tem, ko se je le-ta že začel.

Nekateri postopki in zdravila dokazano zmanjšajo pojavnost PP pri posameznih nosečnicah z določenimi dejavniki tveganja (glej poglavji o cerklaži in o progesteronu za preprečevanje PP). Vendar več kot 50 % žensk, ki rodijo prezgodaj, ne sodi v skupino s povečanim tveganjem *(1)*. Zato je terciarna preventiva PP, predvsem tistega pred 34. tednom nosečnosti, nadvse pomembna za preprečevanje umrljivosti in obolevnosti novorojenčkov zaradi nedonošenosti.

Nekoč so nosečnicam z znaki in simptomi PP pogosto predpisali sedative ter jim svetovali hidracijo in počitek ali celo ležanje. Vsi ti postopki so dokazano neučinkoviti in nekoristni načini terciarne preventive PP *(2)*. Enako velja za antibiotično zdravljenje po tem, ko so se procesi, ki vodijo do PP, že začeli *(3)*. Edina potencialno koristna oblika zdravljenja PP, ki je na danes na voljo, je tokoliza – uporaba zdravil, ki zmanjšajo aktivnost miometrija (t. i. tokolitikov). Sama upravičenost tokolize, indikacije in kontraindikacije zanjo ter optimalna izbira tokolitika pa so kljub številnim raziskavam in več kot štirim desetletjem kliničnih izkušenj še vedno predmet pogostih strokovnih razprav.

KORISTNOST TOKOLITIČNEGA ZDRAVLJENJA

Tokolitike je smiselno uporabljati v primerih, ko bi podaljšanje nosečnosti za nekaj dni lahko izboljšalo prognozo za otroka (predvsem kadar želimo omogočiti transport v maternici in/ali administracijo kortikosteroidov). Jasnih dokazov za to, da bomo s tokolitiki res zmanjšali tveganje za zaplete pri otroku, pa ni.

Metaanaliza 95 randomiziranih raziskav je pokazala, da vsi najpogosteje uporabljani tokolitiki (indometacin, zaviralci kalcijevih kanalčkov, betamimetiki, magnezijev sulfat in antagonist oksitocinskih receptorjev – atosiban) statistično pomembno podaljšajo nosečnost za 48 ur v primerjavi s placebom oz. obravnavo brez zdravljenja. Razmerja obetov (angl. *odds ratio*, OR) za podaljšanje nosečnosti s tokolitiki za dva dni so med 1,9 in 5,39 *(4)*. Podobni so izsledki sistematskega pregleda 17 raziskav, v katere je bilo vključenih 2.800 nosečnic: tokolitiki (indometacin, betamimetiki in atosiban, ne pa tudi magnezijev sulfat!) zmanjšajo tveganje za PP znotraj 24 ur (OR 0,47; 95 % interval zaupanja (angl. *confidence interval*, CI) 0,29–0,77), znotraj 48 ur (OR 0,57; 95 % CI 0,38–0,83) in znotraj 7 dni (OR 0,60; 95 % CI 0,38–0,95) *(5)*.

Uporaba tokolitikov torej lahko podaljša nosečnost po začetku PP do 7 dni. Pomembno pa je razumeti, da s tokolitičnim zdravljenjem nosečnosti ne moremo podaljšati tako dolgo, da bi omogočili nadaljnjo rast in razvoj ploda. Tako imenovana vzdrževalna tokoliza – zdravljenje s tokolitiki po prenehanju popadkov oz. več kot 48 ur po pričetku tokolitičnega zdravljenja – je dokazano neučinkovita *(6)*. Zato je smiselno tokolitike uporabljati le takrat, kadar bi s preložitvijo PP za nekaj dni lahko pripomogli k boljšemu izidu nosečnosti. Cilji tokolitične terapije so tako omogočiti tri postopke, ki dokazano zmanjšajo umrljivost in obolevnost prezgodaj rojenih otrok *(1)*:

- transport porodnice v center z enoto intenzivne terapije in nege nedonošenčkov,
- maturacijsko zdravljenje s kortikosteroidi in
- antibiotična profilaksa kongenitalne okužbe s streptokokom skupine B.

Večina strokovnih združenj, tudi *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (RCOG) v Veliki Britaniji in *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) v Združenih državah Amerike, se s tem strinja *(7, 8)*. So pa tudi zdravniki in ustanove, ki ne glede na ta priporočila tokolitikov nikoli ne uporabljajo. Razlog za takšno odločitev je dejstvo, da dokazov o zmanjšani neonatalni umrljivosti in obolevnosti zaradi tokolize same ni *(5)*.

RCOG zato zgoraj navedenemu mnenju o koristnosti tokolize za nekajdnevno preložitev PP kot priporočilo, podprto z najvišjo stopnjo dokazov (A), dodaja, da je tudi neuporaba tokolitikov sprejemljiva, saj ni jasnih dokazov, da z njihovo uporabo izboljšamo izid nosečnosti *(7)*.

Ob pomanjkanju dokazov o povezavi med uporabo tokolitikov in neonatalno umrljivostjo ter obolevnostjo je treba upoštevati dejstvo, da so neonatalna smrt in hudi zapleti pri nedonošenčkih, kot je na primer intraventrikularna krvavitev, na srečo razmeroma redki. Na Kliničnem oddelku (KO) za perinatologijo smo v desetih letih (med letoma 2002 in 2011) zdravili 2.022 otrok, rojenih med 22 0/7 in 31 6/7 tedna nosečnosti. Sto triindvajset (6 %) teh otrok je umrlo ob tem, da je bilo tveganje za neonatalno smrt kar 37-krat večje, če se je otrok rodil pred dopolnjenim 24. tednom *(9)*. Triinsedemdeset (4 %) preživelih otrok je imelo intraventrikularno krvavitev *(9)*. Povsem možno je torej, da je pomanjkanje dokazov o zmanjšanju tveganja za neonatalno umrljivost in obolevnost z uporabo tokolitikov predvsem posledica tega, da bi za potrditev ali zavrnitev takšne povezave potrebovali zelo obsežne raziskave z izjemno velikim številom vključenih preiskovank. To število še dodatno poveča neizogibno vključevanje nosečnic z znaki in simptomi PP, pri katerih se pravi PP v resnici ni začel. To je posledica nezanesljivosti diagnostičnih postopkov za ugotavljanje pravega PP. Danes namreč kar 50 % žensk, ki so sprejete zaradi grozečega PP, ne rodi prezgodaj *(10, 11)*.

Ali tokolitiki vplivajo na neonatalno umrljivost in obolevnost, tako ostaja odprto vprašanje. Nobena raziskava tega ni nedvoumno potrdila, obenem pa nobena ni imela dovolj velike statistične moči, da bi zanesljivo dokazala, da tokolitiki res ne vplivajo na preživetje prezgodaj rojenih novorojenčkov.

KONTRAINDIKACIJE ZA TOKOLITIČNO ZDRAVLJENJE

Tokoliza je kontraidicirana takrat, ko je tveganje za zaplete pri materi ali plodu ob podaljševanju nosečnosti večje od tveganja zapletov pri novorojenčku, povezanih z nedonošenostjo.

Absolutne kontraindikacije za tokolizo so *(12)*:

- znotrajmaternična okužba,
- z življenjem nezdružljiva razvojna nepravilnost ploda,
- eklampsija ali težka preeklampsija, ki zahteva prekinitev nosečnosti,
- predporodna krvavitev, ki zahteva takojšnji porod (npr. lat. *abruptio placentae*, lat. *placenta praevia*, lat. *vasa praevia*),
- znotrajmaternična smrt ploda in
- preobčutljivost na aktivno snov ali vehikel.

Relativne kontraindikacije za tokolizo pa so:

- blaga predporodna krvavitev (npr. blaga krvavitev pri predležeči posteljici ob nizki gestaciji),
- znotrajmaternični zastoj plodove rasti ali neohrabrujoč kardiotokografski zapis,
- prezgodnji predčasni razpok ovojev (angl. *preterm premature rupture of membranes*, PPROM) pred 34. tednom nosečnosti in
- večplodna nosečnost.

Medtem ko so nekatere kontraindikacije zelo jasne, je lahko opredelitev drugih precej težavna. Takšen primer je znotrajmaternična okužba. Klinični znaki okužbe v maternici, kot so povišana telesna temperatura nosečnice, smrdljiv izcedek iz nožnice, bolečine pri palpaciji maternice ali tahikardija ploda, se pojavijo pozno v poteku bolezni in pri samo četrtini nosečnic s histološko potrjenim vnetjem *(13)*. V vsakdanjem kliničnem delu skušamo zato z določanjem laboratorijskih kazalcev vnetja v krvi nosečnice, najpogosteje C-reaktivnega proteina (CRP) in levkocitov, izključiti subklinično znotrajmaternično okužbo. Tudi ob tej je namreč lahko prisoten plodov sistemski odgovor (angl. *Fetal Inflammatory Response Syndrome*, FIRS), ki je škodljiv za razvijajoča se plodova tkiva, predvsem osrednje živčevje. V primeru FIRS bi zato tokoliza lahko plodu bolj škodovala kot koristila. Rezultati naše analize prezgodnjih razpokov plodovih ovojev pred 32. tednom nosečnosti so pokazali, da niso ne vrednosti CRP ne levkocitov zanesljivi kazalci znotrajmaternične okužbe in FIRS. Površina pod t. i. krivuljo karakteristike delovanja sprejemnika (angl. *receiver operating characteristic*, ROC) za CRP v napovedovanju FIRS je bila le 0,45, za levkocite pa 0,49 (dobra napovedna vrednost testa je definirana s površino 0,9 in več!).

UČINKOVITOST IN VARNOST POSAMEZNIH TOKOLITIKOV

Najbolje raziskan in pred leti najpogosteje uporabljan tokolitik je betamimetik ritodrin. Betamimetiki povzročijo relaksacijo miometrija preko vezave na β_2-adrenergične receptorje. Posledično se v celicah poveča koncentracija cikličnega adenozin-monofosfata (cAMP), ki inaktivira miozinsko kinazo in s tem zmanjša kontraktilnost miometrija *(14)*. Ritodrin je dokazano učinkovit tokolitik, vendar ima precej stranskih učinkov. Pogosti so tremor, palpitacije, tahikardija nosečnice in/ali ploda ter hipokaliemija in hiperglikemija. Opisani pa so tudi redki, a smrtno nevarni zapleti zdravljenja z betamimetiki, kot so pljučni edemi in ishemija miokarda.

Zaradi pogostih in resnih stranskih učinkov ritodrina je bilo v zadnjih letih narejenih več raziskav z varnejšimi alternativami temu zdravilu. Po smernicah za tokolizo pri grozečem prezgodnjem porodu na KO za perinatologijo Ljubljana je tokolitik izbora antagonist oksitocinskih receptorjev atosiban *(12)*. V naši ustanovi smo atosiban v dveh letih (od novembra 2006 do novembra 2008) uporabili pri 13 nosečnicah, torej razmeroma redko. Le tri od teh 13 nosečnic so rodile znotraj sedmih dni od sprejema. Pri dveh smo uspeli aplicirati obe dozi betametazona, ena pa je kljub atosibanu rodila prej kot v 24 urah po prvi dozi.

Atosiban tekmuje z oksitocinom za vezavo na oksitocinske receptorje. Posledično preprečí pretvorbo fosfatidilinozitola v inozitoltrifosfat, ki povzroča sproščanje kalcija iz sarkoplazmatskega retikuluma in krčenje miometrija *(15)*. Učinkovitost atosibana je dokazano primerljiva z učinkovitostjo ritodrina, vendar ima atosiban pomembno manj stranskih učinkov (relativno tveganje (angl. *relative risk*, RR) 0,04; 95 % CI 0,02–0,11) *(16)*. V Evropi (tudi v Sloveniji) je atosiban registriran za zdravljenje PP, ameriška agencija za zdravila (angl. *Food and Drug Administration*, FDA) pa ga ni registrirala zaradi pomislekov glede potencialnih stranskih učinkov pri plodu. Razlog za te pomisleke so rezultati velike randomizirane raziskave, ki je primerjala atosiban s placebom *(17)*. V skupini, zdravljeni z atosibanom, je bilo več smrti otrok v prvem letu po rojstvu (RR 6,15; 95 % CI 1,39–27,22) *(16)*. Najverjetnejša razlaga za to je dejstvo, da je bilo v tej skupini več otrok rojenih pred 26. tednom nosečnosti. Ostaja pa tudi teoretična možnost, da lahko zaradi inhibicije vazopresinskih receptorjev z atosibanom pride do sprememb v količini plodovnice in posledično do motenj razvoja plodovih ledvic in pljuč. V prihodnje lahko tako verjetno pričakujemo objave večjih analiz dolgoročnih posledic izpostavljenosti atosibanu v maternici. Slaba stran atosibana pa je ne glede na rezultate teh analiz brez dvoma razmeroma visoka cena. Zdravljenje z atosibanom stane 124 evrov, kar je neprimerno več od 2,3 evra za 30 20-miligramskih tablet nifedipina, 1,79 evra za 30 25-miligramskih tablet indometacina ali 4 evre za 10 obližev gliceriltrinitrata. Dobra stran atosibana pa je poleg malo stranskih učinkov in registracije za zdravljenje PP tudi nedvoumna, s strani proizvajalca izdelana shema doziranja: bolus 6,75 mg iv., sledi infuzija 300 µg/min tri ure in nato 100 µg/min do 45 ur.

Vsa ostala zdravila, ki se uporabljajo kot tokolitiki, za ta namen niso registrirana. Eno od teh zdravil je nifedipin, ki je zaviralec kalcijevih kanalčkov. Kot tokolitik deluje tako, da zavre vdiranje kalcijevih ionov v miometrijsko celico in sproščanje kalcijevih ionov iz sakroplazmatskega retikuluma. To vodi do zmanjšane aktivnosti miozinske kinaze, ki je odvisna od koncentracije kalcija v celici *(18)*. Velikih randomiziranih raziskav, ki bi primerjale tokolitično aktivnost nifedipina s placebom, ni. Vendar je nifedipin dokazano vsaj enako učinkovit tokolitik, kot sta registrirana ritodrin in atosiban, ob tem da ima, podobno kot atosiban, precej manj stranskih učinkov od ritodrina *(19)*. Najpogostejši stranski učinki so glavobol, vrtoglavica in palpitacije, zelo redko pa lahko pride do hude hipotenzije, zato je uporaba nifedipina kontraindicirana pri srčnih bolnicah *(20–22)*. Prednost nifedipina pred atosibanom je poleg nižje cene peroralna administracija. Vendar pa optimalno doziranje tega zdravila za preprečitev PP ni natančno definirano. Največkrat uporabljena shema pri nas je začetni odmerek 20 mg *per os*, ki mu sledi 10–20 mg *per os* vsakih šest do osem ur do največ 48 ur *(7)*. ACOG svetuje nekoliko drugačno shemo z višjimi odmerki: začetni odmerek 30 mg *per*

os in nato 10–20 mg *per os* vsake štiri do šest ur *(8)*.

Podobno kot nifedipin se kot t. i. *»off label«* tokolitik uporablja tudi inhibitor ciklooksigenaze indometacin. Ta zmanjša aktivnost miometrija preko inhibicije sinteze prostaglandinov. Prostaglandini povzročajo krčenje maternice preko povečanja znotrajcelične koncentracije kalcija ter preko povečanja števila presledkovnih stikov med celicami, ki so potrebni za učinkovite in redne popadke *(23)*. Možni stranski učinki indometacina pri nosečnici so slabost, gastroezofagealni refluks, gastritis in disfunkcija trombocitov. Pri plodu pa nas ob uporabi indometacina predvsem skrbi možnost zaprtja arterioznega duktusa, ki vodi v pljučno hipertenzijo in srčno odpoved. Drugi z indometacinom povezan stranski učinek pa je oligohidramnij, ki je posledica zmanjšanega pretoka skozi plodovi ledvici. Tveganje za zaprtje arterioznega duktusa je odvisno od časa izpostavljenosti indometacinu, odmerka in gestacijske starosti. Kadar je zdravljenje krajše od 48 ur, je ta zaplet izjemno redek *(24–26)*. Enako velja pri gestaciji pod 32. tednom *(24–26)*. Uporaba indometacina zato ni priporočljiva po 32. tednu nosečnosti, pred tem je ob zdravljenju, ki traja dlje kot 48 ur, priporočljivo vsaj enkrat tedensko ultrazvočno ugotavljanje morebitnih znakov zapiranja arterioznega duktusa. Tudi oligohidramnij zaradi indometacina je veliko pogostejši ob dolgotrajnem zdravljenju – 72 ur in več (27). Najpogostejša shema odmerjanja indometacina kot tokolitika je začetni odmerek 50–100 mg *per os* in nato 25 mg vsake štiri do šest ur.

Donorji dušikovega oksida (angl. *nitric oxide*, NO) prav tako delujejo tokolitično. Popadke inhibirajo preko povečane sinteze cikličnega gvanozin-monofosfata (cGMP), ki inaktivira miozinsko kinazo *(28)*. Pri nas se od teh zdravil najpogosteje kot tokolitik uporabljajo obliži gliceriltrinitrata. Za razliko od nifedipina in indometacina, ki sta, čeprav nista registrirana kot tokolitika, dokazano učinkovita, pa učinkovitost donorjev NO kot tokolitikov ni jasno dokazana. Ta zdravila naj bi bila sicer učinkovitejša od placeba v podaljševanju nosečnosti ob PP, vendar so nekatere raziskave pokazale, da so manj učinkovit tokolitik kot ritodrin in celo kot magnezijev sulfat *(29–32)*. Najpomembnejši stranski učinki gliceriltrinitrata so stranski učinki pri nosečnici. Ti so podobni kot pri nifedipinu: glavobol, palpitacije in hipotenzija. Zaradi možnosti hipotenzije tudi ta zdravila odsvetujejo pri srčnih bolnicah. Obliž ostane na koži 24 ur. Po tem se ga odstrani in ob ponovnih popadkih doda drugega. Kot za druge tokolitike tudi za donorje NO velja, da podaljšano zdravljenje (več kot 48 ur) ni koristno in ga zato odsvetujemo.

Magnezijev sulfat se tudi v nekaterih slovenskih porodnišnicah še vedno uporablja tudi kot tokolitik. Natančen mehanizem inhibicije miometrija s tem zdravilom ni poznan. Najverjetneje magnezijev sulfat hiperpolarizira celično membrano, kar vodi do zmanjšanega vstopa kalcijevih ionov v celice in inhibicije miozinske kinaze *(33, 34)*. Podobno kot za donorje NO pa tudi za magnezijev sulfat velja, da njegova učinkovitost kot tokolitik verjetno ni enakovredna atosibanu, nifedipinu ali indometacinu. Triindvajset raziskav, v katere je bilo vključenih 2.036 nosečnic, ni dokazalo, da bi magnezijev sulfat podaljšal nosečnost po začetku PP *(35)*. Res je sicer, da je bil v 15 raziskavah magnezijev sulfat primerljivo učinkovit kot drugi tokolitiki, vendar nobena od teh raziskav ni bila primarno zastavljena za primerjanje učinkovitosti različnih zdravil, zato je lahko pomanjkanje statistično pomembnih razlik med zdravili tudi posledica premajhne moči oz. premajhnega vzorca. Poleg tega je pojavnost redkih (a resnih) zapletov uporabe tega zdravila, kot sta zastoj dihanja in motnje srčnega ritma, primerljiva s pojavnostjo resnih zapletov uporabe ritodrina *(36)*. Ob tem je pomembno, da je za tokolizo navadno potreben višji odmerek magnezijevega sulfata, kot ga uporabljamo za preprečitev eklamptičnega napada pri težki preeklampsiji (do 6 g bolus in nato 2–3 g/h v infuziji za tokolizo, pri preeklampsiji pa 4 g bolus in nato 1–2 g/h v infuziji) *(37)*. Po drugi strani pa je treba upoštevati tudi, da administracija magnezijevega sulfata 24 ur pred PP dokazano zmanjša tveganje za cerebralno paralizo (RR 0,68; 95 % CI 0,54 – 0,87) *(38)*. Zato lahko pričakujemo, da bomo v prihodnje tudi v Sloveniji ob PP magnezijev sulfat predpisovali zaradi nevroprotektivnega delovanja in ne z namenom tokolize.

LITERATURA

1. Iams JD, Romero R. Preterm Birth. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, eds. Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies. 5th ed. Philadelphia (PA): Churchill Livingstone Elsevier; 2007. p. 668–712.
2. Goldenberg RL. The management of preterm labor. Obstet Gynecol. 2002; 100: 1020–37.
3. ACOG Committee Opinion No. 445: antibiotics for preterm labor. Obstet Gynecol. 2009; 114: 1159–60.
4. Haas DM, Caldwell DM, Kilpatrick P, et al. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2012; 345: e6226.
5. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, et al. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. Obstet Gynecol. 1999; 94: 869–77.
6. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Gaudier FL, et al. Efficacy of maintenance therapy after acute tocolysis: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 1999; 181: 484–90.
7. RCOG. Tocolysis for women in preterm labour. Green top guideline No 1b. 2011.
8. ACOG. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice bulletin No. 127: Management of preterm labor. Obstet Gynecol. 2012; 119: 1308–17.
9. Lučovnik M, Verdenik I. Caesarean or vaginal delivery for very preterm and extremely preterm neonates: Slovenian experience. 34th Alpe Adria Perinatal Meeting, Szeged, Madžarska, okt. 2012.
10. McPheeters ML, Miller WC, Hartmann KE, et al. The epidemiology of threatened preterm labor: a prospective cohort study. Am J Obstet Gynecol. 2005; 192: 1325–30.
11. Lucovnik M, Novak-Antolic Z, Garfield RE. Use of non-invasive uterine electromyography in the diagnosis of preterm labour. Facts views vis. ObGyn. 2012; 4: 66–72.
12. Kavšek G. Tokoliza pri grozečem prezgodnjem porodu [smernica]. Sprejeto na strokovnem kolegiju kliničnega oddelka za perinatologijo, SPS Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, dne 13. 11. 2006.
13. Tita ATN, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. Clin Perinatol. 2010; 37: 339–54.
14. Caritis SN, Edelstone DI, Mueller-Heubach E. Pharmacologic inhibition of preterm labor. Am J Obstet Gynecol. 1997; 133: 557–78.
15. Phaneuf S, Asboth G, MacKenzie IZ, et al. Effect of oxytocin antagonist on the activation of human myometrium in vivo: atosiban prevents oxytocin-induced desensitization. Am J Obstet Gynecol. 1994; 171: 1627–34.
16. Papatsonis D, Flenady V, Cole S, et al. Oxytocin receptor antagonist for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Sys Rev. 2005; CD004452.
17. Romero R, Sibai BBM, Sanchez-Ramos L, et al. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, bouble-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. Am J Obstet Gynecol. 2000; 182: 1173–7.
18. Wray S, Jones K, Kupittayanant S, et al. Calcium signaling and uterine contractility. J Soc Gynecol Investig. 2003; 10: 252–64.
19. Coomarasamy A, Knox EM, Gee H, et al. Effectiveness of nifedipine versus atosiban for tocolysis in preterm labour: a meta-analysis with an indirect comparison of randomised trials. BJOG. 2003; 110: 1045–9.
20. Cornette J, Duvekot J, Roos-Hesselink J, et al. Maternal and fetal haemodynamic effects of nifedipine in normotensive pregnant women. BJOG. 2010; 118: 510–5.
21. Impey L. Severe hypotension and fetal distress following sublingual andministration of nifedipine to a patient with severe pregnancy induced hypertension at 33 weeks. Br J Obstet Gynaecol. 1993; 100: 959–61.
22. Van Veen AJ, Pelinck MJ, van Pampus MG, et al. Severe hypotension and fetal death due to tocolysis with nifedipine. BJOG. 2005; 112: 509–10.
23. Challis JR, Sloboda DM, Alfaidy N, et al. Prostaglandins and mechanisms of preterm birth. Reproduction. 2002; 124: 1–17.
24. Zuckerman H, Shalev E, Gilad G, et al. Further study of the inhibition of premature labor by indomethacin. Part I. J Perinat Med. 1984; 12: 19–23.
25. Dudley DK, Hardie MJ. Fetal and neonatal effects of indomethacin used as a tocolytic agent. Am J Obstet Gynecol. 1985; 151: 181–4.
26. Niebly JR, Witter FR. Neonatal outcome after indomethacin treatmetnt for preterm labor. Am J Obstet Gnecol. 1986; 155: 747–9.
27. Hendrics SK, Smith JR, Moore DE, et al. Olygohydramnios associated with prostaglandin syntetase inhibitors in preterm labour. Br J Obstet Gynecol. 1990; 97: 312–6.
28. Ledingham MA, Thomson AJ, Greer IA, et al. Nitric oxide in parturition. BJOG. 2000; 107: 581–93.
29. Smith GN, Walker MC, Ohlsson A, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of transdermal nitroglycerin for preterm labor. Am J Obstet Gynecol. 2007; 196: 37.e1.
30. Bisits A, Madsen G, Knox M, et al. The randomized nitric oxide tocolysis trial (RNOTT) for treatment of preterm labor. Am J Obstet Gynecol. 2004; 191: 683–90.
31. Gill A, Madsen G, Knox M, et al. Neonatal neurodevelopmental outcomes following tocolysis with glycerol trinitrate patches. Am J Obstet Gynecol. 2006; 195: 484–7.

32. El-Sayed YY, Riley ET, Holbrook RRH, et al. Randomized comparison of intravenous nitroglycerin and magnesium sulphate for treatment of preterm labor. Obstet Gynecol. 1999; 93: 79–83.
33. Lemancewivicz A, Laudanska H, Laudanski T, et al. Permeability of fetal membranes to calcium and magnesium: possible role in preterm labour. Hum Reprod. 2000; 15: 2018–22.
34. Mizuki J, Tasaka K, Masumoto N, et al. Magnesium sulfate inhibits oxytocin-induced calcium mobilization in human puerperal myometrial cells: possible involvement of intracellular free magnesium concentration. Am J Obstet Gynecol. 1993; 169: 134–9.
35. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. Cochrane Database Sys Rev 2004: CD 0016060.
36. Macones GA, Sehdev HM, Berlin M, et al. Evidence for magnesium sulphate as a tocolytic agent. Obstet Gynecol Surv. 1997; 52: 652–8.
37. Elliot JP, Lewis DF, Morrison JC, et al. In defense of magnesium sulphate. Obstet Gynecol. 2009; 113: 1341–8.
38. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, et al. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. Cochrane Database Sys Rev 2009: CD 004661.

Miha Lučovnik[1]

Progesteron za preprečevanje prezgodnjega poroda

Progesterone for the Prevention of Preterm Birth

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: progesteron, gestageni, prezgodnji porod, nosečnost, maternični vrat

IZHODIŠČA. Progesteron je pomemben za vzdrževanje nosečnosti. Vse več je podatkov o koristnosti progesteronskega zdravljenja za preprečevanje prezgodnjega poroda. Slovenskih priporočil za uporabo progesterona z namenom preprečiti prezgodnji porod nimamo. Namen članka je predstaviti sistematični pregled literature in na podlagi tega sestaviti priporočila: pri katerih nosečnicah je progesteron indiciran, kdaj v nosečnosti, po kateri poti naj bo apliciran in v kakšnem odmerku. METODE. Pregledali smo zbirko Medline s ključnimi besedami: progesteron, nosečnost, prezgodnji porod, randomizirana raziskava in randomizirana kontrolirana raziskava. Vključili smo raziskave, v katerih je bil mikroniziran progesteron pri enoplodnih ali večplodnih nosečnostih apliciran vaginalno z namenom preprečiti prezgodnji porod. REZULTATI. Predstavljamo glavne značilnosti osmih randomiziranih raziskav, objavljenih od leta 2003 do 2011. Raziskave se razlikujejo glede vključitvenih kriterijev, odmerka progesterona, pripravka progesterona in trajanja zdravljenja. Dve raziskavi sta vključevali nosečnice s kratkim materničnim vratom, dve s predhodnim prezgodnjim porodom, ena s simptomi prezgodnjega poroda, ena z dvojčki in dve z različnimi dejavniki tveganja (med katerimi je bil najpogostejši predhodni prezgodnji porod). Šest od osmih raziskav je pokazalo značilno znižanje tveganja za prezgodnji porod s progesteronskim zdravljenjem. ZAKLJUČKI. Na podlagi trenutno dostopnih podatkov je priporočena uporaba 200 mg progesterona dnevno, vaginalno, pri nosečnicah s kratkim materničnim vratom (≤ 20 mm) z začetkom zdravljenja v 19.–24. tednu. Indicirano je nadaljevanje zdravljenja do 37. tedna. Priporočila veljajo za progesteronski pripravek, ki je najpogosteje dostopen v Sloveniji.

ABSTRACT

KEY WORDS: progesterone, gestagens, preterm birth, pregnancy, uterine cervix

BACKGROUNDS. Progesterone is important in maintaining pregnancy. The evidence that progesterone supplementation may reduce the risk of preterm birth is increasing. The objective of this paper was to develop evidence-based clinical recommendations for progesterone treatment to prevent preterm birth. METHODS. A search in the PubMed database was performed using the following keywords: progesterone, pregnancy, preterm birth, preterm labour, preterm delivery, randomized trial, and randomized controlled trial. We only included studies of vaginal progesterone treatment for the prevention of preterm birth. RESULTS. We report findings of eight randomized trials published from 2003 to 2011. These trials differ in the inclusion criteria, the progesterone dose, the vehicle used, and the duration of treatment. The inclusion criteria were: short uterine cervix (two trials), history of previous pre-

[1] Asist. dr. Miha Lučovnik, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; mihalucovnik@yahoo.com

term birth (two trials), signs and symptoms of preterm labour (one trial), twin pregnancies (one trial), and multiple risk factors (among these a history of previous preterm births was the most common) (two trials). Six of these eight trials showed a significant reduction of preterm births in the progesterone groups. CONCLUSIONS. Based on current evidence, we recommend treatment with 200 mg of progesterone daily from week 19 to week 24 that should be administered vaginally in pregnant women found to have a short cervix (≤ 20 mm). The treatment should be continued until the 37th week. These recommendations apply for the progesterone compound most readily available in Slovenia.

UVOD

Prezgodnji porod (PP) ostaja eden najpomembnejših nerešenih problemov v perinatologiji. Neonatalna umrljivost in obolevnost zaradi nedonošenosti sta se v zadnjih desetletjih sicer bistveno zmanjšali, vendar je to posledica boljše oskrbe prezgodaj rojenih otrok in ne znižanja pojavnosti PP *(1–3)*. V Sloveniji se še vedno od 7 do 8 % otrok rodi prezgodaj – pred dopolnjenim 37. tednom nosečnosti (t. n.) (Nacionalni perinatalni informacijski sistem). Številni poskusi preprečevanja ali zdravljenja PP se niso izkazali kot zelo koristni. Počitek, nekoč splošno zagovarjan, ne prepreči PP *(4)*. Cerklaža, antibiotiki in tokolitiki pa so učinkoviti le v določenih primerih *(4–6)*.

Pred več kot 80 leti so Corner, Allen in Csapo dokazali, da je progesteron odgovoren za ohranjanje nosečnosti *(7, 8)*. Veliko raziskav na živalih in na človeških tkivih je njihove ugotovitve potrdilo. Progesteron zavira krčenje miometrija, upočasni proces zorenja materničnega vratu in deluje protivnetno *(9–11)*. Dodajanje progesterona ali njegovih sintetičnih analogov bi torej lahko, vsaj na podlagi bazičnih raziskav, preprečilo PP. Podpora uporabi progesterona za preprečevanje PP prihaja tudi iz vse številčnejših kliničnih raziskav. Leta 2006 so pri Cochrane Collaboration naredili metaanalizo do takrat objavljenih rezultatov na tem področju *(12)*. Ta je pokazala, da lahko zdravljenje s progesteronom zniža tveganje za PP. Kljub temu so avtorji zaradi takrat še relativno majhnega števila randomiziranih raziskav zaključili, da je potrebno več podatkov za izdelavo priporočil za uporabo progesterona v preprečevanju PP.

Le naravni progesteron in 17-α-hidroksiprogesteron kaproat (sintetični ester naravnega 17-hidroksiprogesterona – 17-OHP) veljata za dovolj varna gestagena za uporabo v nosečnosti *(13)*. 17-OHP se v številnih državah uporablja v obliki tedenskih intramuskularnih injekcij zaradi daljše razpolovne dobe od naravnega progesterona *(14, 15)*. V Sloveniji ni na voljo in ga ne uporabljamo. Naravni progesteron, imenovan tudi mikronizirani ali bioidentični progesteron, pridobivajo v laboratorijih iz rastlin (npr. soje). Po svoji kemični strukturi je enak progesteronu, ki ga proizvajata rumeno telesce in posteljica. Zaradi kratke razpolovne dobe naravni progesteron najpogosteje apliciramo dnevno ali dvakrat dnevno, *per os* ali vaginalno. Peroralna aplikacija ni priporočljiva zaradi spremenljive absorpcije in prvega prehoda skozi jetra *(16)*. Poleg tega so stranski učinki, npr. glavobol in holestaza, pogostejši ob peroralni aplikaciji *(16)*. V članku bomo obravnavali le uporabo naravnega progesterona, apliciranega vaginalno.

Namen članka je predstaviti sistematični pregled literature s področja uporabe progesterona za preprečevanje PP in na podlagi tega pregleda izdelati priporočila za tovrstno uporabo tega zdravila v Sloveniji.

METODE

Pregledali smo bibliografsko zbirko *MEDLINE* s pomočjo iskalnega sistema *PubMed*. Iskali smo randomizirane klinične raziskave, ki so

proučevale učinkovitost progesterona v preprečevanju PP. Za iskanje smo uporabili ključne besede: progesteron (angl. *progesterone*), nosečnost (angl. *pregnancy*), prezgodnji porod (angl. *preterm birth, preterm labor, preterm delivery*), randomizirana raziskava (angl. *randomized trial*) in randomizirana kontrolirana raziskava (angl. *randomized controlled trial*). S pregledom seznamov citatov v tako dobljenih člankih smo nato iskali še dodatne raziskave, ki bi lahko ustrezale našim vključitvenim kriterijem.

Vključili smo raziskave, v katerih so uporabljali mikronizirani (naravni) progesteron z namenom preprečiti PP (začetek zdravljenja v drugem trimesečju) pri asimptomatskih nosečnicah ali tistih z znaki oz. simptomi PP. Vključili smo raziskave, v katerih je bil progesteron apliciran vaginalno; pri enoplodnih ali večplodnih nosečnostih.

Pregledali smo tudi bazi registriranih kliničnih raziskav *www.clinicaltrials.gov* in *www.controlled-trials.com* ter poiskali trenutno še potekajoče raziskave, ki ustrezajo našim vključitvenim kriterijem.

REZULTATI

Tabela 1 prikazuje značilnosti osmih randomiziranih raziskav, ki ustrezajo vključitvenim kriterijem našega sistematičnega pregleda literature. Indikacije za uvedbo progesteronskega zdravljenja so bile različne, najpomembnejše so predhodni PP, kratek maternični vrat, nosečnost z dvojčki in znaki oz. simptomi PP.

Predhodni prezgodnji porod

Fonseca in sod. so leta 2003 izvedli raziskavo, v katero so vključevali nosečnice z različnimi dejavniki tveganja: predhodni spontani PP pred 37. tednom, profilaktična cerklaža ali razvojne nepravilnosti maternice *(17)*. Podobno so definirali skupino nosečnic z visokim tveganjem tudi Cetingoz in sod., ki pa so vključevali tudi nosečnice z dvojčki *(23)*. V obeh raziskavah je bil najpogostejši dejavnik tveganja predhodni PP in v obeh raziskavah je bila pojavnost PP nižja v skupini, zdravljeni s progesteronom, v primerjavi s placebo skupino. Majhni in sod. so prav tako dokazali učinkovitost vaginalnega progesterona pri preprečevanju poznega PP (med 34. in 37. t. n.) v skupini nosečnic s predhodnim PP *(22)*. V nasprotju s temi rezultati O'Brien in sod. niso dokazali razlike med placebom in progesteronom za preprečevanje PP pri nosečnicah s predhodnim PP *(19)*. To je bila do danes največja objavljena raziskava na tem področju sploh. Zato ostaja odprto vprašanje, ali je zdravljenje s progesteronom indicirano pri nosečnicah, ki so že rodile prezgodaj. Treba bo počakati na objavo izsledkov dveh velikih, že zaključenih raziskav. Obe sta primerjali vaginalni progesteron s placebom pri nosečnicah s predhodnim PP. V prvo je bilo v Združenih državah Amerike vključenih 636 nosečnic, v drugo pa 984 avstralskih nosečnic.

Kratek maternični vrat

Raziskavi, ki so ju objavili Fonseca in sod. leta 2007 in Hassan in sod. leta 2011, sta vključevali nosečnice s kratkim materničnim vratom (izmerjenim z vaginalnim ultrazvokom med 19. in 24. tednom nosečnosti) *(18, 24)*. Prva je pod sponzorstvom *Fetal Medicine Foundation* vključevala nosečnice z materničnim vratom ≤ 15 mm, druga pa pod sponzorstvom *National Institute of Health* nosečnice z materničnim vratom, dolgim 10–20 mm. V obeh raziskavah je bila pojavnost PP pred 34. oz. 33. t. n. v skupinah, ki sta prejemali progesteron, za približno 45 % nižja. Koristnost progesterona pri nosečnicah s kratkim materničnim vratom dodatno potrjuje sekundarna analiza že omenjenih rezultatov O'Briena in sod. *(25)*. Dokazali so nižjo pojavnost PP v skupini, zdravljeni s progesteronom, v podskupini nosečnic z materničnim vratom, krajšim od 28 mm.

Dvojčki

Cetingoz in sod. so dokazali učinkovitost progesterona v skupini 150 nosečnic, med katerimi je bilo 67 nosečih z dvojčki *(23)*. Norman in sod. v veliko večji raziskavi, v katero so vključili 500 dvoplodnih nosečnosti, niso ugotovili razlike v pojavnosti PP med skupinama, ki sta prejemali progesteron in placebo *(21)*. Te rezultate dodatno podkrepijo ugotovitve Rousa in sod., ki niso dokazali učinka zdravljenja s 17-OHP pri dvojčkih *(26)*.

Tabela 1. *Glavne značilnosti randomiziranih kliničnih raziskav o uporabi vaginalnega progesterona za preprečevanje prezgodnjega poroda. N – število preiskovank, PP – prezgodnji porod, MV – maternični vrat; PT – porodna teža, OR – angl. odds ratio, razmerje obetov, RR – angl. relative risk, razmerje tveganj, CI – angl. confidence interval, interval zaupanja.*

Avtor, leto objave	Vključitveni kriteriji	N	Trajanje zdravljenja	Odmerek	Izid	OR/RR (95 % CI)
Fonseca, 2003 *(17)*	»Povišano tveganje« (predhodni PP, cerklaža, anomalija maternice)	142	24–34 tednov	100 mg dnevno	PP < 37 tednov PTB < 37 tednov	OR 0,40 (0,17–0,94)[a]
Fonseca, 2007 *(18)*	MV ≤ 15 mm	250	24–34 tednov	200 mg dnevno	PP < 34 tednov	OR 0,56 (0,36–0,86)[a]
O'Brien, 2007 *(19)*	Predhodni PP	659	18/23–37 tednov	90 mg dnevno	PP < 37 tednov PP ≤ 32 tednov	OR 1,08 (0,76–1,52) OR 0,90 (0,52–1,56)
Borna, 2008 *(20)*	Znaki/simptomi PP po tokolizi	70	24–37 tednov	400 mg dnevno	PT < 2500 g	RR 0,52 (0,28–0,98)[a]
Norman, 2009 *(21)*	Dvojčki	500	24–34 tednov	90 mg dnevno	PP < 34 tednov	OR 1,36 (0,98–2,09)
Majhni, 2009 *(22)*	Predhodni PP	100	20/24–36 tednov	100 mg dnevno	PP < 37 tednov PP ≤ 34 tednov	RR 0,32 (0,14–0,72)[a] RR 0,67 (0,12–3,82)
Cetingoz, 2011 *(23)*	»Povišano tveganje« (predhodni PP, dvojčki, anomalija maternice)	150	24–34 tednov	100 mg dnevno	PP < 37 tednov PP < 34 tednov	OR 0,50 (0,26–0,96)[a] OR 0,30 (0,12–0,77)[a]
Hassan, 2011 *(24)*	MV 10–20 mm	458	19/24–37 tednov	90 mg dnevno	PP < 35 tednov PP < 33 tednov PP < 28 tednov	RR 0,62 (0,42–0,92)[a] RR 0,55 (0,33–0,92)[a] RR 0,50 (0,25–0,97)[a]

[a] statistična značilnost

Znaki oz. simptomi prezgodnjega poroda

Koristnost progesterona za podaljševanje nosečnosti pri nosečnicah z znaki oz. simptomi grozečega PP je še slabo raziskana. Med letoma 1960 in 1991 so tri raziskave pokazale, da peroralna aplikacija progesterona ni učinkovita tokoliza in ne prepreči PP, ko je ta že v teku *(27–29)*. Leta 2008 pa so Borna in sod. objavili rezultate, ki kažejo, da bi lahko bil vaginalni progesteron koristen po epizodi grozečega PP *(20)*. Uporaba vaginalnega progesterona med grozečim PP je trenutno predmet randomizirane, s placebom kontrolirane, raziskave v Švici. V Barceloni pa primerjajo učinke progesterona in placeba kot vzdrževalne terapije po zdravljeni akutni epizodi grozečega PP.

RAZPRAVA

Namen predstavljenega sistematičnega pregleda literature je odgovoriti na naslednja vprašanja: pri katerih nosečnicah je indicirano predpisovanje progesterona z namenom preprečiti PP, v kateri višini nosečnosti, kakšna je priporočena pot uporabe in kakšen je priporočen odmerek. Odgovori so povzeti v tabeli 2.

Tabela 2. *Priporočila za uporabo progesterona v preprečevanju prezgodnjega poroda.*

PROGESTERON ZA PREPREČEVANJE PREZGODNJEGA PORODA
Priporočila Združenja za perinatalno medicino Slovenije (ZPMS)
INDIKACIJE
• Progesteronsko zdravljenje je indicirano pri enoplodnih nosečnostih, kjer ugotovimo kratek maternični vrat (≤ 20 mm, izmerjen z vaginalno ultrazvočno sondo med 19. in 24. tednom nosečnosti).
• Koristnost progesteronskega zdravljenja nosečnic s predhodnim prezgodnjim porodom, simptomi oz. znaki prezgodnjega poroda, razvojnimi napakami maternice in večplodnimi nosečnostmi ni dokazana.
TRAJANJE ZDRAVLJENJA
• Indicirano je zdravljenje od 19./24. tedna (ko izmerimo kratek maternični vrat) do dopolnjenega 37. tedna nosečnosti.
POT UPORABE
• Priporočena je vaginalna pot uporabe.
ODMEREK
• Priporočeni odmerek progesterona je 200 mg enkrat dnevno.

Pomembno je natančno določiti z dokazi podprte indikacije za uporabo progesterona. Le tako bomo lahko trdili, da so pričakovane koristi zdravljenja večje od morebitnih tveganj. Naravni progesteron sicer velja za varnejše zdravilo v nosečnosti od drugih gestagenov. Za 17-OHP obstaja vsaj teoretična nevarnost, da deluje embriotoksično in poviša tveganje za splav ter mrtvorojenost *(30–32)*. Številni drugi sintetični gestageni imajo bodisi virilizirajoč ali feminizirajoč vpliv na plodove, ki so sintetičnim gestagenom izpostavljeni v maternici *(33, 34)*. Podobnih podatkov za naravni progesteron ni. Ta se že leta uporablja ob postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo, a morebitnih škodljivih posledic njegove uporabe niso ugotovili. Poleg tega je treba poudariti, da posteljica v tretjem trimesečju proizvede okoli 500 mg progesterona dnevno, medtem ko so v raziskavah dodajali od 90 do največ 400 mg progesterona na dan *(16)*. Vendar pa morebitni dolgoročni stranski učinki progesteronskega zdravljenja pri izpostavljenih otrocih niso bili predmet kliničnih raziskav. Poleg tega gestageni delujejo diabetogeno *(35)*. Kljub temu da trdnih dokazov o povezavi med uporabo progesterona v nosečnosti in nosečnostno sladkorno boleznijo ni, nam ti pomisleki narekujejo previdnost pri uvajanju progesteronskega zdravljenja v nosečnosti.

Najbolj trdni so dokazi o koristnosti progesterona pri nosečnicah s kratkim materničnim vratom. Na podlagi trenutno dostopnih podatkov lahko zaključimo, da je uporaba progesterona indicirana, kadar je dolžina materničnega vratu, izmerjena med 19. in 24. t. n., ≤ 20 mm. Pri nosečnicah s predhodnim PP ne moremo svetovati uporabe progesterona. V kratkem lahko pričakujemo objavo rezultatov dveh velikih že zaključenih randomiziranih raziskav, ki bi lahko to priporočilo spremenili. Pri dvojčkih progesteron najverjetneje ne zniža tveganja za PP. Zelo pomembno in še razmeroma slabo raziskano pa je vprašanje, ali lahko progesteron kot vzdrževalna terapija (ne kot tokolitik) podaljša nosečnost ob že prisotnih simptomih in znakih PP. Odgovor na to vprašanje lahko pričakujemo v naslednjih petih do desetih letih.

Višina nosečnosti, v kateri so preiskovanke prejemale progesteron, je bila različna. Nobena raziskava ni vključevala nosečnic pred 18. tednom, najverjetneje v želji, da bi se izognili vsakršni, tudi le teoretični možnosti teratogenega učinka tega zdravila. Tudi trajanje zdravljenja je bilo različno. Nekateri preiskovanci so prenehali z dodajanjem progesterona ob dopolnjenem 34. t. n., drugi v 36. ali 37. t. n. Meis in sod. so ugotovili, da je bila pojavnost poroda največja 14 dni po prenehanju jemanja 17-OHP *(31)*. Z namenom preprečevanja poznega PP zato priporočamo progesteronsko zdravljenje od ugotovljenega kratkega materničnega vratu (med 19. in 24. t. n.) do dopolnjenega 37. t. n.

Osredotočili smo se na raziskave vaginalne poti uporabe naravnega progesterona. Intramuskularna aplikacija je zaradi kratke razpolovne dobe preveč invazivna, peroral-

na pa najverjetneje ni učinkovita *(16)*. Slednje potrjujejo tudi nekatere starejše randomizirane klinične raziskave *(27–29)*. Edina raziskava, ki je do danes pokazala koristnost peroralnega progesterona, je bila objavljena leta 2009 *(36)*. Indijski raziskovalci so dokazali, da so nosečnice s PP v anamnezi redkeje ponovno rodile prezgodaj, če so jemale 100 mg progesterona *per os* dvakrat dnevno. Kljub temu vaginalna pot uporabe progesterona še vedno velja za najučinkovitejšo. DeZiegler in sod. so opisali 14-krat povišano razmerje med endometrijsko in serumsko koncentracijo progesterona po vaginalni aplikaciji (v primerjavi z intramuskularno) *(37)*. Podobne primerjave med vaginalno in peroralno aplikacijo sicer ni, vendar je nadvse verjetno, da bi bila razlika zaradi prvega prehoda skozi jetra še precej večja.

V raziskavah, vključenih v naš pregledni članek, so raziskovalci uporabljali dva različna pripravka naravnega progesterona oz. dva različna vehikla (nosilca) za progesteron. Prvi pripravek je *Crinone gel*® (Columbia Laboratories, Inc., Livingston, New Jersey, Združene države Amerike). V enem aplikatorju je 90 mg progesterona v bioadhezivnem gelu *Replens*®. Drugi pripravek so 100 ali 200 mg kapsule naravnega progesterona v sončničnem ali arašidovem olju. V Sloveniji je ta pripravek znan kot zdravilo *Utrogestan*® (Besins International, Belgija). Zaradi značilnosti gela, ki naj bi počasneje sproščal progesteron, je težko primerjati uporabljene odmerke med seboj. Menimo, da bi morali pri nas uporabljati odmerke, ki so se izkazali za učinkovite v raziskavah s pripravkom progesterona, ki ga uporabljamo v Sloveniji. Priporočamo torej odmerek 200 mg naravnega oz. mikroniziranega progesterona dnevno vaginalno.

Upoštevajoč pred kratkim objavljene rezultate velike multicentrične raziskave lahko pričakujemo, da ima okoli 2,3 % nosečnic maternični vrat krajši od 20 mm *(24)*. To pomeni, da bi v Sloveniji okoli 450 nosečnic letno prejemalo progesteronsko zdravljenje. Ta ocena je precej konzervativna, saj pri nas univerzalno presejanje nosečnic z ultrazvočnim merjenjem materničnega vratu ni del predpisanih postopkov predporodnega varstva. Stroški takšnega zdravljenja ne bi presegli 32.000 € letno. Na podlagi opisanega 45 % znižanja tveganja za PP pred 33. t. n. in 50 % znižanja tveganja za PP pred 28. t. n. lahko pričakujemo, da bi s tem vložkom preprečili 32 PP pred 33. t. n. in 23 PP pred 28. t. n. Uvedba progesteronskega zdravljenja v primeru kratkega materničnega vratu je torej stroškovno zelo učinkovit ukrep. Stroški zdravljenja enega samega ekstremno nedonošenega novorojenčka (rojenega pred dopolnjenim 28. t. n.) namreč znašajo okoli 39.000 €. Oskrba novorojenčka, rojenega pred 33. t. n. brez zapletov, stane okoli 6.000 €. Če je potrebna umetna ventilacija, stroški že poskočijo preko 24.000 €. Ta izračun upošteva le kratkoročne stroške, povezane z zelo in ekstremno PP. Dolgoročne stroške teh PP je težje izračunati, a so najverjetneje še višji. Poleg tega po podatkih Nacionalnega perinatalnega informacijskega sistema že danes okoli 5 % nosečnic jemlje gestagene. Uvedba priporočil v tabeli 2 torej najverjetneje sploh ne bi povzročila dodatnih 32.000 € stroškov letno. Bi pa uvedba teh priporočil pomenila, da bi progesteronsko zdravljenje za preprečevanje PP temeljilo na trenutno dostopnih znanstvenih dokazih. Tega danes na žalost ne moremo trditi.

LITERATURA

1. Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of children of extremely low birthweights and gestational age in the 1990's. Early Hum Dev. 1999; 53: 193–218.
2. Slattery MM, Morison JJ. Preterm delivery. Lancet. 2002; 360: 1489–97.
3. Steer M. The epidemiology of preterm labor. BJOG. 2005; 122 (Suppl 1): 1–3.
4. Muglia LJ, Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. N Engl J Med. 2010; 362: 529–35.
5. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, et al. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. Obstet Gynecol. 1999; 94: 869–77.

6. Fox NS, Chervenak FA. Cervical cerclage: a review of the evidence. Obstet Gynecol Surv. 2007; 63; 58–65.
7. Allen WM, Corner GW, Physiology of the corpus luteum. VII. Maintenance of pregnancy in rabbit after very early castration by corpus luteum extracts. Proc Soc Exp Biol Med. 1930; 27: 403.
8. Csapo IA. Progesterone »block«. Am J Anat. 1956; 98: 273–92.
9. Ruddock N, Shi S-Q, Jain S, et al. Progesterone, but not 17 alpha hydroxyprogesterone caproate, inhibits human myometrial contractions. Am J Obstet Gynecol. 2008; 199: 391. e1–7.
10. Xu H, Gonzalez JM, Ofori E, et al. Preventing cervical ripening: the primary mechanism by which progestational agents prevent preterm birth? Am J Obstet Gynecol. 2008; 198: 314. e1–8.
11. Kelly RW. Pregnancy maintenance and parturition: the role of prostaglandin in manipulating the immune and inflammatory response. Endocr Rev. 1994; 15: 684–706.
12. Dodd JM, Flenady V, Cicotta R, et al. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2006; CD004947.
13. Northen AT, Norman GS, Anderson K, et al. Follow-up of children exposed in utero to 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate compared with placebo. Obstet Gynecol. 2007; 110: 865–72.
14. Ness A, Dias T, Damus K, et al. Impact of the recent randomized trial on the use of progesterone to prevent preterm birth: a 2005 follow-up survey. Am J Obstet Gynecol. 2005; 195: 1174–9.
15. Onsrud M, Paus E, Haug E, et al. Intramuscular administration of hydroxyprogesterone caproate in patients with endometrial carcinoma. Pharmacocinetics and effects on adrenal function. Acta Obstet Gynecol Scand. 1985; 64: 519–23.
16. Murray JL. Natural progesterone: what role in women's heatlh care? Women's Health Primary Care. 1998; 1: 671–87.
17. Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MHB, et al. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: A randomized placebo-controlled double-blind study. Am J Obstet Gynecol. 2003; 188: 419–24.
18. Fonseca EB, Celik E, Parra M, et al. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. N Engl J Med. 2007; 357: 462–9.
19. O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, et al. Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007; 30: 687–96.
20. Borna S, Sahabi N. Progesterone for maintenance tocolytic therapy after threatened preterm labour: A randomised controlled trial. Aust N Z J Obstet Gynecol. 2008; 48: 58–63.
21. Norman JE, Mackenzie F, Owen P, et al. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomized, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. Lancet. 2009; 373: 2034–40.
22. Majhni P, Bagga R, Kalra J, et al. Intravaginal use of natural micronized progesterone to prevent pre-term birth: A randomized trial in India. J Obstet Gynecol. 2009; 29: 493–8.
23. Cetingoz E, Cam C, Sakalh M, et al. Progesterone effects on preterm birth in high-risk pregnancies: a randomized placebo-controlled trial. Arch Gynecol Obstet. 2011; 283: 423–9.
24. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in woman with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011; 38: 18–31.
25. DeFranco EA, O'Brien JIM, Adair CD, et al. Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: A secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007; 30: 697–705.
26. Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman AM, et al. A trial of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. N Engl J Med. 2007; 357: 454–61.
27. Fuchs F, Stakemann G. Treatment of threatened premature labor with large doses of progesterone. Am J Obstet Gynecol. 1960; 79: 172–6.
28. Erny R, Pigne A, Prouvost C, et al. The effects of oral administration of progesterone for premature labor. Am J Obstet Gynecol. 1986; 154: 525–9.
29. Noblot G, Audra P, Dargent D, et al. The use of micronized progesterone in the treatment of menace of preterm delivery. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1991; 40: 203–9.
30. Hendrickx AG, Korte R, Leuschner F, et al. Embryotoxicity of sex steroidal hormones in nonhuman primates: II. Hydroxyprogesterone caproate, estradiol valerate. Teratology. 1987; 35: 129–36.
31. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17alpha-hydroxyprogesterone caproate. N Engl J Med. 2003; 348: 2379–85.
32. Keirse MJNC. Progestogen administration in pregnancy may prevent preterm delivery. BJOG. 1990; 97: 149–54.
33. Hobel CJ, Ross MG, Bemis RL, et al. The West Los Angeles Preterm Birth Prevention Project. I. Program impact on high risk women. Am J Obstet Gynecol. 1994; 170: 54–62.

34. Rode L, Langhoff-Roos J, Andersson C, et al. Systematic review of progesterone for the prevention of preterm birth in singleton pregnancies. Acta Obstet Gynecol Scand. 2009; 88: 1180–9.
35. Rebarber A, Istwan NB, Russo-Stieglitz K, et al. Increased incidence of gestational diabetes in women receiving prophylactic 17alpha-hydroxyprogesterone caproate for prevention of preterm delivery. Diabetes Care. 2007; 30: 2277–80.
36. Rai P, Rajaram S, Goel N, et al. Oral micronized progesterone for prevention of preterm birth. Int J Gynaecol Obstet. 2009; 104: 40–3.
37. De Ziegler D, Bulletti C, De Monstier B, et al. The first pass uterine effect. Ann N Ann N Y Acad Sci. 1997; 828: 291–9.

Samo Zver[1]

Pridobljena hemofilija po porodu

Postpartum Acquired Hemophilia

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: pridobljena hemofilija, pridobljena hemofilija po porodu, poporodna krvavitev, nagnjenost h krvavitvam

Poporodna pridobljena hemofilija je redka motnja v hemostazi in sodi v sklop pridobljene hemofilije. Gre za avtoimunsko bolezen, vzrok pa ni poznan. Klinično je značilna vaginalna krvavitev, ki se pojavi okvirno dva meseca po porodu in zanjo ni moč najti drugega vzroka. V laboratorijskih izvidih izstopa podaljšan parcialni tromboplastinski čas. Gre za urgentno stanje, saj se neprepoznana in nezdravljena bolezen lahko konča s smrtjo bolnice.

ABSTRACT

KEY WORDS: acquired haemophilia, postpartum acquired haemophilia, postpartum bleeding, haemorrhagic diathesis

Postpartum acquired haemophilia is a rare haemostatic disorder in the context of acquired haemophilia. The cause of this autoimmune disease is unknown. Clinically, it manifests itself as a vaginal bleeding approximately two months after delivery. In laboratory parameters, the only abnormality is the prolongation of partial thromboplastin time. It is an urgent clinical condition which, if unrecognised and untreated, may lead to the patient's death.

[1] Doc. dr. Samo Zver, dr. med., Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana; samo.zver@kclj.si

UVOD

Pridobljena hemofilija je redka pridobljena avtoimunska bolezen, ki se manifestira kot motnja strjevanja krvi. Incidenca znaša 1–4/milijon prebivalcev/leto. Po lastnih izkušnjah se zdi, da je incidenca 1/milijon prebivalcev/leto bližje resnici. Kljub njeni redkosti pa nimamo prav nobene »pravice«, da na bolezen ne pomislimo, če pri bolniku najdemo značilne klinične in laboratorijske znake. Kar 90 % bolnikov ima namreč ob odkritju bolezni obsežne krvavitve in smrtnost je lahko velika, tudi do 22 %.

Za bolezen so značilni pridobljeni inhibitorji proti dejavniku strjevanja krvi VIII (FVIII) in praviloma izjemno redko proti dejavniku strjevanja krvi IX (FIX). Zelo verjeten razlog je velikost FVIII, ki je veliko večja molekula kot FIX in zato predstavlja večji antigenski dražljaj za lastni imunski sistem. Bolezen ima dva vrhova. Prvi je v starosti 20–30 let in gre na račun poporodne pridobljene hemofilije. Gre za redek pozen poporodni zaplet, ki se praviloma pojavi po prvem porodu. Najpogostejša težava je neprekinjena vaginalna krvavitev, ki se najpogosteje pojavi dva meseca po porodu. Drugi incidenčni vrh se pojavi v starosti 68–80 let. V približno 50 % primerov vzroka za nastanek bolezni ne ugotovimo. V nasprotnih primerih pa lahko bolezen, poleg že omenjene nosečnosti, sprožijo avtoimunske bolezni (sistemski lupus eritematozus, revmatoidni artritis, Sjoegrenov sindrom itd.), rakave bolezni (rak prostate, debelega črevesja, želodca, žolčnika, dojke, limfoproliferativne bolezni, mielodisplastični sindromi itd.), nekatera zdravila (penicilini, sulfonamidi, fenitoin, metildopa, klopidogrel, interferon alfa itd.), okužba z virusom hepatitisa B in C ter še druga stanja.

KLINIČNA SLIKA

Za razliko od klasične hemofilije A (in tudi hemofilije B), ki prizadene samo bolnike moškega spola, pri pridobljeni hemofiliji zbolijo tako moški kot ženske. Nagnjenost h krvavitvam je izrazita, vzorec krvavitev pa povsem drugačen kot pri klasični hemofiliji. Slednjo označujejo krvavitve v večje sklepe, ki so pri pridobljeni hemofiliji praviloma izvzeti. Značilne so krvavitve v kožo in podkožje, sluznice dihal in prebavil ter v mehka tkiva. Krvavitve so pogosto izjemno obsežne in zajamejo velik del telesa. Zdravnik, ki pride v stik z bolnikom s pridobljeno hemofilijo, je zaradi tolikšnega obsega krvavitev praviloma presenečen, saj pogosto prvič vidi kaj takšnega. Posledica tako obsežnih krvavitev sta padec vrednosti hemoglobina (Hb) in klinična slika hemoragičnega šoka. Krvavitev v mehka tkiva se lahko hitro poslabša tudi v smeri kompartment sindroma. Redkeje se bolezen manifestira kot hematurija ali krvavitev iz prebavil.

Posebna entiteta je pridobljena hemofilija po porodu. Skoraj vedno se pojavi po prvem porodu, avtoprotitelesa (inhibitorji) pa izginejo okvirno v obdobju enega leta. Vzrok za njen nastanek ni poznan. Krvavitev je po pravilu huda in življenje ogrožajoča. Najpogosteje gre za nepojasnjeno, stalno vaginalno krvavitev, ki se okvirno pojavi dva meseca po porodu. Praviloma so prisotne tudi sočasne krvavitve na značilnih, že omenjenih mestih. Kljub vsemu pa je napoved bolezni dobra in kar 97 % bolnic preživi. Titer avtoprotiteles je praviloma visok (> 20 Bethesda enot (angl. *Bethesda units*, BU)). Avtoprotitelesa večinoma spontano izginejo v daljšem časovnem obdobju. V eni od raziskav je bil povprečni čas do popolne remisije bolezni 16 mesecev pri nezdravljenih bolnicah in osem mesecev pri bolnicah, ki so jih zdravili s kortikosteroidi in imunosupresivnimi zdravili (mikofenolat mofetil, ciklosporin, azatioprin, rituksimab). Zato je za vsako bolnico potrebna kritična individualna presoja med dobrobitmi in neželenimi učinki imunosupresivnega zdravljenja. Dokler avtoprotitelesa ne izginejo povsem, priporočajo kontracepcijo. Vrsta slednje ni pomembna, ključno je le, da bolnica ponovno ne zanosi.

LABORATORIJSKE PREISKAVE

Presejalno testiranje hemostaze bo ob omenjeni klinični sliki prvi korak. V testih bo podaljšan aktivirani parcialni tromboplastinski čas (aPTČ), vsi ostali parametri hemostaze pa bodo v mejah normale. V kolikor naredimo mešalni test, s pomočjo katerega ločimo med pomanjkanjem katerega od dejavnikov strjevanja krvi in prisotnostjo inhibitorjev, bo ta govoril v prid inhibitorjem. Ko ugotovimo

izolirano podaljšanje aPTČ, določimo vrednosti FVIII, FIX, FXI in FXII, ki lahko podaljšanje povzročajo. Preiskavo opravljajo v specializiranem hematološkem laboratoriju v Ljubljani in Mariboru, izvid pa je mogoče dobiti praviloma še isti dan (vključujoč čas dežurstva, če gre za nujen primer). Pri pridobljeni hemofiliji bo zmanjšana vrednost FVIII, vendar vrednosti nikoli ne bodo tako zmanjšane kot pri pravi hemofiliji z inhibitorji. Kljub obsežnim krvavitvam bo vrednost FVIII merljiva ob lahko visokem titru inhibitornih protiteles. Arteficielno podaljšanje aPTČ, ki se ne normalizira po mešalnem testu z normalno plazmo, in zmanjšano raven FVIII lahko povzročajo tudi lupusni antikoagulanti. Zato je treba opraviti specifične preiskave v smeri določanja prisotnosti lupusnih antikoagulantov. Slednje določamo tudi v hematološkem laboratoriju v Ljubljani. Pomisliti je treba tudi na ostala stanja, ki lahko povzročajo podaljšanje aPTČ: prisotnost nefrakcioniranega heparina v infuzijskih mešanicah, blage oblike hemofilije A, B in C ter vonWillebrandtovo bolezen.

Kot zadnjega določimo titer inhibitornih protiteles proti FVIII, ki ga izražamo v BU. Visok titer inhibitornih avtoprotiteles lahko pomeni večjo ogroženost s strani krvavitev in tudi slabšo odzivnost na imunosupresivno zdravljenje.

ZDRAVLJENJE

Bolezen zdravimo na dva načina. Najprej je treba zaustaviti krvavitve. Zdravimo lahko z aktiviranim rekombinantnim pripravkom FVII (rFVIIa, tovarniško ime NovoSeven®) v odmerku 90–120 µg/kg telesne teže (TT) in odmerek ponavljamo vsake 2–3 ure, dokler ni krvavitev zaustavljena. Učinek zdravljenja ocenjujemo predvsem s kliničnimi podatki, saj zanesljivih testov, ki bi ocenjevali učinkovitost zdravljenja, ni. Zdravimo lahko tudi s koncentratom aktiviranega protrombinskega kompleksa (FEIBA®), ki vsebuje aktivirane dejavnike strjevanja krvi VII, IX in X. Odmerek zdravila je 50–100 enot/kg TT/12 ur v kratki intravenski infuziji. Celotni dnevni odmerek zdravila ne sme biti večji od 200 enot/kg TT/dan. Obema zdraviloma, predvsem pa rFVIIa, lahko dodamo še antifibrinolitik, traneksamsko kislino (Ciklokapron®) 500 mg po. ali iv./6 ur. Tako preprečimo raztapljanje nastalih fibrinskih čepov. Drug način zdravljenja je zdravljenje z imunosupresivnimi zdravili, s katerimi poskušamo zmanjšati titer protiteles ali pa jih celo odstraniti iz bolnikovega telesa. Gre za zelo dolgotrajen postopek, uporabljamo pa zdravila, kot so kortikosteroidi, ciklofosfamid, azatioprin, rituksimab, ciklosporin.

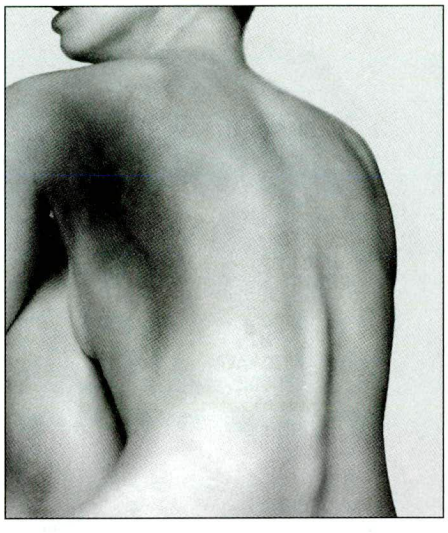
LITERATURA

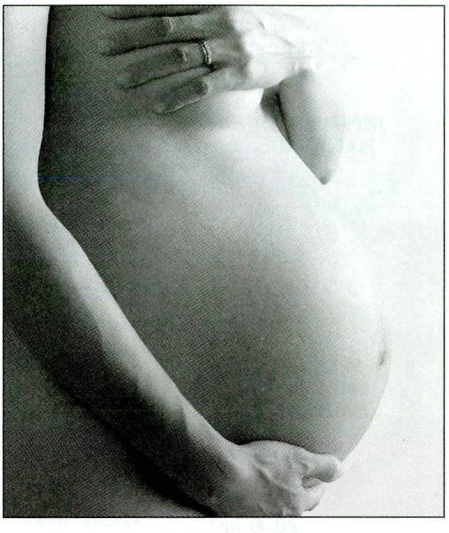
1. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the UK hemophilia centre doctors organisation. Blood. 2007; 109: 1870–7.
2. Yee TT, Pasi KJ, Lilley PA, et al. Factor VIII inhibitors in hemophiliacs: a single center experiance over 34 years. Br J Haematol. 1999; 104: 909–14.
3. Giangrande P. Acquired hemophilia. World Federation of Hemophilia. 2005; 38: 1–7.
4. Baudo F, deCataldo F for the italian association of hemophilia centres (AICE). Acquired factor VIII inhibitors in pregnancy: data from the italian hemophilia register relevant to clinical practice. Br J Obs GynAECOL. 2003; 110: 311–4.

Gorazd Kavšek[1]

Pozna poporodna krvavitev

Pozna poporodna krvavitev je izguba krvi, večja od 500 ml, ki nastane 24 ur do 6 tednov po porodu. Gre za relativno redko stanje, ki doleti 1 % otročnic in zahteva skrbno obravnavo; ustrezno diagnostiko in ukrepanje.





Med redke vzroke pozne poporodne krvavitve sodijo tudi motnje strjevanja krvi (koagulopatije), na katere v obravnavi teh bolnic pogosto pozabljamo. Med slednje najpogosteje sodijo prirojene ali pridobljene trombocitopenije in trombocitopatije, von Willenbrandtova bolezen, pa tudi pridobljena hemofilija.

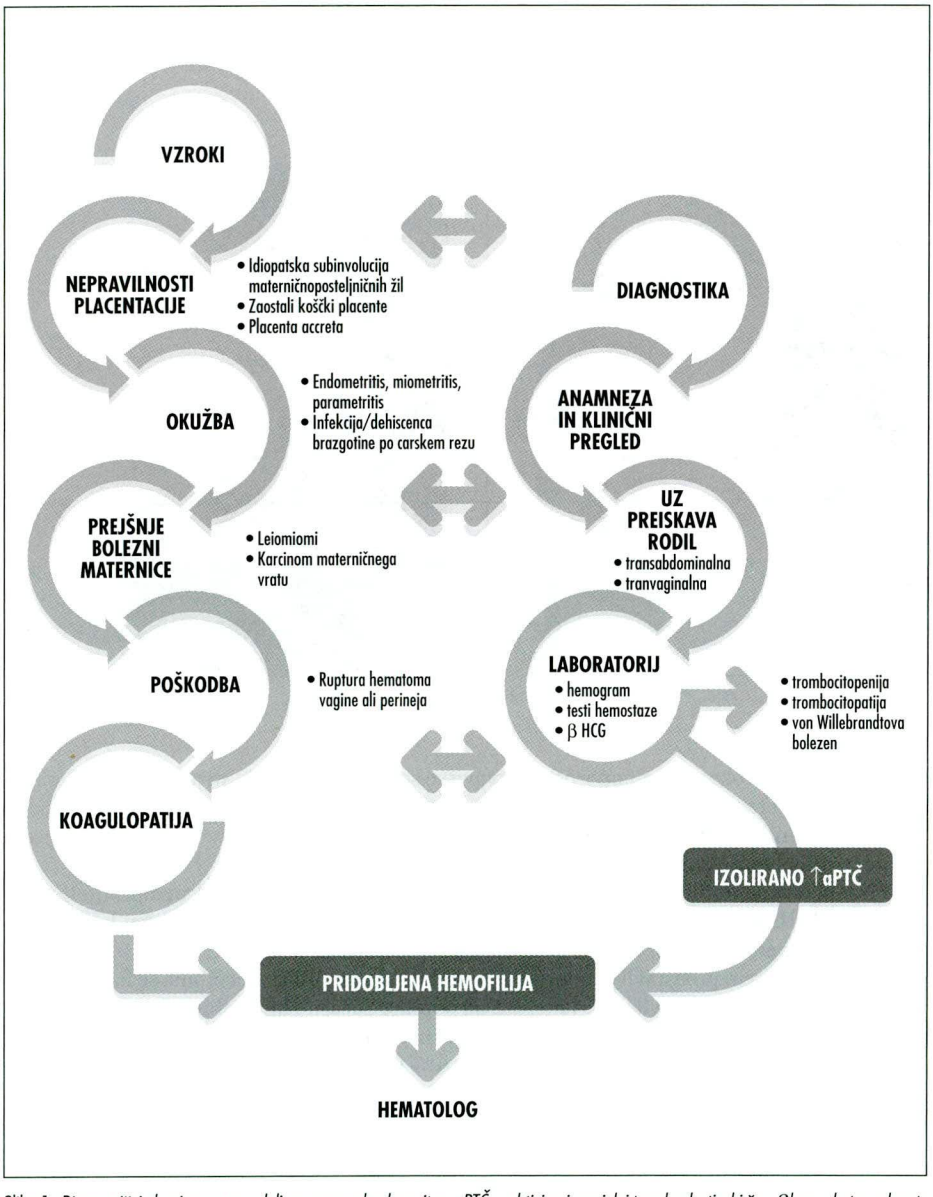
Pridobljena hemofilija je avtoimunska bolezen, ki jo označuje nastanek avtoprotiteles proti faktorju VIII. V 50 % je sprožilni dejavnik neznan. V ostalih primerih bolezen lahko sproži rakava bolezen, okužba, zdravila in sistemske bolezni veziva.

Posebno entiteto predstavlja poporodna pridobljena hemofilija. Večinoma se kaže kot neopredeljena poporodna krvavitev 1–4 mesece po porodu. Sočasno ima bolnica lahko tudi obsežne krvavitve, predvsem v mehka tkiva kože, sluznic in podkožja. Praviloma se pojavi pri ženskah, ki rodijo prvič. Na bolezen vezana umrljivost je 6 %. Poleg značilne anamneza in klinične slike bolezen označuje podaljšan aktivirani parcialni tromboplastinski čas (aPTČ) kot izolirana nepravilnost v presejalnih preiskavah sistema hemostaze.

[1] Mag. Gorazd Kavšek, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; gorazd.kavsek@kclj.si

Pridobljena hemofilija

V nadaljevanju je prikazan diagnostični algoritem neopredeljene poporodne krvavitve, ki kot diferencialno diagnostično možnost vključuje pridobljeno hemofilijo.



Slika 1. *Diagnostični algoritem neopredeljene poporodne krvavitve. aPTČ – aktivirani parcialni tromboplastinski čas, βhcg – beta podenota humanega horionskega gonadotropina, UZ – ultrazvok.*

Jelka Zupan[1]

Drugi izzivi za Nacionalni perinatalni informacijski sistem

Other Challenges for the National Perinatal Information System

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: perinatalni informacijski sistem, Slovenija

V 25 letih obstoja Nacionalnega perinatalnega informacijskega sistema v Sloveniji sta bili na osnovi analiz poleg letnih poročil objavljeni Perinatologia Slovenica 1987–1996 in 2002–2011 ter veliko člankov v domačih in tujih publikacijah. Da bo Nacionalni perinatalni informacijski sistem še bolje služil slovenski perinatologiji, moramo natančneje opredeliti cilje sistema in strategije za njihovo udejanjanje. Pozornost moramo posvetiti vrsti in obsežnosti podatkov in analiz, kakovosti podatkov, raziskavam in razvoju, zaščiti podatkov ter organizaciji in financiranju sistema.

ABSTRACT

KEY WORDS: perinatal information system, Slovenia

The national perinatal system has been operating for 25 years. During this time, two issues of the publication Perinatologia Slovenica – for the years 1987–1996 and 2002–2011 – were published, as well as many papers in domestic and international publications. To better serve perinatology in Slovenia, the system needs to articulate its goals, objectives and implementation strategies more precisely. The type and scope of data, analyses, data quality, research and development, data confidentiality issues, organization and financing of the system need to be reconsidered.

[1] Mag. Jelka Zupan, dr. med., upokojena; Ljubljana; zupan.jelka@gmail.com

UVOD

Izdaja publikacije *Perinatologia Slovenica 2002–2011* je velik dogodek, ki poleg strokovnih dosežkov dokazuje predanost porodnišnic učenju iz opravljenega dela, medsebojni primerjavi doma in s tujino *(1)*. Pridružila se je *Perinatologia Slovenica 1987–1996 (2)*.

Ko je pred 25 leti sodoben enoten klinični dokument zamenjal 14 različnih porodnih zapisnikov, je omogočil oblikovanje kakovostne baze podatkov, imenovane Nacionalni perinatalni informacijski sistem (NPIS), in številne analize, pomembne za strokovno delo porodnišnic in javnega zdravstva. Ker so v NPIS podatki o vseh porodih (ženskah in njihovih otrocih, posegih in indikacijah zanje ter zapletih), je bil tako mogoč učinkovit pregled dela porodnišnic, pa tudi dispanzerjev in specialnih služb, udeleženih v procesu varstva nosečnic, porodnic in novorojenčkov. To je edinstvena zdravstvena baza podatkov doma in v svetu, ki je obogatila preko 100 člankov in knjig slovenskih in tujih avtorjev ter dve zelo pomembni mednarodni raziskavi, *Euro Peristat* 2004 in 2011 *(3, 4)*.

Obe izdaji *Perinatologia Slovenica* omogočata pregled slovenske perinatologije skozi 25 let. Strokovnjake bo zanimalo, kako se je spremenila populacija nosečnic, kako sta porodniška in neonatalna praksa v porodnišnicah sledili napredku znanosti, in kakšni so bili izidi nosečnosti, predvsem pa porodniškega varstva žensk in novorojenčkov. Poleg tega pogleda nazaj, ki je potreben in koristen, pa je čas, da se ozremo tudi naprej in razmislimo, kako izboljšati, nadgraditi, obogatiti NPIS in omogočiti še boljšo, varnejšo in ekonomično porodniško prakso, prenatalno (in postnatalno) varstvo in javnozdravstvene ukrepe z dosežki stroke, z dosegljivimi kadri in sredstvi, za spreminjajočo se populacijo žensk v reproduktivnem obdobju. Mednarodni strokovnjaki, ki poznajo naš sistem in ga uporabljajo, hvalijo, da imamo vsebinsko odlične podatke. Ko so vprašani, kaj bi spremenili/dodali, so si enotni, da je treba preverjati kakovost podatkov in razširiti uporabo podatkov in analiz. Vse to so po 25 letih izzivi za nadaljevanje NPIS.

Za bazo podatkov je zakonsko odgovoren Inštitut za varovanje zdravja (IVZ), a delo teče brez posebne organizacije in vodstva, kadrovsko podhranjeno in finančno kahektično na vseh nivojih (porodnišnice, raziskovalna enota Ginekološke klinike, IVZ). Ne vemo, koliko so nas NPIS in analize stale. Tudi to so izzivi za prihodnost NPIS.

PREDLOGI

Ponujam naslednje predloge v obliki vprašanj kot iztočnico za razpravo o prihodnosti, viziji in strategiji NPIS, da bi bogastvo in kakovost informacij v NPIS bolje izkoriščali.

Cilji in nameni nacionalnega perinatalnega informacijskega sistema

Kakšni so cilji in nameni nacionalnega in porodnišničnih perinatalnih informacijskih sistemov?

Želimo le preštevati ljudi in dogodke in spreminjanje s časom ali pa potrebujemo sistem, ki bo redno, ažurno in natančno obveščal zdravstvene delavce o njihovem strokovnem delu in izidih? Potrebujemo poglobljene analize posebnih področij našega dela ali za podskupine žensk in otrok, kot so carski rezi ali zelo prezgodaj rojeni otroci? Ali želimo sistem, ki bo spremljal upoštevanje priporočil analiz, strokovnih smernic in navodil? Kako želimo meriti kakovost, kako varnost, kako pa ekonomičnost našega dela? Bo elektronski klinični dokument nadomestil papir? Lahko zato obseg zbiranih podatkov razširimo?

Vrsta in obsežnost podatkov in analiz

Koliko in kakšne podatke potrebujejo porodnišnice, kaj Inštitut za varovanje zdravja? Kakšne pravočasne redne in izredne strokovne analize potrebujemo? Ali podvajamo zbiranje in analize podatkov?

Potrebujejo porodnišnice za svoje delo več strokovnih – medicinskih podatkov o pogostih, pa tudi o redkih boleznih, stanjih, posegih in izidih ter podatke o ženskah in otrocih, organiziranih primerno za skladnost s kliničnim delom? Ali bi bilo smotrneje za redke dogodke (npr. zaplete pri anesteziji, transport *in utero*, intenzivna nega novorojenčkov) ali

bolezni (prirojene napake) uvesti podatkovne podsisteme? Kako brez podvajanja razdeliti rutinske analize med IVZ in porodnišnice? Kaj moramo/želimo vedeti na vsakem nivoju perinatalnega varstva tedensko, mesečno, letno, vsakih 5 ali 10 let? Kako izbirati teme za redne poglobljene analize? Kje in kako objavljati rezultate analiz? Kako preverjati njihov učinek na prakso?

Kakovost podatkov

Kako varčno zagotoviti vsebinsko natančnost, točnost in popolnost podatkov?

Kaj morajo izpopolniti načrtovalci sistema, kaj izboljšati izpolnjevalci (klinični in administrativni)? Kaj in koliko lahko doprinese programska oprema? Kako natančni in popolni morajo biti podatki za rutinske, poglobljene in mednarodne analize? Kdo je odgovoren za podatke in kdo preverja njihovo kakovost?

Raziskave in razvoj

Kakšne raziskave in razvoj so potrebni in nujni za zagotavljanje boljše kakovosti perinatalnega varstva?

Kako uskladiti šifrant z Mednarodno klasifikacijo bolezni in stanj in kako zapolniti vrzel zaradi pomanjkanja mednarodne klasifikacije posegov? Ali dovolj izkoriščamo druge domače in mednarodne baze podatkov s področja perinatologije (ambulantni – nosečnost, poporodno obdobje; bolnišnični – premestitve, ponovni sprejemi v bolnišnico, umrli), stroški, kadri?

Varovanje podatkov

Kako v praksi aplicirati zahteve zakona o varovanju osebnih podatkov in omogočiti razvoj in razcvet sistema?

Ali ima lahko/mora imeti dostop do podatkov vsak strokovnjak v porodnišnici? Kakšni ukrepi so potrebni za zaščito podatkov? Kakšne so nevarnosti za zlorabo podatkov? Kdo nadzira, pomaga z rešitvami?

Mednarodno sodelovanje

Ali poznamo in sodelujemo z organizacijami, skupinami, ki zbirajo in uporabljajo perinatalne podatke, s katerimi se bomo učili in primerjali?

Ali bomo sodelovali s pomembnimi registri kot npr. EUROCAT? Kako se predstaviti, prilagoditi, sodelovati?

Organizacija

Kako bolje organizirati NPIS na nacionalnem nivoju in v porodnišnicah?

V prvih letih je obstajal projektni svet, ki je vodil, urejal in omogočal delovanje NPIS. Ali potrebujemo interdisciplinarno telo, ki bo strokovno in organizacijsko vodilo NPIS? Kaj vse pričakujemo od tega telesa za strokovni napredek s pomočjo NPIS? Kakšen strokovni nadzor potrebuje NPIS in kdo je za to usposobljen?

Strokovnjaki

Kakšne strokovnjake potrebujemo in koliko?

Kako obstoječim omogočiti analize? Katera znanja moramo dopolniti? Kje najdemo dodatna znanja, kako pritegniti te strokovnjake?

Financiranje

Koliko potrebujemo za redno, zadostno in trajno delovanje NPIS in kje so ta sredstva na voljo?

Kako varčno organizirati in podpirati zbiranje podatkov, redne in posebne analize, izobraževanje, publikacije? Kje lahko privarčujemo? Koliko sredstev za rutinsko delo, raziskave in razvoj ter mednarodno sodelovanje pridobiti in od kod?

ZAKLJUČEK

Ko smo pred skoraj 30 leti pričeli delati na tem področju, smo imeli vsi skupaj vizijo in voljo ter zmogli zgraditi sistem, ki je vzdržal 25 let. Premoremo pogum, voljo, znanje, moč, vztrajnost, potrpežljivost, odprtost za ideje za gornje izzive? Zagotavljam, da bodo tisti, ki se bodo odločili za izboljšave in širitev, nagrajeni vsaj s hvaležnostjo kolegov, žensk, morda celo tretjega v trikotniku, plačnikov.

LITERATURA

1. Novak Z, Verdenik I, Zupan J, eds. Perinatologia Slovenica 2002–2011. V tisku 2013.
2. Verdenik I, Pajntar M. Perinatologia Slovenica 1987–1996. Ljubljana: Združenje za perinatalno medicino SZD; 1998.
3. Euro-PERISTAT project in collaboration with SCPE, EUROCAT and EURONEOSTAT. European perinatal health report. Data from 2004; 2008.
4. Euro-PERISTAT project in collaboration with SCPE, EUROCAT and EURONEOSTAT. European perinatal health report. Data from 2011. V tisku 2013.

Miha Lučovnik[1], Tanja Blejec[2]

Prenova slovenskega Nacionalnega perinatalnega informacijskega sistema 2012/2013

Changes in Slovenian National Perinatal Information System 2012/2013

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: nacionalni perinatalni informacijski sistem, perinatalni rezultati, perinatalni podatki, baze perinatalnih podatkov

Prvega januarja 2013 je stopila v veljavo nova, peta, različica nacionalnega perinatalnega informacijskega sistema. Razlogi za prenovo prejšnje, četrte, različice so bili trije: združevanje sistemov Bolob (Informacijski sistem bolnišničnih obravnav za posamezne bolnišnične epizode) in Skupine primerljivih primerov (Podatkovna zbirka bolnišničnih obravnav istega tipa) v enoten sistem spremljanja bolnišničnih obravnav, uvedba modifikacije Mednarodne klasifikacije bolezni 10 in Klasifikacije terapevtskih in diagnostičnih postopkov ter potrebe po spremembah s strani porodnišnic. Najpomembnejše spremembe in razloge zanje bomo predstavili na letošnjih Novakovih dnevih.

ABSTRACT

KEY WORDS: National Perinatal Information System, perinatal results, perinatal information, perinatal databases

In 2013, the new, fifth version of the Slovenian National Perinatal Information System (NPIS) was introduced. From 1987, NPIS registers all deliveries in Slovenia at ≥ 22 weeks of pregnancy or when the foetus weighs ≥ 500 g. Registration is mandatory by law and more than 140 variables are entered immediately postpartum into a computerized database. There were three main reasons for this year's revision: the merging of two hospital information systems, in use until 2013, into a single, uniform system, the introduction of the new version of the International Classification of Diseases – 10 (ICD-10), and the specific needs of maternity hospitals which developed since the last revision. The main novelties of the NPIS will be presented at this year's meeting of the Slovenian Society for Perinatal Medicine – Novak's Days.

[1] Asist. dr. Miha Lučovnik, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; mihalucovnik@yahoo.com

[2] Prim. Tanja Blejec, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

VIRI PERINATALNIH PODATKOV V EVROPI IN POMEN SLOVENSKEGA NACIONALNEGA PERINATALNEGA INFORMACIJSKEGA SISTEMA

Perinatalni podatki so pomemben kazalec zdravstvenega stanja prebivalcev in razvitosti določene države. Zbiranje teh podatkov pa ni pomembno le za spremljanje kakovosti oskrbe nosečnic, porodnic in žensk po porodu, ampak so podlaga za odločitve o potrebnih ukrepih, ki bodo to oskrbo v prihodnje izboljšali. Zato se podatki o perinatalnih rezultatih zbirajo v vseh gospodarsko razvitih državah, vendar ne na enoten način. Celo članice Evropske unije, podpisnice Maastrichtske pogodbe, ki naj bi pomagala usklajevati zdravstveno politiko med članicami, nimajo enotnih standardov za zbiranje perinatalnih podatkov *(1, 2)*. Viri teh podatkov se tako tudi med posameznimi evropskimi državami zelo razlikujejo. Zdravstveni registri, katerih izpolnjevanje je obvezno po zakonu, so sicer zanesljiv vir informacij, vendar je navadno v njih zelo malo klinično pomembnih podatkov *(3)*. Zato uporabljajo nekatere države kot vir perinatalnih podakov izsledke nadzorov ali analiz neželenih dogodkov *(4, 5)*. Tudi bolnišnični informacijski sistemi služijo ponekod kot vir podatkov o perinatalni oskrbi in rezultatih. Informacije o posameznih boleznih se zbirajo v specializiranih bazah. Takšna je na primer *European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins* (EUROCAT) – baza podatkov o razvojnih nepravilnostih pri plodovih *(6)*. Vsi od naštetih načinov zbiranja perinatalnih podatkov so tako ali drugače pomanjkljivi, zato so nekatere države uvedle tako imenovane perinatalne registre. Ti so lahko zasnovani kot lokalni (ena ali nekaj bolnišnic), regionalni in nacionalni. Jasnih definicij in določil, katere podatke naj bi takšni registri zajemali, ni. Zato se tovrstne baze podatkov od države do države zelo razlikujejo.

V Sloveniji smo že leta 1987 uvedli Nacionalni perinatalni informacijski sistem (NPIS), ki zajema perinatalne podatke iz vseh 14 porodnišnic v državi. Leta 1993 je nadomestil prijavo rojstva in postal register rojstev in porodov v Republiki Sloveniji. Vpis v NPIS je obvezen po zakonu *(7)*. Zbiramo več kot 140 različnih spremenljivk: demografske podatke, podatke o družinski, osebni, ginekološki in porodniški anamnezi nosečnice, podatke o sedanji nosečnosti, porodu in poporodnemu obdobju. Trenutno uporabljamo peto različico, ki je stopila v veljavo 1. 1. 2013.

PRENOVA NACIONALNEGA PERINATALNEGA INFORMACIJSKEGA SISTEMA 2012/2013

Razlogi za prenovo četrte različice NPIS, ki smo jo uporabljali do leta 2013, so bili trije:

- Združevanje dveh sistemov za spremljanje bolnišničnih obravnav: Bolob (Informacijski sistem bolnišničnih obravnav za posamezne bolnišnične epizode) in SPP (Podatkovna zbirka bolnišničnih obravnav istega tipa) v enoten sistem spremljanja bolnišničnih obravnav (SBO). Ker je bil določen nabor podatkov usklajen med sistemoma Bolob in NPIS, je bilo treba spremembe, potrebne zaradi združevanja sistemov Bolob in SPP v SBO, upoštevati tudi v sistemu NPIS. Na ta način se bodo podatki v bolnišnici zabeležili samo enkrat in se bodo zajemali v oba sistema (SBO in NPIS) na enoten način.
- Uvedba avstralske modifikacije Mednarodne klasifikacije bolezni 10 (MKB-10) in uvedba Klasifikacije terapevtskih in diagnostičnih postopkov (KTDP).
- Razvoj perinatologije oz. potrebe po spremembah s strani porodnišnic.

Delovna skupina za prenovo NPIS je bila sestavljena iz predstavnikov Inštituta za varovanje zdravja (IVZ), dveh terciarnih perinatalnih centrov (Ljubljana in Maribor) ter splošnih bolnišnic, babic in fizioterapevtov. Prvič se je sestala maja 2012. Z delom je končala decembra 2012, ko so bile spremembe predstavljene vabljenim predstavnikom porodnišnic. Prvega januarja 2013 je začela veljati nova (peta) različica NPIS.

Ena od prioritet delovne skupine je bila zagotoviti kontinuiteto podatkov. Zato so večje spremembe v NPIS ob tokratni prenovi pri-

sotne le pri spremenljivkah, pri katerih je bila kakovost podatkov do sedaj slaba in pri katerih smo z večjimi spremembami želeli zagotoviti boljše izpolnjevanje. Najpomembnejše spremembe in razloge zanje bomo predstavili na letošnjih Novakovih dnevih.

LITERATURA

1. Consolidated version of the Treaty on European Union [internet]. [citirano 2013 Mar 10] Dosegljivo na: http://eur-lex.europa.eu/JOHtml.do?uri=OJ:C:2008:115:SOM:EN:HTML
2. EURO-PERISTAT Project, with SCPE, EUROCAT, EURONEOSTAT. European Perinatal Health Report. 2008. [internet] [citirano 2013 Mar 10] Dosegljivo na: www.europeristat.com
3. Macfarlane A, Gissler M, Boulmar F, et al. The availability of perinatal health indicators in Europe. Eur J Obstet Gyn R B. 2003; 111: S15–32.
4. Blondel B, Norton J, du Mazaubrun C, et al. Development of the main indicators of perinatal health in metropolitan France between 1995 and 1998. Results of the national perinatal survey. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2001; 30: 552–64.
5. Richardus JH, Graafmans WC, Verloove-Vanhorick SP, et al. The EuroNatal International Audit Panel, The EuroNatal Working Group. Differences in perinatal mortality and suboptimal care between 10 European regions: results of an international audit. BJOG. 2003; 110: 97–105.
6. EUROCAT. EUROCAT guide 1.2: instructions for registration of congenital anomalies. EUROCAT Center Registry, University of Ulster; 2002.
7. Zakon o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (ZZPPZ). Uradni list RS št. 65/2000 [internet]. [citirano 2013 Mar 10] Dosegljivo na: www.uradni-list.si/1/content?id=26736

Janez Babnik[1], Tanja Premru Sršen[2]

Pozni prezgodnji porod v Sloveniji

Late Preterm Birth in Slovenia

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: pozni prezgodnji porod, nedonošenčki, obolevnost, smrtnost

IZHODIŠČA. Nedavne raziskave so pokazale povečanje števila nedonošenčkov, posebej tistih, rojenih med 34. in 36. tedni (večji nedonošenčki). Raziskovalci so bili mnenja, da je vzrok za to večje število preiskav in prekinitev nosečnosti zaradi tveganih nosečnosti. Napredek v zdravljenju najmanjših nedonošenčkov naj bi odvrnil potrebno skrb za večje nedonošenčke, ki so zato obravnavani kot zdravi donošeni novorojenčki in izpostavljeni večji obolevnosti ter smrtnosti v primerjavi z donošenimi vrstniki. Namen naše raziskave je bil ugotoviti, ali te trditve veljajo tudi za slovenske novorojenčke. METODE. Analizirali smo podatke o nosečnosti, porodih in novorojenčkih iz Nacionalnega perinatalnega informacijskega sistema Slovenije za obdobje od 1. januarja 2002 do 31. decembra 2011. Podatke o boleznih med nosečnostjo, boleznih novorojenčkov in postopke zdravljenja smo primerjali med tremi skupinami nedonošenčkov (do vključno 27 tednov, 28–33, 34–36 tednov) in donošenimi novorojenčki. REZULTATI. V desetletnem obdobju se je število nedonošenčkov povečalo za 4,4 %, predvsem v skupini večjih nedonošenčkov. Mrtvorojenost se ni spreminjala, vseeno pa smo beležili znižanje mrtvorojenosti med donošenimi in zvečanje mrtvorojenosti med najbolj nezrelimi novorojenčki. Skoraj vse nosečnostne bolezni (preeklampsija, sladkorna bolezen, hipertenzija, krvavitev, zastoj plodove rasti), večplodna nosečnost in prvorojenost so bile v skupini večjih nedonošenčkov zabeležene pogosteje kot med donošenimi vrstniki, tako kot je bil večji tudi odstotek oživljanih v porodni sobi in nujnost intenzivne nege in zdravljenja. V primerjavi z donošenimi imajo večji nedonošenčki pogosteje dihalne težave, okužbe, hipoksijo in so večkrat deležni intenzivnega zdravljenja. Zaradi svoje biološke nezrelosti imajo izjemno nedonošeni novorojenčki še več težav. Umrljivost večjih nedonošenčkov je bila osemkrat večja od umrljivosti donošenih, vendar noben večji nedonošenček ni umrl zaradi bolezni nedonošenosti, vzrok so bile v 90 % razvojne nepravilnosti. ZAKLJUČKI. Naši izsledki ne podpirajo ugotovitev nedavnih raziskav, ki govorijo o nujnosti povečane skrbi za večje nedonošenčke. Majhen porast v incidenci rojstev večjih nedonošenčkov je istočasno spremljalo znižanje odstotka mrtvorojenih donošenih otrok. Potrdili smo, da je v primerjavi z donošenimi njihova obolevnost večja, vendar neprimerno manjša kot v skupini še bolj nedonošenih otrok. Njihova smrtnost je bila posledica razvojnih nepravilnosti in ne bolezni nedonošenčkov.

[1] Dr. Janez Babnik, dr. med., Enota za intenzivno nego in terapijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 4, 1000 Ljubljana; janez.babnik@guest.arnes.si

[2] Asist. dr. Tanja Premru Sršen, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 4, 1000 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: late-preterm birth, late-preterm infant, morbidity, mortality

BACKGROUNDS. Recent studies have found an increase in preterm births, especially in infants born at 34 to 36 weeks (late preterms). The studies have suggested obstetrical procedures in risk pregnancy were the causes of these shifts. It was believed that the advancement in care of extremely preterm infants has shifted the necessary care away from late preterm infants, who were being treated as normal term infants and therefore exposed to a greater risk of morbidity and mortality in comparison to term infants. The aim of our study was to find out if the same was true for Slovenia as well. METHODS. The data from the Slovenian National Perinatal Informational Registry was analyzed and all pregnancies, deliveries and live births from January 1 2002 to December 31 2011 were included. Antenatal and neonatal diseases and procedures were compared between three groups of preterm infants (≤27, 28–33, 34–36 weeks) and term infants. RESULTS. During a ten-year period, there was a small increase in the rate of preterm infants, mostly in the group of late preterms. At the same time, the stillbirth rate did not change; however, the rate of stillborn term infants decreased significantly, and the rate of stillborn extremely preterm infants has risen instead. Nearly all pregnancy diseases (preeclampsia, diabetes, hypertension, bleeding, intrauterine growth restriction), twin pregnancy, and primigravida were more common in late-preterm than in term infants, as was resuscitation and the necessity for intensive care. Compared to term infants, the late preterms suffered from a higher incidence of respiratory diseases, infections, hypoxia, and the need for intensive care procedures. However, according to their biologic immaturity, even greater problems were found in a group of extremely low-gestational-age infants. The mortality rate of late preterms was 8-times higher than that of term infants, however, in 90% of cases, congenital malformations were the cause of death and no death was due to diseases of preterm infants. CONCLUSIONS. Our data does not support recent literature regarding the need for an increased care of late-preterm infants. A small increase in their incidence was followed by a decrease in the rate of stillbirth of term infants. We have found morbidity of late-preterm infants was higher compared to term infants, however, it was significantly lower compared to extremely preterm infants. Their mortality was due to congenital malformations and not diseases of prematurity.

UVOD

Zadnja tri ali štiri desetletja neonatologi vse svoje znanje posvečamo nedonošenčkom z zelo nizko porodno težo – pod 1.500 g (angl. *very low birth weight*, VLBW), še posebno tistim z izjemno nizko porodno težo – manj kot 1.000 g (angl. *extremely low birth weight*, ELBW) oz. izjemno nedonošenim novorojenčkom – rojenim pred 28. tednom nosečnosti (angl. *extremely low gestational age newborns*, ELGAN). Z vse večjim poznavanjem patofiziologije njihovih bolezni in z uvajanjem modernih načinov zdravljenja se je preživetje otrok z VLBW povzpelo na 90 % in otrok z ELBW na 80 %.

V zadnjem desetletju pa so predvsem ameriški neonatologi pričeli opozarjati, da je skrb za skoraj donošene novorojenčke (angl. *near term*) postala nezadostna. Osnova za tako mnenje so bili njihovi epidemiološki podatki, ki so kazali na velik porast nedonošenih otrok. V Združenih državah Amerike (ZDA) je nedonošenost porasla za 37 %: z 9,1 % v letu 1981 na 12,5 % leta 2004 in v dveh tretjinah naj bi bil vzrok povečanje števila skoraj donošenih novorojenčkov *(1, 2)*. Številni avtorji so ugotavljali, da so ti nedonošenčki

fiziološko nezreli in se slabše prilagajajo na življenje zunaj maternice ter da imajo večjo umrljivost in obolevnost kot njihovi donošeni vrstniki. V primerjavi z donošenimi novorojenčki so v tej skupini večkrat ugotavljali slabše vzdrževanje telesne temperature, hipoglikemijo, težave pri dihanju, zlatenico, dihalne premore in težave pri hranjenju. Navkljub priporočilom Ameriške pediatrične akademije so bili odpuščeni zgodaj po rojstvu, velikokrat že v prvih dveh dneh *(3)*. Zato ne preseneča podatek, da so bili v prvem mesecu večkrat ponovno sprejeti v bolnišnico zaradi zlatenice, težav pri hranjenju, dehidracije ali suma na sepso *(4)*.

Zaradi takih ugotovitev sta leta 2005 ameriški Nacionalni inštitut za zdravje in razvoj otrok (angl. *The Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development*, NICHD) in Nacionalni inštitut za zdravje organizirala multidisciplinarni sestanek strokovnjakov z delovnim naslovom »Optimizirati skrb za nosečnice in za izid nosečnosti, ki je blizu termina, in optimizirati skrb za skoraj donošene novorojenčke« *(1)*. Glavna naloga strokovnjakov je bila ugotavljanje epidemiologije, etiologije, fiziologije dozorevanja in optimalnega zdravljenja ter nadzor nad njihovim nadaljnjim razvojem. Zaradi želje, da se pozornost neonatologov usmeri tudi k tej skupini novorojenčkov, so priporočali preimenovanje imena od skoraj donošeni (angl. *near term*) novorojenčki na nedonošenčke večje gestacijske starosti (g. s.) (angl. *late preterm*) in mednje šteli rojstva med 34 0/7 in 36 6/7 tedna nosečnosti.

Z našo raziskavo smo želeli proučiti, kakšna je bila v Sloveniji incidenca rojstev večjih nedonošenčkov v zadnjih desetih letih, katere bolezni in stanja v nosečnosti naj bi bila povezana z njihovim rojstvom ter kakšna je njihova obolevnost in smrtnost v primerjavi z donošenimi novorojenčki in z nedonošenčki nižjih g. s.

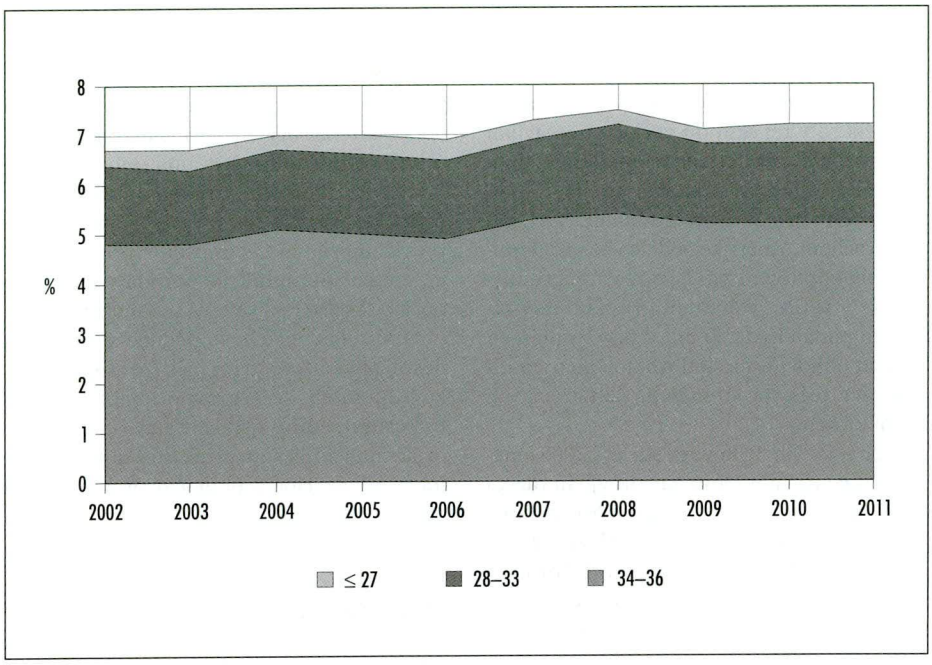
METODE

V raziskavo so bili vključeni vsi novorojenčki v Republiki Sloveniji, rojeni od 1. januarja 2002 do 31. decembra 2011. Podatke smo pridobili iz Nacionalnega perinatalnega informacijskega sistema Slovenije (NPIS). Skupino nedonošenčkov smo delili po trajanju nosečnosti: v prvi skupini so bili nedonošenčki, rojeni v 27. tednu nosečnosti ali prej, v drugi od 28. do zaključenega 33. tedna, v tretji od 34. do zaključenega 36. tedna. V prikazu nosečnostnih bolezni in stanj smo združevali krvavitev v prvem, drugem in tretjem trimesečju v krvavitev v nosečnosti, vse oblike preeklampsije in eklampsijo v preeklampsijo, vse načine indukcije poroda v indukcijo poroda. Ker so razlike med posameznimi skupinami zelo velike in so podatki v odstotkih dovolj povedni, smo pri prikazovanju podatkov uporabili deskriptivno analizo in test hi-kvadrat, edino razlike v starosti nosečnic in številu kadilk smo preverili z analizo Bonferroni Post Hoc s pomočjo programskega paketa SPSS 18. Za statistično pomembno razliko smo šteli $p < 0,05$.

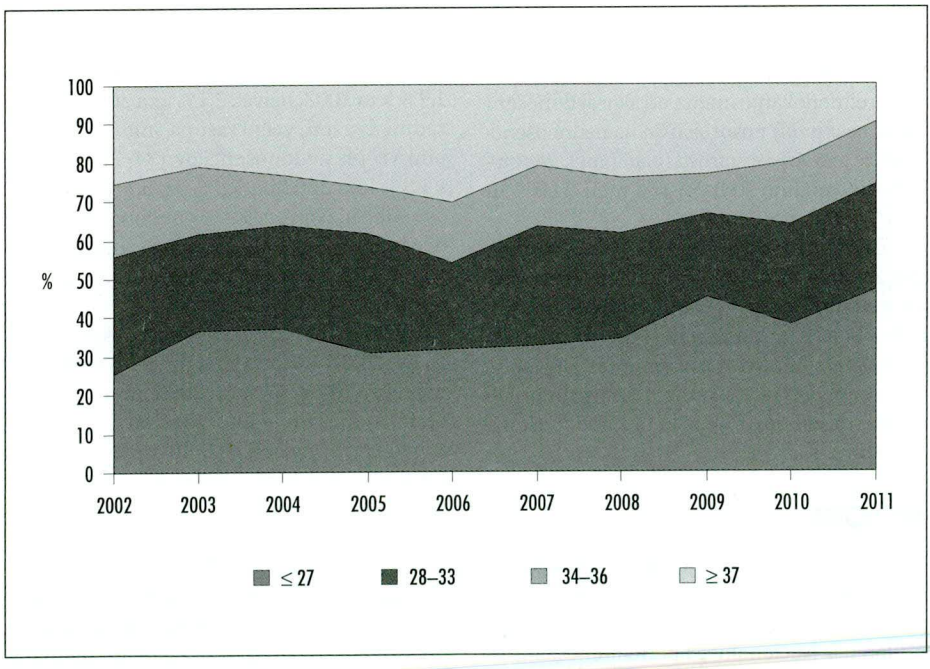
REZULTATI

V desetletnem obdobju od leta 2002 do 2011 se je v Sloveniji rodilo 196.963 živorojenih otrok. Med njimi jih je bilo 0,4 % (717) rojenih pred 28. tednom nosečnosti, 1,6 % (3.178) med 28. in vključno 33. tednom, 5,1 % (10.040) je bilo rojenih med 34. in vključno 36. tednom, 92,9 % novorojenčkov pa je bilo donošenih. Odstotek manjših nedonošenčkov (pod 34 tednov) se v analiziranem obdobju ni povečeval: 1,9 % leta 2002, največ 2,1 % leta 2008 in 2,0 % zadnji dve leti, večjo rast pa smo našli v skupini večjih nedonošenčkov (34–36 tednov): s 4,8 % leta 2002 na 5,2 % oz. 5,1 % v zadnjih dveh letih. Največ (7,4 %) nedonošenčkov je bilo rojenih leta 2008. Slikovno je odstotek rojstev nedonošenčkov po letih in po trajanju nosečnosti prikazan na sliki 1.

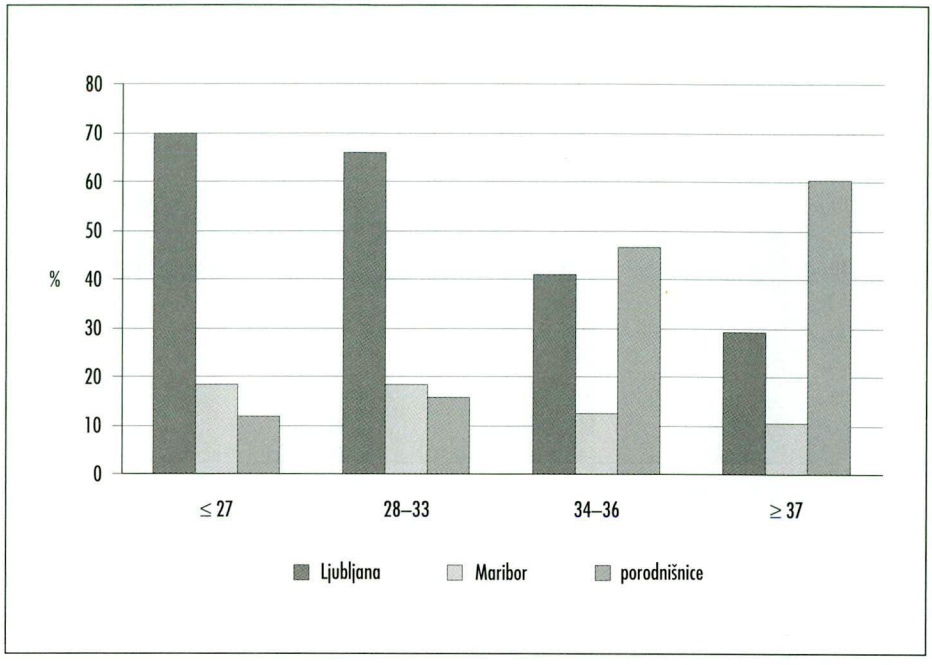
V 10 letih se mrtvorojenost ni spreminjala: leta 2002 je bila 0,54 % in leta 2011 0,55 %, največja (0,63 %) leta 2005 in najmanjša (0,46 %) naslednje leto. Med mrtvorojenimi je bilo največ najbolj nezrelih nedonošenčkov (36,2 %), sledili so mrtvorojeni z g. s. 28–33 tednov (26,9 %), nato donošeni novorojenčki (22,2 %), najmanj je bilo večjih nedonošenčkov (14,7 %). V zadnjih petih letih lahko spremljamo postopno manjšanje deleža večjih nedonošenčkov in donošenih mrtvorojenih novorojenčkov predvsem na račun najmanjših (slika 2).



Slika 1. *Število živorojenih nedonošenčkov po letih in po trajanju nosečnosti v Sloveniji.*



Slika 2. *Deleži treh skupin nedonošenih in donošenih otrok med mrtvorojenimi v Sloveniji.*



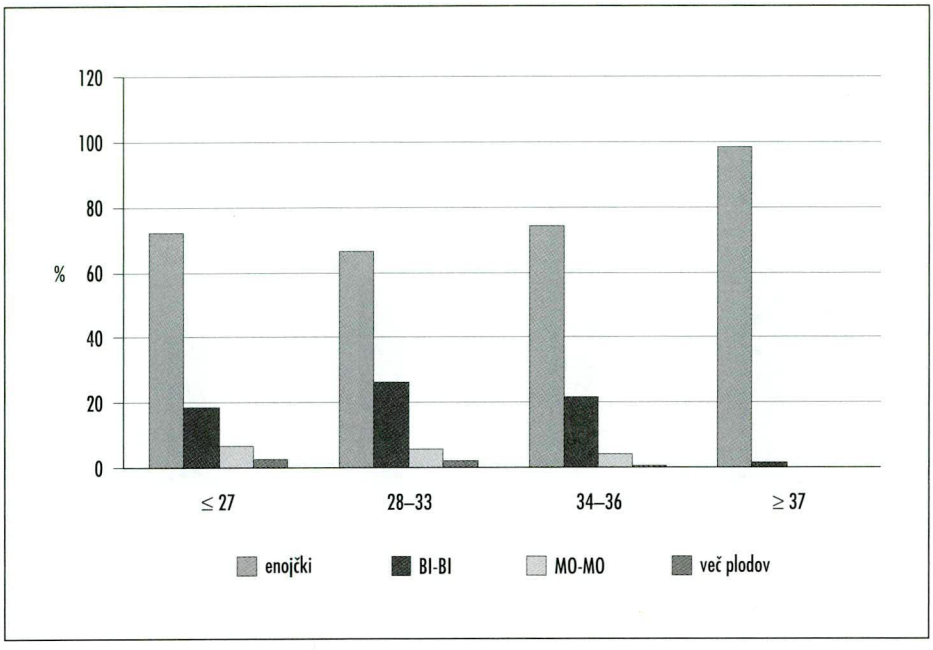
Slika 3. *Delež nedonošenčkov in donošenih novorojenčkov, rojenih v obeh terciarnih perinatalnih centrih in ostalih porodnišnicah v Sloveniji.*

V obeh terciarnih perinatalnih centrih se pred 34. tednom nosečnosti rodi več kot 85 % nedonošenčkov, medtem ko je delež rojenih večjih nedonošenčkov manjši kot v vseh ostalih porodnišnicah. V Ljubljani je bilo v 10 letih rojenih 70 % nedonošenčkov z g. s. pod 28 tednov, 66 % nedonošenčkov med 28. in 33. tednom in le 42 % večjih nedonošenčkov, v Mariboru pa 18,4 %, 18,3 % in 12,5 %. Deleže rojenih otrok po trajanju nosečnosti prikazuje slika 3. Deleži rojstev po porodnišnicah se v zadnjih desetih letih niso bistveno spreminjali, tako da je bilo leta 2011 v Ljubljani rojenih 71 % otrok z g. s. pod 28 tednov in 41 % večjih nedonošenčkov.

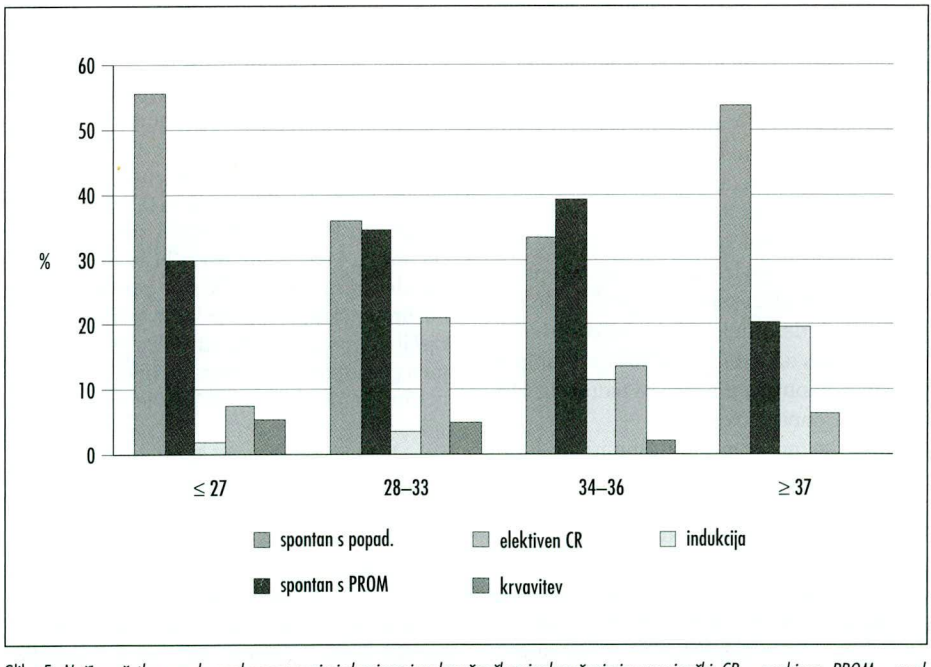
Med vsemi tremi skupinami nedonošenčkov je bilo rojenih več dečkov kot med donošenčki: 53,7 %, 53,9 % in 53,7 % proti 51,2 % (v skupinah do vključno 27, 28–33, 34–36 proti 37 tednov ali več; $p=0,19$, $p<0,001$, $p<0,000$). Med preživelimi je bilo le v skupini najmanjših nedonošenčkov več deklic kot dečkov, zato je odstotek dečkov v tej skupini padel na 51,2 % in je enak deležu dečkov med donošenimi novorojenčki, medtem ko je v skupini nedonošenčkov z g. s. 28–33 tednov preživelo celo več dečkov in je njihov delež porasel na 54 %. Smrtnost dečkov in deklic med večjimi nedonošenčki in med donošenimi novorojenčki se ni bistveno razlikovala in sta deleža ostala enaka.

Rojenih je bilo 96,6 % enojčkov, 3,4 % dvojčkov (2,9 % bihorijskih in 0,5 % monohorijskih) in 0,1 % trojčkov (35 trojic) ter eni četverčki. Med nedonošenčki so dvojčki več kot desetkrat pogostejši kot pri donošenih novorojenčkih, kjer jih je le 1,6 %. Delež bihorijskih in monohorijskih dvojčkov ter trojčkov med posameznimi skupinami nedonošenčkov in donošenih novorojenčkov je prikazan na sliki 4.

Med vsemi je bilo 3,1 % otrok rojenih s postopki ali zdravili za pomoč pri zanositvi. Pričakovano je bilo tako rojenih 31,5 % bihorijskih dvojčkov, 28,6 % trojčkov, vsi četverčki, 12,5 % monohorijskih dvojčkov in le 2,2 % enojčkov. V opazovanem obdobju se odstotek vseh otrok, kjer je v NPIS zabeležena pomoč pri zanositvi, ni spreminjal: 3,2 % leta 2002, 3,3 % leta 2011, največ 3,4 % leta 2003 in najmanj 2,7 % leta 2009.



Slika 4. *Delež bihorijskih, monohorijskih dvojčkov in trojčkov med posameznimi skupinami nedonošenčkov in donošenih novorojenčkov. MO-MO – monoamnijski monohorijski dvojčki, BI-BI – biamnijski bihorijski dvojčki.*



Slika 5. *Način začetka poroda med posameznimi skupinami nedonošenčkov in donošenimi novorojenčki. CR – carski rez, PROM – predčasni razpok mehurja (angl. premature rupture of membranes).*

Štiriinsedemdeset odstotkov porodov se je pričelo spontano s popadki ali z razpokom mehurja, 18,9 % jih je bilo induciranih (sproženih z zdravili ali z umetnim predrtjem mehurja), pri skoraj 7 % pa je bil narejen elektivni carski rez (CR). Začetek poroda s popadki je bil značilen za donošene novorojenčke in najmanjše nedonošenčke. Največ induciranih porodov je bilo med donošenimi novorojenčki, rojstvo z elektivnim CR pa je bilo pogosto med nedonošenčki z g. s. 28–33 in 34–36 tednov (slika 5).

V zadnjih desetih letih je bila povprečna starost žensk ob rojstvu skoraj 30 let brez večjih razlik med nosečnicami, ki so rodile nedonošenčke ali donošene novorojenčke. Okoli 40 % jih je bilo nosečih prvič, za skoraj polovico nosečnic pa je bil to prvi porod. Med ženskami, ki so rodile prvič, je bila nedonošenost pogostejša kot donošenost (tabela 1). Več nosečnic, ki so rodile nedonošenčke, je med nosečnostjo kadilo. Podobno so bile povezane z nedonošenostjo tudi številne bolezni, kot so hipertenzija, preeklampsija, sladkorna bolezen, krvavitev med nosečnostjo in zastoj znotrajmaternične rasti. Skoraj polovica nedonošenčkov, rojenih med 28. in 33. tednom, in slaba tretjina večjih nedonošenčkov je rojenih s CR. V teh dveh skupinah je bilo tudi največ nosečnosti prekinjenih z elektivnim CR, ker pa se je večina porodov vseeno začela spontano, so bili lahko vzroki za CR patološki potek poroda, bolezni nosečnic, nepravilne vstave, večplodne nosečnosti in tudi večje število prvih porodov. Število vseh CR med živorojenimi novorojenčki se je v opazovanem obdobju enakomerno povečevalo s 13,6 % na 19,5 %. Delež CR se je zvišal v vseh skupinah nedonošenčkov: med večjimi za 31 %, največ za skoraj 50 % med donošenimi novorojenčki.

Nizko oceno po Apgarjevi (do vključno 3) v prvi in v peti minuti po rojstvu je imelo 0,7 % oz. 0,2 % novorojenčkov. Pričakovano je bila nizka ocena obratno sorazmerna z g. s. V porodni sobi je predihovanje z masko ali intubacijo potrebovalo 3,4 % otrok (0,5 % je bilo intubiranih). Oživljanje je bilo odvisno od g. s.: večji nedonošenčki so bili oživljani 3,5-krat pogosteje kot donošeni, med najmanjšimi nedonošenčki je bil oživljan vsak drugi otrok (tabela 2). V Porodnišnici Ljubljana oživljamo manj otrok kot v drugih porodnišnicah. Razlike so največje med obema terciarnima centroma: v Mariboru je bilo intubiranih 7-krat več donošenih otrok in nedonošenčkov z g. s. 28 in več tednov ter 4,5-krat več najmanjših nedonošenčkov kot v Ljubljani. Odstotek otrok z nizko oceno po Apgarjevi v prvi

Tabela 1. *Značilnosti porodnic, pogostejše bolezni ali stanja v nosečnosti ter način poroda med nedonošenčki in donošenimi novorojenčki. IUGR – zastoj znotrajmaternične rasti ploda (angl. intrauterine growth restriction), SGA – majhen za gestacijsko starost (angl. small for gestational age).*

	Gestacijska starost (tedni)			
	≤27	28–33	34–36	≥37
Starost žensk (leta)	30,0 ± 5,3	30,0 ± 5,0	29,8 ± 5,0	29,2 ± 4,7[a]
Prva nosečnost (%)	43,9	44,7	42,3	39,3
Prvi porod (%)	64,7	60,4	55,9	49,3
Kadilke (%)	12,3	12,4	12,5	10,7[a]
Krvavitev med nosečnostjo (%)	19,2	15,0	11,4	7,0
IUGR (%)	2,6	7,6	6,4	1,9
SGA (po rojstvu) (%)	9,2	12,7	11,6	4,3
Hipertenzija (%)	1,4	2,1	2,6	2,1
Preeklampsija (%)	4,7	11,1	6,5	1,8
Sladkorna bolezen tipa I in II (%)	1,8	3,9	4,8	2,8
Predležeča posteljica/abrupcija (%)	13,4	9,2	4,0	0,6
Medenična, nožna vstava (%)	31,2	19,9	12,2	3,7
Carski rez (%)	28,6	49,4	31,9	15,1

[a] $p < 0,05$ med donošenimi ter drugo in tretjo skupino nedonošenčkov.

Tabela 2. *Ocena po Apgarjevi eno minuto in pet minut po rojstvu, nujnost oživljanja in nadaljnje intenzivne nege in terapije med nedonošenčki in donošenimi novorojenčki.*

	Gestacijska starost (tedni)			
	≤27	28–33	34–36	≥37
Apgar 1 min ≤3 (%)	39,5	6,4	1,6	0,4
Apgar 5 min ≤3 (%)	23,2	1,2	0,3	0,1
Oživljanje z masko (%)	29,4	20,0	7,7	2,2
Oživljanje z intubacijo (%)	25,9	5,5	1,2	0,2
Intenzivna nega (%)	11,0	48,7	18,7	1,6
Intenzivna terapija (%)	72,4	34,5	3,4	0,3

minuti po rojstvu tako velikih razlik ne pojasni, ker je med njimi le minimalna razlika. V skupini večjih nedonošenčkov in donošenih otrok je imelo nizko oceno v prvi minuti 1,8 % in 0,4 % v Ljubljani rojenih ter 2,3 % in 0,7 % otrok, rojenih v Mariboru. Preživetje otrok ne sledi intenzivnosti oživljanja, ampak je z njim obratno sorazmerno. Po izključitvi smrtnih malformacij je bila v Ljubljani smrtnost vseh nedonošenčkov skoraj 2,5-krat manjša; med večjimi nedonošenčki je bila 0,5 ‰ v Ljubljani, 3,2 ‰ v Mariboru in 1,9 ‰ v ostalih porodnišnicah. Med donošenimi novorojenčki je bila smrtnost v Ljubljani in Mariboru nizka (0,13 ‰ oz. 0,16 ‰), v vseh ostalih porodnišnicah pa 0,29 ‰.

V Sloveniji potrebuje intenzivno terapijo in nego 4,6 % novorojenčkov: več kot 80 % najmanjših nedonošenčkov in manj kot 2 % donošenih otrok (tabela 2).

Zaradi premeščanja nedonošenčkov in bolnih novorojenčkov na oddelke za intenziv-

Tabela 3. *Bolezni nedonošenčkov in donošenih otrok, rojenih v Porodnišnici Ljubljana, in postopki zdravljenja. CPAP – stalni nadtlak pri dihanju (angl. continuous positive airway pressure), IPPV – umetna ventilacija (angl. intermittent positive pressure ventilation).*

	Gestacijska starost (tedni)			
	≤27	28–33	34–36	≥37
	n = 501	n = 2.089	n = 4.131	n = 53.630
Dihalna stiska (%)	67,1	39,5	9,8	0,4
Prehodna tahipneja (%)	3,0	11,0	7,6	0,4
CPAP (%)	18,8	17,6	2,5	0,0
IPPV (%)	58,9	18,4	2,3	0,4
Surfaktant (%)	51,5	15,7	0,9	0,1
Hude okužbe (%)	25,1	3,7	0,8	0,1
Sum na okužbo (%)	27,3	14,6	2,2	0,6
Antibiotiki (%)	79,2	52,2	9,8	1,4
Nekrotizirajoči enterokolitis (%)	8,6	1,0	0,1	0,0
Parenteralna prehrana (%)	75,0	52,8	4,3	0,3
Hiperbilirubinemija (%)	49,5	54,8	34,8	9,4
Fototerapija (%)	39,9	52,4	32,5	8,7
Možganska krvavitev (%)	30,9	11,4	0,8	0,1
Hipoglikemija (%)	0,4	8,8	6,3	0,6
Hipoksija (%)	4,2	3,0	1,5	0,6
Hude anomalije (%)	6,7	7,8	4,7	2,4

Tabela 4. *Neonatalna umrljivost nedonošenčkov in donošenih novorojenčkov v Porodnišnici Ljubljana glede na gestacijsko starost in starost.*

	Gestacijska starost (tedni)			
	≤27	28–33	34–36	≥37
Število umrlih (%)	149 (29,7)	43 (2,0)	17 (0,4)	29 (0,05)
Čas smrti (%)				
1. dan	56,4	32,6	76,5	31,0
2.–7. dan	20,8	30,2	17,6	51,7
2.–4. teden	13,4	16,3	0,0	17,2
Po 4. tednu	8,7	18,6	5,9	0,0

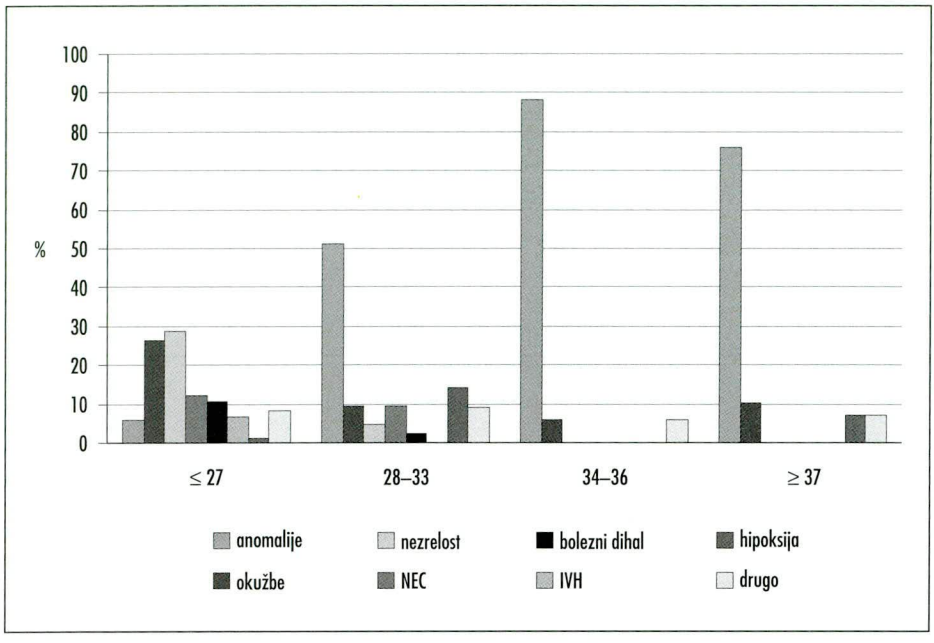
no nego in terapijo se podatki o boleznih in zdravljenju ne vpisujejo redno v NPIS, zato smo pri analizi razlik v obolevnosti, zdravljenju in umrljivosti med nedonošenčki in donošenimi novorojenčki upoštevali samo rojene v Porodnišnici Ljubljana. V desetih letih je bilo rojenih 60.260 otrok (30,6 % vseh), z velikim deležem nedonošenčkov (70 % z g. s. do vključno 27 tednov, 66 % z g. s. med 28. in 33. tedni in 41,1 % večjih nedonošenčkov) (slika 2). Bolezni, ki nastanejo zaradi nezrelosti (dihalna stiska, okužbe, možganska krvavitev, nekrotizirajoči enterokolitis), in postopki zdravljenja so pričakovano pogosti med nedonošenčki nižjih g. s. in redki med donošenimi novorojenčki. Prirojene razvojne napake pa so med nedonošenčki le dvakrat pogosteje zabeležene. Mogoče je, da je bil pri nekaterih napakah porod induciran pred terminom v interesu hitrega kirurškega zdravljenja (tabela 3).

Umrlo je 0,4 % novorojenčkov, pričakovano več v skupinah nedonošenčkov. Prvi dan jih je umrlo 50 %, največ v skupini večjih nedonošenčkov in nedonošenčkov z g. s. do vključno 27 tednov. Pri večjih nedonošenčkih so bile vodilni vzrok nepravilnosti v razvoju, med najmanjšimi nedonošenčki pa izjemna nezrelost (večina jih je umrla že v porodni sobi). Umrljivost po prvem mesecu starosti je bila vezana na bolezni nedonošenčkov, največja z 18,6 % je bila v skupini z g. s. med 28. in 33. tednom (tabela 4). Med vzroki za smrt vseh otrok so prirojene razvojne nepravilnosti najpogostejše (28,6 %), sledijo okužbe (19,7 %), izjemna nezrelost (18,9 %), nekrotizirajoči enterokolitis in zapleti po spontani perforaciji črevesja (9,2 %), bolezni dihal (7,1 %), hipoksija in možganska krvavitev nedonošenčkov s po 4,2 %, genetske bolezni v 0,8 %, v 7,1 % pa so bile vzrok redke bolezni. Pogostnost posameznih vzrokov je odvisna od g. s. Najmanjše razlike so med donošenimi novorojenčki in večjimi nedonošenčki. Pri obeh skupinah so vodilni vzrok nepravilnosti v razvoju (slika 6).

RAZPRAVA

Ugotovitev, da je rojstvo po 34. tednu nosečnosti za novorojenčka varno, temelji na izkušnjah izpred nekaj desetletij. Pred obdobjem zdravljenja dihalne stiske nedonošenčkov z umetno ventilacijo, pred obdobjem maturacijskega zdravljenja pljuč s kortikosteroidi in zdravljenjem z nadomestnim surfaktantom je bilo preživetje nedonošenčkov odvisno od zrelosti pljuč *(5, 6)*. Le-to so določali z odvzemom plodovnice in merjenjem količine lecitina, ki je glavna sestavina surfaktanta. Zrelost pljuč so določili z razmerjem med lecitinom in sfingomielinom ali s Clementsovim testom *(7, 8)*.

V Sloveniji število nedonošenih otrok narašča veliko počasneje kot v ZDA, od koder so prišli zastrašujoči podatki o problemih večjih nedonošenčkov. V zadnjih desetih letih se je število nedonošenčkov povečalo za 4,4 % (s 6,8 % na 7,1 %) in število večjih nedonošenčkov za 5,1 % (s 4,8 % na 5,2 %). To je precej manj od številk, ki so jih ugotavljali raziskovalci za ZDA: 37 % v 23 letih in v dveh tretjinah na račun večjih nedonošenčkov ali povečanje števila večjih nedonošenčkov s 7,3 % v letu 1990 na 9,1 % v letu 2005 *(1, 4)*. Pri iskanju vzrokov za povečanje števila rojstev večjih nedo-



Slika 6. *Vzroki umrljivosti med nedonošenimi in donošenimi novorojenčki, rojenimi v Porodnišnici Ljubljana. IVH – možganska krvavitev (angl. intraventricular hemorrhage), NEC – nekrotizirajoči enterokolitis (angl. necrotizing enterocolitis).*

nošenčkov so omenjali večjo pomoč pri zanositvi, pogostejše nadzorovanje nosečnosti z monitoriranjem ploda in z ultrazvočnimi (UZ) pregledi ter večanje števila invazivnih posegov. Opisali so, da je v 15 letih monitoriranje ploda in uporaba UZ porasla z 68 % na 85 % oz. z 48 % na 67 %. Cilj preiskav je bil najti nosečnice, ki jim je grozila smrt ploda znotraj maternice zaradi zastoja rasti, nepravilnosti v razvoju ali naraščajoče asfiksije in nato še pravočasno sprožiti porod *(9)*. Rezultat ukrepov je bil predvsem porast rojstev večjih nedonošenčkov.

V Sloveniji se v zadnjih desetih letih stopnja mrtvorojenosti ni spreminjala in lahko bi hitro zaključili, da se ni obrestoval trud porodničarjev za iskanje ogroženih nosečnosti. Podrobnejši pregled rojevanja mrtvorojenih otrok pa je pokazal, da se je zmanjšala mrtvorojenost donošenih otrok (s 25,3 % na 10,0 %) in mrtvorojenost večjih nedonošenčkov (z 18,9 % na 15,8 %), predvsem na račun rasti mrtvorojenosti najbolj nezrelih nedonošenčkov (s 25,3 % na 46,7 %). Tudi po izključitvi plodov z ugotovljenimi razvojnimi napakami smo ugotavljali znižanje mrtvorojenosti donošenih otrok z 31,0 % na 14,9 %, porast mrtvorojenih otrok z ELGAN z 21,1 % na 37,8 %, medtem ko se stopnja mrtvorojenih večjih nedonošenčkov ni spremenila (z 18,3 % na 18,9 %). Podobno znižanje mrtvorojenosti predvsem v skupini donošenih otrok so opisali tudi drugi avtorji *(2, 10)*. Letna poročila o mrtvorojenosti v ZDA so pokazala postopno zniževanje fetalnih smrti med letoma 1990 in 2003; znižanje je bilo očitno le pri g. s., večjih od 28. tedna, in ne pri nižjih *(11)*.

Med dejavniki, ki vodijo do rojstva večjih nedonošenčkov, so raziskovalci navajali abrupcijo posteljice, predležečo posteljico, krvavitev v nosečnosti, okužbe, hipertenzijo, preeklampsijo, začetek prezgodnjega poroda s popadki ali s predčasnim razpokom mehurja, zavrto znotrajmaternično rast in večplodno nosečnost *(1)*. Primerjali so njihovo incidenco v skupini večjih nedonošenčkov in med donošenimi novorojenčki. Tudi pri poročilu o umrljivosti in boleznih večjih nedonošenčkov so za primerjavo vzeli skupino donošenih otrok.

V našem pregledu smo primerjali dejavnike tveganja v nosečnosti ter obolevnost in

umrljivost treh po g. s. različnih skupin nedonošenčkov z donošenimi vrstniki. Taka primerjava se nam je zdela smiselna, ker je nosečnost, ki se konča v obdobju donošenosti, po pravilu manj tvegana in so donošeni novorojenčki razumljivo bolj zdravi in imajo nižjo smrtnost od nedonošenčkov. Naša želja je bila torej preveriti, ali je z nosečnostjo med 34. in 36. tednom kaj specifično drugače kot z nosečnostjo nižjih g. s.

Med vsemi skupinami nedonošenčkov se pogostnost dvojčkov skoraj ni razlikovala in je bila skoraj desetkrat večja kot med donošenimi. Večina dvojčkov je bila bihorijskih, pogostnost monohorijskih pa je bila večja med prvo in drugo skupino nedonošenčkov. Skoraj tretjina bihorijskih dvojčkov je bila rojena po postopkih ali s pomočjo zdravil za pomoč pri zanositvi, odstotek pa se v analiziranih desetih letih ni spremenil. Okoli 70 % porodov donošenih otrok in nedonošenčkov druge in tretje skupine in 85 % porodov nedonošenčkov prve skupine se je pričelo spontano z razpokom mehurja ali s popadki. Sproženje poroda z zdravili ali z umetnim predrtjem mehurja in z elektivnim carskim rezom je bilo skoraj enako med donošenimi novorojenčki in med nedonošenčki druge in tretje skupine, vendar je odstotek elektivnih CR padal, induciranih porodov pa naraščal (slika 5). Niti elektivni CR niti indukcija poroda torej nista bila osnovni vzrok za povečanje števila večjih nedonošenčkov.

Ugotovili smo tudi, da številni dejavniki, ki jih raziskovalci omenjajo kot dejavnike tveganja, sledijo vzorcu nižanja incidence z naraščajočo g. s. Tak vzorec imajo dejavniki, kot so: krvavitev v nosečnosti, predležeča posteljica in abrupcija posteljice, medenična vstava (fiziološki pojav) ter prva nosečnost in porod. Ker se določene bolezni v nosečnosti najbolj izrazijo šele v zadnjem trimesečju, smo pričakovano zaznali večjo incidenco preeklampsij, sladkornih bolezni (predhodne in z nosečnostjo sprožene) in zastoja znotrajmaternične rasti v skupini večjih nedonošenčkov in nedonošenčkov z g. s. 28–33 tednov in manjšo med zelo nedonošenimi in donošenimi novorojenčki. Vsakršno kajenje je med nosečnicami, ki rodijo nedonošenčke, nekoliko pogostejše (12,4 %) kot med nosečnicami, ki rodijo donošene novorojenčke (10,7 %). Čeprav razlike na prvi pogled niso velike, so pomembne med donošenimi in nedonošenčki druge in tretje skupine, ne pa v primerjavi z najbolj nezrelimi nedonošenčki. Enako niso velike razlike v starosti mater, so pa pomembne med drugo in tretjo skupino nedonošenčkov in skupino donošenih novorojenčkov.

Tudi v Sloveniji se delež porodov, končanih s CR, vsako leto enakomerno povečuje, vendar je še vedno za 10 % nižji kot v ZDA, kjer se je v 13 letih odstotek povečal z 20,7 na 32,9 % leta 2009 *(12)*. Odstotek porodov, dokončanih s CR, pada z g. s. in je večji med nedonošenčki (35,7 %) kot med donošenimi novorojenčki (15,1 %). Edino v prvi skupini nedonošenčkov je bil odstotek nižji (28,6 %), ker je pri zelo nezrelih novorojenčkih treba upoštevati nizko preživetje in tehtati prednost, ki jo ima CR za ogroženega nedonošenčka z ogrožanjem porodnice. Čeprav je v 10 letih odstotek porodov, dokončanih s CR, porasel, je bil porast v skupini večjih nedonošenčkov nižji kot pri donošenih novorojenčkih.

Zaradi bioloških značilnosti in bolezni nosečnic, ki vodijo do prezgodnjega poroda, imajo nedonošenčki nižjih g. s. pogosteje kot donošeni novorojenčki nizko oceno po Apgarjevi eno in pet minut po rojstvu, so pogosteje oživljani z umetnim predihavanjem preko maske ali sapničnega tubusa in pogosteje potrebujejo intenzivno zdravljenje. Raziskave, ki so primerjale edino večje nedonošenčke z donošenimi novorojenčki, ne prikažejo celotne slike problemov nedonošenosti *(13)*. Podobno je z intenzivnim zdravljenjem in z boleznimi nedonošenčkov, ki so zaradi bioloških značilnosti nedonošenčkov neprimerno pogostejše med nedonošenčki z nizko g. s. Od prikazanih bolezni odstopa edino pogostnost hipoglikemije, ki je redka med najbolj nezrelimi novorojenčki. Vzrok je v zgodnjem dajanju infuzije glukoze, mnogokrat še pred prvim merjenjem krvnega sladkorja.

V nekaterih raziskavah so avtorji pokazali, da je smrtnost večjih nedonošenčkov 6–8,5-krat večja kot pri donošenih vrstnikih in da jih večina umre zgodaj po rojstvu *(14)*. Priporočali so, da je tej skupini nedonošenčkov treba posvetiti veliko večjo skrb med bivanjem v bolnišnici in po odpustu. Tudi v naši raziskavi smo našli osemkrat večjo smrtnost večjih nedonošenčkov kot donošenih novorojenč-

kov in več kot dvakrat večjo smrtnost prvi dan po rojstvu (76,5 % proti 31 %). Analiza vzrokov za smrt, ki je pri drugih raziskavah nismo našli, pa je pokazala, da 88 % večjih nedonošenčkov umre zaradi prirojenih nepravilnosti, 6 % zaradi okužb in redkih bolezni ter nihče zaradi bolezni, povezanih z nedonošenostjo.

Največja pomanjkljivost naše analize je v tem, da smo bolezni novorojenčkov, njihovo zdravljenje in vzroke za smrt analizirali le pri rojenih v Porodnišnici Ljubljana. Ti podatki kot tudi končni vzrok smrti se pri premeščenih novorojenčkih iz drugih porodnišnic na enote intenzivne nege in zdravljenja ne vpisujejo redno v NPIS in bi bila zato analiza pomanjkljiva. Ker pa sta se v analiziranem obdobju v Ljubljani rodili več kot dve tretjini nedonošenčkov z g. s. 33 tednov in manj in še 42 % večjih nedonošenčkov, menimo, da so izsledki pomembni in se lahko nanašajo na vso Slovenijo.

ZAKLJUČEK

Naši izsledki ne podpirajo ugotovitev raziskav, ki govorijo o velikem povečanju števila nedonošenih otrok in o nujnosti povečane skrbi za večje nedonošenčke. Majhen porast incidence rojstev večjih nedonošenčkov je v Sloveniji spremljalo znižanje odstotka mrtvorojenih donošenih otrok, kar je pozitiven izid nadzorovanja nosečnosti. Potrdili smo, da je v primerjavi z donošenimi obolevnost večjih nedonošenčkov večja, vendar neprimerno manjša kot v skupini še bolj nedonošenih otrok. Vzrok smrti večjih nedonošenčkov so bile razvojne nepravilnosti, podobno kot pri donošenih novorojenčkih, in ne bolezni nedonošenčkov.

LITERATURA

1. Raju TN, Higgins RD, Stark AR, et al. Optimizing care and outcome for lates-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. Pediatrics. 2006; 118 (3): 1207–14.
2. Davidoff MJ, Dias T, Damus K, et al. Changes in the gestational age distribution among U.S. singleton births: impact on rates of late preterm birth, 1992 to 2002. Semin Perinatol. 2006; 30 (1): 8–15.
3. Tomashek KM, Shapiro-Mendoza CK, Weiss J, et al. Early discharge among late preterm and term newborns and risk of neonatal morbidity. Semin Perinatol. 2006; 30 (2): 61–8.
4. Engle WA, Tomashek KM, Wallman C. »Late-preterm« infants: a population at risk. Pediatrics. 2007; 120 (6): 1390–401.
5. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. Pediatrics. 1972; 50 (4): 515–25.
6. Fujiwara T, Maeda H, Chida S, et al. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. Lancet. 1980; 1 (8159): 55–9.
7. Whitfield CR, Chan WH, Sproule WB, et al. Amniotic fluid lecithin: sphingomyelin ratio and fetal lung development. Br Med J. 1972; 2 (5805): 85–6.
8. Clements JA, Platzker AC, Tierney DF, et al. Assessment of the risk of the respiratory-distress syndrome by a rapid test for surfactant in amniotic fluid. N Engl J Med. 1972; 286 (20): 1077–81.
9. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, et al. Births: final data for 2003. Natl Vital Stat Rep. 2005; 54 (2): 1–116.
10. Hankins GD, Longo M. The role of stillbirth prevention and late preterm (near-term) births. Semin Perinatol. 2006; 30 (1): 20–3.
11. MacDorman MF, Hoyert DL, Martin JA, et al. Fetal and perinatal mortality, United States, 2003. Natl Vital Stat Rep. 2007; 55 (6): 1–17.
12. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, et al. Births: final data for 2009. Natl Vital Stat Rep. 2011; 60 (1): 1–70.
13. Tsai ML, Lien R, Chiang MC, et al. Prevalence and morbidity of late preterm infants: current status in a medical center of Northern Taiwan. Pediatr Neonatol. 2012; 53 (3): 171–7.
14. Khashu M, Narayanan M, Bhargava S, et al. Perinatal outcomes associated with preterm birth at 33 to 36 weeks' gestation: a population-based cohort study. Pediatrics. 2009; 123 (1): 109–13.

Faris Mujezinović[1]

Primerjava izidov poznega prezgodnjega in terminskega poroda pri otrocih, zavrtih v rasti

Intrauterine Growth Restriction – Outcome Comparison of Late Preterm Birth with Term Birth

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: pozni prezgodnji porod, otroci, zavrti v rasti, primerjava izidov

IZHODIŠČA. Prezgodnji porod je poleg zapleta nosečnosti tudi oblika zdravljenja visoko tvegane nosečnosti zaradi ogroženosti matere ali ploda. Razvoj neonatologije in uvedba kortikosteroidov za zorenje pljuč ploda lahko povzročita nagnjenost perinatologov k hitrejšim zaključevanjem nosečnosti kot v preteklosti. To lahko povzroča dodatne zaplete pri plodu zaradi nezrelosti, ki bi se jim izognili, če bi se nosečnost nadaljevala. Želeli smo ugotoviti, ali je takšna nagnjenost prisotna med perinatologi in ali povzroča več zapletov pri novorojenčkih. METODE. Na osnovi podatkov iz Nacionalnega perinatalnega informacijskega sistema Slovenije (NPIS) za otroke, rojene od leta 2007 do 2011 z diagnozo otrok, zavrt v rasti (angl. *intrauterine growth restriction*, IUGR), (Z0365) smo oblikovali dve skupini: v prvi so bili pozni prezgodnji (otroci, rojeni od 34. do 37. tedna nosečnosti) in v drugi terminski porodi (otroci, rojeni od 37. do 42. tedna nosečnosti). Iskali smo razlike med skupinama glede starosti matere, pogostnosti kajenja v nosečnosti, paritete, mrtvorojenosti, števila nizkih ocen po Apgarjevi po eni in petih minutah po rojstvu, pogostnosti sindroma dihalne stiske (angl. *respiratory distress syndrome*, RDS) pri otrocih in selitve na enoto intenzivne nege ter pogostnosti operativnega zaključevanja poroda. REZULTATI. Ženske po poznem prezgodnjem porodu so bile nekoliko starejše (29,8 let proti 29,0 let; p = 0,04) kot tiste s terminskim porodom. Več kadilk je bilo pri terminski nosečnosti (18,0 % proti 13,3 %; p = 0,08), vendar razlika ni bila statistično značilna. Število prvorodnic je bilo enako v obeh skupinah (61,9 % proti 61,0 %; p = 0,83). Odločitev za urgentni carski rez je bila več kot dvakrat pogostejša pri poznem prezgodnjem porodu kot pri terminski nosečnosti (59,7 % proti 26,3 %; p < 0,05) s podobnim razmerjem tudi pri elektivnih carskih rezih (34,5 % proti 14,7 %; p < 0,05). Perinatološko diagnozo manjšega ploda ali tistega, ki zaostaja v rasti, so pediatri potrdili samo v 39,2 %. Neskladnost v diagnozah zastoja v rasti pred porodom in po njem je bila najbolj izrazita od 39. do 41. tedna (potrditev diagnoze samo v 35,9 %, 29,7 % in 30,1 % primerov). Mrtvorojenost (2,7 % proti 0,2 %; p < 0,05) je bila pogostejša ter ocena po Apgarjevi po prvi (11,4 % proti 2,6 %; p < 0,05) in peti (2,3 % proti 0,7%; p = 0,04) minuti slabša pred 37. tednom nosečnosti. RDS je bil prisoten pri dveh otrocih (0,9 %) po rojstvu pred 37. tednom nosečnosti in štirih otrocih (0,2 %) po 37. tednu nosečnosti (p = 0,15). Prezgodaj rojeni otroci z zastojem v rasti so pogosteje premeščeni v enoto za intenzivno nego kot tisti, rojeni ob terminu (11,9 % proti 1,2 %; p < 0,05). ZAKLJUČKI. Ultrazvočna diagnostika zastoja ploda v rasti ima precejšen odstotek lažno pozitivnih rezultatov glede na pediatrično oceno rasti novorojenčka, in to še posebej v terminski nosečnosti. Zaključevanje nosečnosti pred 37. tednom je bolj invazivno in se pogosteje zaključuje

[1] Faris Mujezinović, dr. med., Oddelek za perinatologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; fmujezinovic@gmail.com

s carskim rezom. Podatki iz NPIS kažejo na izrazito majhno število zapletov po porodu, kot je RDS, pri novorojenčkih ne glede na gestacijsko starost. Težko je ugotoviti, ali na ugotovljene rezultate vpliva doslednost vpisovanja opisanih zapletov v bazo podatkov NPIS. Otroci s sumom na IUGR, pri katerih se je nosečnost zaključila v terminu, niso imeli slabših perinatoloških rezultatov od tistih, rojenih prej.

ABSTRACT

KEY WORDS: late preterm birth, intrauterine growth restriction, outcome comparison

BACKGROUNDS. Preterm birth is not only a complication of pregnancy but also a type of treatment for high-risk pregnancies. Medical advances in neonatology and the introduction of corticosteroids for fetal lung maturation could create a tendency for perinatologists to decide on delivering a baby faster than in the past, which could in turn mean additional risks associated with immaturity; this could be avoided by prolonging the pregnancy. We wished to find out whether this trend was really present and if it caused more complications in neonates. METHODS. Using the data from the National perinatal information system of Slovenia (NPIS) for children with the intrauterine growth restriction (IUGR) diagnosis, (Z0365) born between the years 2007 and 2011, which were divided in the late preterm birth (born between the weeks of 34 and 37) and the term birth (born between the weeks of 37 and 42) groups, we looked for differences in terms of maternal age, frequency of smoking, parity, intrauterine death, low Apgar scores the first and the fifth minute after birth, respiratory distress syndrome (RDS) in neonates, transport to neonatal intensive care unit and operative delivery. RESULTS. The women in the preterm group were slightly older (29.8 vs. 29.0 years; $p = 0.04$). There were more smokers in the term group, yet the difference was not statistically significant (18.0% vs. 13.3%; $p = 0.08$). The numbers of primiparas were equal in both groups (61.9% vs. 61.0%; $p = 0.83$). The decision for an urgent caesarean section was two times more frequent in the preterm group (59.7% vs. 26.3%; $p < 0.05$), with a similar rate in terms of an elective caesarean section (34.5% vs. 14.7%; $p < 0.05$). Prenatal diagnosis of IUGR was confirmed by neonatologists only in 39.2% of cases. Incongruence in the IUGR diagnosis before and after delivery was most evident between the weeks of 39 and 41 (diagnosis confirmation only in 35.9%, 29.7% and 30.1% of cases). Intrauterine death (2.7% vs. 0.2%; $p < 0.05$) was most frequent before the 37th week of pregnancy together with Apgar score in the first (11.4% vs. 2.6%; $p < 0.05$) and the fifth minute (2.3% vs. 0.7%; $p = 0.04$). RDS developed in two (0.9%) cases before and in four (0.2%) cases after the 37th week ($p = 0.15$). Preterm-born children were more frequently transferred to the neonatal intensive care unit (11.9% vs. 1.2%; $p < 0.05$). CONCLUSIONS. The ultrasound diagnosis of IUGR has a rather high false positive rate in comparison to neonatal evaluation, especially in term pregnancy. The termination of pregnancy before the 37th week is more invasive and includes more cesarean sections. The data from the NPIS shows lower rates of complications after birth, such as RDS regardless of gestational age. It is hard to determine whether this reflects the database quality or actual medical outcomes. IUGR children in the term group did not have worse perinatal outcomes than those in the preterm group.

Tanja Premru - Sršen[1], Ivan Verdenik[2], Janez Babnik[3]

Vpliv poroda z elektivnim carskim rezom na neonatalno respiratorno obolevnost med 34. in 39. tednom nosečnosti v Sloveniji

Impact of Elective Cesarean Section on Neonatal Respiratory Morbidity between 34 Weeks and 39 Weeks of Gestation in Slovenia

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: nosečnost, pozno prezgodnje rojstvo, neonatalna respiratorna obolevnost, neonatalna prehodna tahipneja, sindrom dihalne stiske pri novorojenčku, carski rez

IZHODIŠČA. Z raziskavo smo želeli ugotoviti pojavnost respiratornih zapletov pri novorojenčkih, rojenih med 34. in 39. tednom nosečnosti v Sloveniji, in preučiti vpliv poroda z elektivnim carskim rezom na neonatalno respiratorno obolevnost. METODE. Opravili smo retrospektivno opazovalno populacijsko raziskavo. Vključili smo enojčke, rojene v Sloveniji od leta 2007 do 2011 med 34 0/7 in 38 6/7 tedna nosečnosti. Iz raziskave smo izključili umrle pred porodom in umrle zaradi anomalij. Podatke smo zajeli iz Nacionalnega perinatalnega informacijskega sistema Slovenije. Vpliv poroda z elektivnim carskim rezom na neonatalno respiratorno obolevnost, neonatalno prehodno tahipnejo ali sindrom dihalne stiske pri novorojenčku smo ugotavljali z multivariatno logistično regresijo, v katero smo vključili sospremenljivke, ki bi lahko sovplivale na neonatalno respiratorno obolevnost. REZULTATI. V raziskavo smo vključili 23.72 enojčkov. Pojavnost sindroma dihalne stiske je bila 13,3 % v 34. tednu in 0,1 % v 38. tednu nosečnosti. Pojavnost neonatalne prehodne tahipneje je bila 9,2 % v 34. tednu in 0,8 % v 38. tednu. Porod z elektivnim carskim rezom je neodvisno povečal tveganje za neonatalno respiratorno obolevnost v 36. (razmerje obetov 2,54; 95 % interval zaupanja 1,32–4,89), 37. (razmerje obetov 2,26; 95 % interval zaupanja 1,30–3,90) in 38. tednu (razmerje obetov 2,34; 95 % interval zaupanja 1,49–3,68). Moški spol je neodvisno povečal tveganje v 36. (razmerje obetov 1,73; 95 % interval zaupanja 1,16–2,56) in 37. tednu (razmerje obetov 2,41; 95 % interval zaupanja 1,56–3,70). Prezgodnji predčasni razpok plodovih ovojev, nosečnostna sladkorna bolezen in premajhna porodna teža so neodvisno zmanjšali tveganje v 34. tednu. ZAKLJUČKI. Pojavnost neonatalnih respiratornih zapletov v Sloveniji je padala obratno sorazmerno z gestacijo. Porod z elektivnim carskim rezom in moški spol sta neodvisna dejavnika tveganja za neonatalno respiratorno obolevnost pri starejših nedonošenčkih in mlajših donošenih novorojenčkih v nekaterih tednih nosečnosti.

[1] Asist. dr. Tanja Premru - Sršen, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; tanja.premru@guest.arnes.si

[2] Dr. Ivan Verdenik, Služba za raziskovalno delo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

[3] Asist. dr. Janez Babnik, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

ABSTRACT

KEY WORDS: pregnancy, late preterm neonate, transient tachypnea of neonates, respiratory distress syndrome, elective caesarean section, male sex

BACKGROUND. The aims of this study were to determine the incidence of respiratory complications in newborns between 34 weeks and 39 weeks of gestation in Slovenia and to evaluate the impact of elective caesarean section on neonatal respiratory morbidity. METHODS. The retrospective observational population-based study included singletons born from 2007 to 2011 between 34 weeks 0 days and 38 weeks 6 days. From the analyses, we excluded fetal deaths before the onset of labour and newborns who died from lethal malformations. We obtained aggregated data from the national Perinatal Informational System. The outcome variable was transient tachypnea of newborns or respiratory distress syndrome. A multivariate logistic regression was used. We reported odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) with two-sided probability values. P-value of <0.05 was considered significant. RESULTS. We included 23,725 singletons. The incidence of respiratory distress syndrome was 13.3% in the 34th week and 0.1% in the 38th week. The incidence of transient tachypnea of newborns was 9.2% in the 34th week and 0.1% in the 38th week. The elective caesarean section was an independent risk factor for neonatal respiratory morbidity from the 36th to the 38th week (OR 2.54; 95% CI 1.32–4.89; OR 2.26; 95% CI 1.30–3.90; OR 2.34; 95% CI 1.49–3.68; respectively). Male sex was an independent risk factor from the 36th to the 37th week (OR 1.73; 95% CI 1.16–2.56; OR 2.41; 95% CI 1.56–3.70; respectively). Preterm premature rupture of membranes, gestational diabetes and smallness for gestational age independently decreases the risk of neonatal respiratory morbidity in the 34th week. CONCLUSIONS. The incidence of neonatal respiratory complications in Slovenia decreased with gestation. The elective caesarean section and male sex independently increased the risk of transient tachypnea of newborns or respiratory distress syndrome in late preterm and early term neonates.

IZHODIŠČA

Leta 2005 sta *The Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development* (NICHD) in *Pediatric Academic Societies* (PAS) pozvala strokovnjake, da z različnih vidikov osvetlijo problem novorojenčkov, rojenih med 34 0/7 in 36 6/7 tedna nosečnosti (t. n.), ki so jih takrat imenovali »rojeni blizu predvidenega dneva poroda«. Klinična praksa in raziskave so nakazovale, da imajo novorojenčki, rojeni med 34 0/7 in 36 6/7 t. n., večjo neonatalno obolevnost kot donošeni novorojenčki *(1)*. Na delavnici, ki jo je organiziral NICHD, in simpoziju, ki ga je organizirala PAS leta 2006, so sklenili, da je poimenovanje »rojeni blizu predvidenega datuma poroda« neustrezno, ker zavaja k prepričanju, da so ti novorojenčki izenačeni z donošenimi novorojenčki *(1)*. Predlagali so ustreznejše poimenovanje »pozno prezgodaj rojeni novorojenčki«, ki jih lahko poimenujemo tudi starejši nedonošenčki. Ugotovitve okrogle mize so bile, da sta obolevnost in umrljivost starejših nedonošenčkov v primerjavi z donošenimi novorojenčki večji in da imajo pogosteje dolgoročne posledice *(1)*. Pozvali so k epidemiološkim in kliničnim raziskavam, ki bi bolje opredelile in osvetlile problem poznega prezgodnjega poroda in starejšega nedonošenčka *(1)*. V obsežni raziskavi NICHD leta 2009 so ugotovili, da več kot eno tretjino elektivnih carskih rezov (CR) ob predvidenem dnevu poroda opravijo pred 39. t. n., pri čemer imajo novorojenčki, rojeni pred 39. t. n., večje tveganje za resne neonatalne zaplete v primerjavi z rojenimi po 39. t. n. *(2)*. Z našo raziskavo smo želeli ugotoviti pojavnost

neonatalnih respiratornih zapletov pri novorojenčkih, rojenih med 34 0/7 in 38 6/7 t. n. v Sloveniji, in ugotoviti, ali elektivni CR v tej gestaciji vpliva na pojavnost neonatalne respiratorne obolevnosti: neonatalne prehodne tahipneje (NPT) ali sindroma dihalne stiske pri novorojenčku (angl. *respiratory distress syndrome*, RDS).

METODE

Opravili smo retrospektivno opazovalno populacijsko raziskavo. V raziskavo smo vključili vse enojčke, rojene med 1. januarjem 2007 in 31. decembrom 2011 v 14 slovenskih porodnišnicah v gestacijski starosti med 34 0/7 in 38 6/7 t. n.. Iz raziskave smo izključili enojčke, umrle pred porodom in umrle zaradi anomalij. Podatke smo zajeli iz Nacionalnega perinatalnega informacijskega sistema Slovenije (NPIS), v katerem se zbirajo podatki o nosečnici, nosečnosti, porodu, poporodnem poteku in novorojenčku za vsak par nosečnica–novorojenček. Zaradi zagotavljanja anonimnosti smo uporabili depersonalizirane podatke. Raziskava je bila opravljena v skladu z Zakonom o varovanju osebnih podatkov Republike Slovenije *(3)*.

Gestacijsko starost smo izračunali po prvem dnevu zadnje menstruacije, potrjeno ali popravljeno z zgodnjo ultrazvočno biometrijo ploda. Novorojenčki, rojeni med 34 0/7 in 36 6/7 t. n., so predstavljali skupino starejših nedonošenčkov, rojeni med 37 0/7 in 38 6/7 t. n. pa skupino mlajših donošenih novorojenčkov.

V prvem delu raziskave smo z opisno statistiko izračunali odstotek vseh CR in elektivnih CR ter pojavnost neonatalnih respiratornih zapletov po t. n.: oživljanje z intubacijo v porodni sobi, NPT, RDS, respiratorne podpore z mehanično ventilacijo in respiratorne podpore s stalnim pozitivnim tlakom (angl. *continuous positive airway pressure*, CPAP). Opazovali smo tudi smrt ploda med porodom.

V drugem delu smo z multivariatno analizo raziskali vpliv poroda z elektivnim CR na neonatalno respiratorno obolevnost. Referenčna skupina so bili novorojenčki, pri katerih se je porod pričel vaginalno in se je končal z vaginalnim porodom, izhodno operacijo ali nujnim CR. V izhodni spremenljivki, neonatalni respiratorni obolevnosti, smo združili novorojenčke z NPT ali RDS. Skupini smo izenačili po starosti matere in pariteti. Pri analizi vpliva elektivnega CR na neonatalno respiratorno obolevnost smo upoštevali vpliv sospremenljivk predčasnega prezgodnjega razpoka plodovih ovojev (angl. *preterm premature rupture of membranes*, PPROM), hipertenzivnih bolezni v nosečnosti, sladkorne bolezni (SB), nosečnostne sladkorne bolezni (NSB), premajhne porodne teže za gestacijsko starost (angl. *small for gestational age*, SGA) in spola. V sospremenljivko hipertenzivne bolezni v nosečnosti smo vključili nosečnostno hipertenzijo, zmerno in hudo preeklampsijo, nacepljeno preeklampsijo in sindrom HELLP (angl. *hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count*). SGA smo opredelili s porodno težo pod 10. centilo rastne krivulje, ki je na zapisniku novorojenčka.

Uporabili smo multivariatno logistično regresijo. Statistična pomembnost je bila dosežena pri vrednosti $p < 0,05$. Za statistične analize smo uporabili statistični paket IBM SPSS Statistics v19.

REZULTATI

Med 1. januarjem 2007 in 31. decembrom 2011 se je v 14 slovenskih porodnišnicah v gestacijski starosti 34 0/7 in 38 6/7 t. n. rodilo 23.854 enojčkov. Iz raziskave smo izključili 100 novorojenčkov, umrlih pred porodom, 12 novorojenčkov, umrlih zaradi anomalije, in 17 mrtvorojenih z anomalijo. Preostalih 23.725 enojčkov smo vključili v analizo.

V tabeli 1 je prikazano število novorojenčkov, rojenih po t. n., ter število in odstotek vseh CR, elektivnih CR in neonatalnih respiratornih zapletov. Največ elektivnih CR smo opravili v 34. t. n. Prav tako je bilo največ neonatalnih respiratornih zapletov v 34. t. n.. Pojavnost vseh zapletov je bila obratno sorazmerna z gestacijo. V 34. t. n. so imeli novorojenčki pogosteje RDS kot NPT, v kasnejših tednih pa so imeli novorojenčki pogosteje NPT kot RDS. Med porodom ni umrl noben plod.

V tabeli 2 so prikazani rezultati multivariatne logistične regresijske analize tveganja za neonatalno respiratorno obolevnost po t. n.. Porod z elektivnim CR je premo sorazmerno z gestacijo povečeval tveganje za neo-

Tabela 1. *Odstotek elektivnih carskih rezov in pojavnost respiratornih neonatalnih zapletov pri novorojenčku po tednih nosečnosti. CR – carski rez, NPT – neonatalna prehodna tahipneja, RDS – respiratorni distresni sindrom, EINT – enota za intenzivno nego in terapijo, CPAP – respiratorna podpora s stalnim pozitivnim tlakom (angl. continuous positive airway pressure).*

Gestacijska starost	34 0/7 do 34 6/7	35 0/7 do 35 6/7	36 0/7 do 36 6/7	37 0/7 do 37 6/7	38 0/7 do 38 6/7
Število novorojenčkov	641	1.105	2.381	5.405	14.193
Vsi CR, Število/(%)	216 (33,7)	298 (27,0)	509 (21,4)	1.060 (19,6)	3.045 (21,5)
Elektivni CR, Število/(%)	96 (15,0)	111 (10,0)	192 (8,1)	485 (9,0)	1.755 (12,4)
Zgodnji neonatalni zapleti, Število/(%)					
RDS	85 (13,3)	49 (4,4)	34 (1,4)	25 (0,5)	13 (0,1)
NPT	59 (9,2)	68 (6,2)	82 (3,4)	84 (1,6)	111 (0,8)
Oživljanje z intubacijo	7 (1,1)	6 (0,5)	13 (0,5)	17 (0,3)	36 (0,3)
Mehanična ventilacija	35 (5,5)	18 (1,6)	45 (1,9)	41 (0,8)	52 (0,4)
CPAP	26 (4,1)	12 (1,1)	19 (0,8)	10 (0,2)	2 (0,0)

natalno respiratorno obolevnost, statistično pomembno pa je porod z elektivnim CR povečal tveganje v 36. (razmerje obetov (RO) 2,54; 95 % interval zaupanja (IZ) 1,32–4,89), 37. (RO 2,26; 95 % IZ 1,30–3,90) in 38. t. n. (RO 2,34; 95 % IZ 1,49–3,68). Tveganje za neonatalno respiratorno obolevnost se je premo sorazmerno z gestacijo povečevalo tudi pri dečkih do 37. t. n., tveganje pa je bilo mejno statistično pomembno v 35. t. n. (RO 1,47; 95 % IZ 0,98–2,19) in statistično pomembno med 36. (RO 1,73; 95 % IZ 1,16–2,56) in 37. t. n. (RO 2,41; 95 % IZ 1,56–3,70). PPROM (RO 0,61; 95 % IZ 0,40–0,94), NSB (RO 0,11; 95 % IZ 0,01–0,81) in SGA (RO 0,42; 95 % IZ 0,20–0,86) so statistično pomembno zmanjšali tveganje za neonatalno respiratorno obolevnost v 34. t. n., v kasnejših tednih pa povezave niso bile statistično pomembne.

Slika 1 prikazuje spreminjanje vpliva sospremenljivk na neonatalno respiratorno obolevnost.

RAZPRAVA

Pojavnost neonatalnih respiratornih zapletov, kot so NPT, RDS, oživljanje z intubacijo ob porodu, mehanična ventilacija in respiratorna podpora s CPAP, je bila pričakovano največja v 34. t. n. in je padala obratno sorazmerno z gestacijo. Elektivni CR in moški spol sta pomembna neodvisna dejavnika tveganja za neonatalno respiratorno obolevnost. Elektivni CR je povečal tveganje za neonatalno respiratorno obolevnost med 36. in 38. t. n., moški spol pa v 36. in 37. t. n. Nasprotno pa so PPROM, NSB in SGA neodvisno pomembno zmanjšali tveganje za neonatalno respiratorno obolevnost v 34. t. n.

Prednost naše raziskave je, da zajema vse novorojenčke, rojene v Sloveniji. Definicije posameznih spremenljivk, ki se beležijo v porodnem zapisniku in na zapisniku novorojenčka so sicer enake za vse porodnišnice, vendar je možno različno razumevanje definicije, kar lahko vodi v sistemsko napako pri beleženju zapletov.

Pojavnost neonatalnih respiratornih zapletov pri starejših nedonošenčkih je večja kot pri donošenih novorojenčkih in je obratno sorazmerna z gestacijo tudi v drugih raziskavah *(4–8)*. Najpogostejši neonatalni zapleti pri starejših nedonošenčkih, ki jih opisujejo, so: težave pri hranjenju, hipoglikemija, zlatenica, bradikardija, nestabilna telesna temperatura, apneja, NPT, RDS, prejemanje intravenoznih infuzij, obravnava zaradi suma na sepso, prejemanje antibiotikov, mehanična ventilacija in respiratorna podpora s CPAP *(6, 7, 9–11)*.

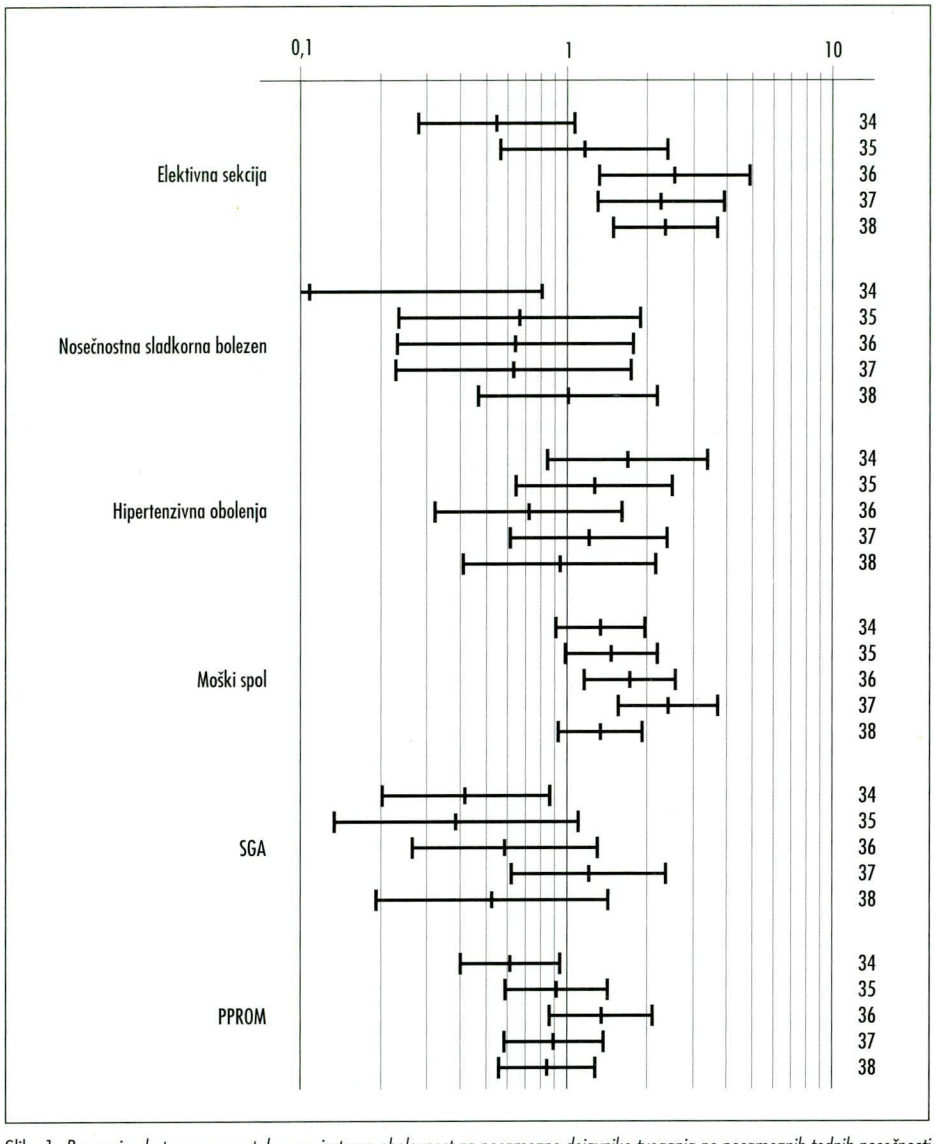
Podobno kot v naši raziskavi je v raziskavi Condòja in sodelavcev respiratorno odpoved imelo 13 % novorojenčkov *(12)*. *Consortium on Safe Labor* in sodelavci so pri 19.334 starejših nedonošenčkih podobno kot v naši raziskavi izračunali, da je bila pojavnost RDS v 34. t. n. 10,5 % in je padla na 0,3 % v 38. t. n. *(5)*. V multicentrični raziskavi Leoneja in sodelavcev je med 530 starejšimi nedonošenčki RDS

razvilo 34,7 % novorojenčkov, kar je trikrat več od povprečja v naši skupini starejših nedonošenčkov *(11)*.

V naši raziskavi je porod z elektivnim CR 2,3-krat do 2,5-krat povečal tveganje za neonatalno respiratorno obolevnost pri starejših nedonošenčkih in mlajših donošenih novorojenčkih. Berthelot-Ricou in sodelavci so pri starejših nedonošenčkih, ki so se rodili v terciarnem centru z elektivnim CR, ugotovili veliko pojavnost RDS, in sicer 44 %, RDS hude stopnje pa jih je imelo 13,6 % *(8)*. Zaključili so, da elektivni CR pri starejših nedonošenčkih povečuje tveganje za RDS. Podatki o tem, za koliko naj bi porod z elektivnim CR povečal tveganje za NPT ali RDS, se v literaturi razlikujejo. Hansen in sodelavci so pri pregledu literature v raziskavi Richardsona in sodelavcev našli sedemkratno povečanje, v raziskavi Zanarda in sodelavcev petkratno povečanje,

Tabela 2. *Multivariatna logistična regresija z razmerji obetov dejavnikov tveganja za neonatalno respiratorno obolevnost po posameznih tednih nosečnosti. Rezultati so prikazani s korekcijo za starost in pariteto. Sladkorna bolezen ni bila v nobeni gestacijski starosti statistično pomembna, zato je v tabeli ne podajamo. IZ – interval zaupanja, RO – razmerje obetov, Lo – najnižje RO, Hi – najvišje RO, CR – carski rez, PPROM – predčasni prezgodnji razpok plodovih ovojev (angl. preterm premature rupture of membranes), NSB – nosečnostna sladkorna bolezen, SGA – porodna teža, premajhna za gestacijo (angl. small for gestational age).*

Tedni nosečnosti		p	OR	95 % IZ Lo	95 % IZ Hi
34	Elektivni CR	0,077	0,546	0,279	1,067
	PPROM	0,025	0,614	0,401	0,942
	Hipertenzivna obolenja	0,138	1,691	0,845	3,383
	NSB	0,030	0,108	0,014	0,807
	SGA	0,018	0,417	0,202	0,863
	Moški spol	0,142	1,336	0,907	1,966
35	Elektivni CR	0,682	1,163	0,565	2,394
	PPROM	0,690	0,914	0,588	1,420
	Hipertenzivna obolenja	0,492	1,267	0,644	2,493
	NSB	0,443	0,664	0,234	1,887
	SGA	0,075	0,385	0,134	1,103
	Moški spol	0,060	1,469	0,984	2,193
36	Elektivni CR	0,005	2,540	1,320	4,888
	PPROM	0,191	1,346	0,862	2,103
	Hipertenzivna obolenja	0,424	0,720	0,322	1,611
	NSB	0,391	0,640	0,231	1,774
	SGA	0,189	0,586	0,264	1,301
	Moški spol	0,007	1,726	1,161	2,564
37	Elektivni CR	0,004	2,255	1,303	3,903
	PPROM	0,604	0,893	0,583	1,369
	Hipertenzivna obolenja	0,582	1,209	0,614	2,381
	NSB	0,372	0,630	0,228	1,739
	SGA	0,575	1,210	0,621	2,357
	Moški spol	0,000	2,407	1,563	3,706
38	Elektivni CR	0,000	2,344	1,492	3,683
	PPROM	0,420	0,843	0,557	1,277
	Hipertenzivna obolenja	0,886	0,941	0,411	2,158
	NSB	0,981	1,009	0,466	2,186
	SGA	0,206	0,524	0,192	1,428
	Moški spol	0,119	1,336	0,928	1,922



Slika 1. *Razmerja obetov za neonatalno respiratorno obolevnost za posamezne dejavnike tveganja po posameznih tednih nosečnosti (vrednost večja od ena pomeni povečano tveganje za neonatalno prehodno tahipnejo ali sindrom dihalne stiske pri novorojenčku). Rezultati so prikazani s korekcijo za starost in pariteto. Sladkorna bolezen ni bila v nobeni gestacijski starosti statistično pomembna, zato je v tabeli ne podajamo. PPROM – predčasni prezgodnji razpok plodovih ovojev (angl. preterm premature rupture of membranes), SGA – porodna teža, premajhna za gestacijo (angl. small for gestational age).*

v raziskavi Levina in sodelavcev pa 1,3-kratno povečanje tveganja za RDS po elektivnem CR pri starejših nedonošenčkih in donošenih novorojenčkih, pri čemer v zadnji raziskavi povečano tveganje ni bilo statistično pomembno *(13)*.

Podobno kot v naši raziskavi so tudi drugi našli povezavo med neonatalno respiratorno obolevnostjo in moškim spolom. Melamed in sodelavci so pri starejših nedonošenčkih, ki so se rodili po spontanem prezgodnjem porodu, ugotovili, da so CR (RO 2,1; 95% IZ 1,6–2,6),

moški spol (RO 1,4; 95% IZ 1,1–1,8) in multiparnost (RO 2,2; 95 % IZ 1,7–2,8) pomembni neodvisni dejavniki tveganja za neonatalno respiratorno obolevnost *(14)*. Tudi Kalyoncu in sodelavci so pri 252 starejših nedonošenčkih, ki so bili premeščeni na enoto za intenzivno nego, ugotovili, da sta spol in porod s CR pomembna dejavnika tveganja za RDS *(15)*.

V naši raziskavi so PPROM, NSB in SGA neodvisno pomembno zmanjšali tveganje za neonatalno respiratorno obolevnost v 34. t. n., v kasnejših tednih pa vpliv ni bil več pomemben. Nasprotno so Vignoles in sodelavci ugotovili, da je NSB neodvisen dejavnik tveganja za hudo neonatalno respiratorno odpoved po 34. t. n. *(16)*. Ugotovili so, da je odstotek hude neonatalne respiratorne odpovedi večji tudi v primeru prezgodnjega poroda, zastoja plodove rasti in poroda z elektivnim CR. Podobno kot v naši raziskavi so Hellmeyer in sodelavci ugotovili, da imajo starejši nedonošenčki s premajhno porodno težo za gestacijo pomembno manj respiratornih težav *(7)*.

Pri razlagi vpliva PPROM, NSB in SGA na neonatalno respiratorno obolevnost v naši populaciji moti možnost, da se je v 34. t. n. lahko odražal pozitivni vpliv predporodnega maturacijskega zdravljenja s kortikosteroidi v zadnjih sedmih do desetih dnevih pred rojstvom. Vse tri sospremenljivke v kasnejši gestaciji namreč niso več pomembno vplivale na neonatalno respiratorno obolevnost. Po 34. t. n. po veljavnih strokovnih priporočilih predporodnega maturacijskega zdravljenja s kortikosteroidi ne predpisujemo *(17, 18)*. Iz podatkov NPIS ne moremo ugotoviti, ali so kateri od starejših nedonošenčkov prejeli predporodno maturacijsko zdravljenje s kortikosteroidi v 32. ali 33. t. n., ki bi lahko sočasno s PPROM, NSB in SGA pozitivno vplivalo na neonatalno respiratorno obolevnost. Zanimivo pa so Gyamfi-Bannerman in sodelavci v veliki multicentrični raziskavi z univariatnim modelom ugotovili, da je verjetnost potrebe po ventilatorni podpori, razvoja RDS, NPT ali oživljanja v porodni sobi pri starejših nedonošenčkih večja, če je mati pred porodom prejela maturacijsko terapijo s kortikosteroidi *(10)*. Po kontroli zavajajočih spremenljivk razlik ni bilo več in zaključek je, da predporodno maturacijsko zdravljenje ne vpliva na respiratorni izid pri starejših nedonošenčkih. Sicer pa so podatki o vplivu predporodnega maturacijskega zdravljenja s kortikosteroidi po 34. t. n. za zdaj še omejeni *(19)*.

Hipertenzivne bolezni v nosečnosti v naši raziskavi niso pomembno povečale tveganja za neonatalno respiratorno obolevnost. Nasprotno so imeli novorojenčki v raziskavi *Calcium for Preeclampsia Prevention* (CPEP), rojeni materam z gestacijsko hipertenzijo pred 37. t. n., pogosteje RDS kot donošeni novorojenčki (22,5 % proti 20,9 %). Po prilagoditvi na gestacijsko starost je bilo tveganje za pojav RDS pri gestacijski hipertenziji 2,18 (95 % IZ 1,08–4,39) *(20)*. Trenutno še poteka raziskava HYPITAT-II, ki naj bi med drugim odgovorila tudi na vprašanje vpliva gestacijske hipertenzije in blage preeklampsije na neonatalno obolevnost novorojenčkov, rojenih med 34. in 37. t. n. *(21)*.

ZAKLJUČKI

Pojavnost respiratornih zapletov je večja pri starejših nedonošenčkih kot pri donošenih novorojenčkih in je obratno sorazmerna z gestacijo. Porod z elektivnim CR in moški spol neodvisno pomembno povečujeta tveganje za neonatalno respiratorno obolevnost, kot sta NPT ali RDS pri starejših nedonošenčkih in mlajših donošenih novorojenčkih. Zaradi tega bi bilo smiselno razmisliti o predporodnem maturacijskem zdravljenju pred elektivnim CR med 34. in 39. t. n.

LITERATURA

1. Raju TN. The problem of late-preterm (near-term) births: a workshop summary. Pediatr Res. 2006; 60: 775–6.
2. Tita AT, Landon MB, Spong CY, et al. Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes. N Engl J Med. 2009; 360: 111–20.
3. Zakon o varstvu osebnih podatkov 2004. Uradni list RS št. 86/2004.

4. Dimitriou G, Fouzas S, Georgakis V, et al. Determinants of morbidity in late preterm infants. Early Hum Dev. 2010; 86: 587–91.
5. Consortium on Safe Labor. Respiratory morbidity in late preterm births. JAMA. 2010; 304: 419–25.
6. Cheng YW, Kaimal AJ, Bruckner TA, et al. Perinatal morbidity associated with late preterm deliveries compared with deliveries between 37 and 40 weeks of gestation. BJOG. 2011; 118: 1446–54.
7. Hellmeyer L, Herz K, Liedtke B, et al. The underestimation of immaturity in late preterm infants. Arch Gynecol Obstet. 2012; 286: 619–26.
8. Berthelot-Ricou A, Lacroze V, Courbiere B, et al. Respiratory distress syndrome after elective caesarean section in near term infants: a 5-year cohort study. J Matern Fetal Neonatal Med. 2013; 26: 176–82.
9. Engle WA, Tomashek KM, Wallman C. »Late-preterm« infants: a population at risk. Pediatrics. 2007; 120: 1390–401.
10. Gyamfi-Bannerman C, Gilbert S, Landon MB, et al. Effect of antenatal corticosteroids on respiratory morbidity in singletons after late-preterm birth. Obstet Gynecol. 2012; 119: 555–9.
11. Leone A, Ersfeld P, Adams M, et al. Neonatal morbidity in singleton late preterm infants compared with full-term infants. Acta Paediatr. 2012; 101: e6–10.
12. Condò V, Colnaghi M, Vanzatiz M, et al. Respiratory failure in »late preterm« infants: a retrospective cohort study. Pediatr Med Chir. 2009; 31: 241–5.
13. Hansen AK, Wisborg K, Uldbjerg N, et al. Elective caesarean section and respiratory morbidity in the term and near-term neonate. Acta Obstet Gynecol Scand. 2007; 86: 389–94.
14. Melamed N, Klinger G, Tenenbaum-Gavish K, et al. Short-term neonatal outcome in low-risk, spontaneous, singleton, late preterm deliveries. Obstet Gynecol. 2009; 114: 253–60.
15. Kalyoncu O, Ayguün C, Cetinoğlu E, et al. Neonatal morbidity and mortality of late-preterm babies. J Matern Fetal Neonatal Med. 2010; 23: 607–12.
16. Vignoles P, Gire C, Mancini J, et al. Gestational diabetes: a strong independent risk factor for severe neonatal respiratory failure after 34 weeks. Arch Gynecol Obstet. 2011; 284: 1099–104.
17. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 475: Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. Obstet Gynecol. 2011; 117: 422–4.
18. Gilstrap LC, Christensen R, Clewell WH, et al. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. JAMA. 1995; 273: 413–8.
19. Spong CY, Mercer BM, D'alton M, et al. Timing of indicated late-preterm and early-term birth. Obstet Gynecol. 2011; 118: 323–33.
20. Wang A, Holston AM, Yu KF, et al. Circulating anti-angiogenic factors during hypertensive pregnancy and increased risk of respiratory distress syndrome in preterm neonates. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012; 25: 1447–52.
21. Langenveld J, Broekhuijsen K, van Baaren GJ, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia between 34 and 37 weeks' gestation (HYPITAT-II): a multicentre, open-label randomised controlled trial. BMC Pregnancy Childbirth. 2011; 11: 50.

Marijana Vidmar Šimic[1], Barbara Šajina Stritar[2], Janez Babnik[3], Mirjam Druškovič[4], Tanja Černe[5], Tanja Premru Sršen[6]

Vpliv maturacijskega zdravljenja s kortikosteroidi pred elektivnim carskim rezom na neonatalno respiratorno obolevnost med 34. in 39. tednom nosečnosti – protokol raziskave

Influence of Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation of Elective Caesarean Section between 34th and 39th Week of Pregnancy on Neonatal Respiratory Morbidity

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kortikosteroidi, elektivni carski rez, pozno prezgodnje rojstvo, neonatalna respiratorna obolevnost

IZHODIŠČA. Po priporočilih dajemo kortikosteroidna zdravila vsem porodnicam, pri katerih pričakujemo porod med 24. in 34. tednom nosečnosti. Vendar imajo nekateri novorojenčki težave s prilagajanjem na zunajmaternično okolje tudi po 34. tednu nosečnosti. Opaziti je razliko med novorojenčki, rojenimi s carskim rezom, saj se slabše prilagajajo na izvenmaternično življenje: imajo pogosteje sindrom dihalne stiske novorojenčka in neonatalno prehodno tahipnejo, pogosteje so sprejeti na oddelke intenzivnega zdravljenja kot novorojenčki, rojeni vaginalno. Nedonošenčki razvijejo sindrom dihalne stiske novorojenčka zaradi pomanjkanja surfaktanta, pri donošenih in starejših nedonošenčkih pa neonatalna prehodna tahipneja nastane zaradi nezadostnega čiščenja tekočine iz pljuč. Kortikosteroidi zvišajo sintezo in sekrecijo surfaktanta, ker pa spodbujajo tudi gensko prepisovanje, potovanje in vgradnjo vseh podenot epitelijskih natrijevih kanalčkov v celično membrano, je njihovo učinkovanje vsaj delno posledica večje aktivnosti za amilorid občutljivih epitelijskih natrijevih kanalčkov pri odstranjevanju plodovnice iz pljuč. Zato menimo, da bi bilo predporodno dajanje kortikosteroidov upravičeno tudi pri večjih nedonošenčkih in donošenih novorojenčkih. METODE. Nosečnice, ki so v gestaciji od 34 0/7 do 38 6/7 tedna nosečnosti predvidene za elektivni carski rez, vključujemo v randomizirano kontrolirano raziskavo v Porodnišnici Ljubljana. Randomiziramo jih v dve skupini. V prvi skupini (študijski) nosečnice dobijo kortikosteroidno zdravilo, v drugi

[1] Marijana Vidmar Šimic, dr. med., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana; marijana2@yahoo.com

[2] Mag. Barbara Šajina Stritar, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

[3] Asist. dr. Janez Babnik, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

[4] Mirjam Druškovič, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

[5] Tanja Černe, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

[6] Asist. dr. Tanja Premru Sršen, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 3, 1000 Ljubljana

(kontrolni) pa ne. V raziskavi uporabljamo betametazon 14 mg/24 h dve dozi intramuskularno. Spremljamo zaznane stranske učinke zdravila. Takoj po porodu aspiriramo želodec novorojenčka in iz plodovnice določamo lamilarna telesca. Vzorci so analizirani v hematološkem laboratoriju Klinike za infekcijske bolezni in vročinska stanja. Beležimo sprejem v Enoto intenzivne terapije, stopnjo in trajanje neonatalne respiratorne obolevnosti ter potrebo po ventilaciji. Obe skupini nosečnic in novorojenčkov v nadaljevanju obravnavamo na enak način. Predvideno trajanje raziskave je dve leti. ZAKLJUČKI. Osnovni namen raziskave je ugotoviti, ali predporodno maturacijsko zdravljenje s kortikosteroidi pred elektivnim carskim rezom med 34. in 39. tednom nosečnosti zniža neonatalno respiratorno obolevnost. Dodatni namen raziskave je ugotoviti, ali kortikosteroidi preprečujejo nastanek neonatalne prehodne tahipneje s tem, da spodbudijo nastanek surfaktanta, ali s tem, da povečajo reabsorbcijo tekočine iz pljuč.

ABSTRACT

KEY WORDS: corticosteroids, elective cesarean section, late-preterm delivery, neonatal respiratory distress

BACKGROUNDS. Clinical guidelines dictate corticosteroid treatment of all obstetric patients expected to deliver between 24th and 34th week of pregnancy. Nevertheless, few newborns face difficulties accommodating to outer environment, even if delivered after 34th week of gestation. Undisputedly, difficulties appear more frequently with newborns delivered by elective cesarean section compared to vaginally delivered: acute respiratory distress and transient tachypnea of the newborn are constant threats. Records also show more frequent intensive care unit hospitalizations. Surfactant shortage is the reason for acute respiratory distress of prematurely delivered newborns and insufficient lung fluid clearance most probably causes transient tachypnea of late-preterm and term newborns. Antenatal corticosteroids raise surfactant production and secretion. Mechanism: not only they contribute to higher level of ENaC subunits gene transcription, migration and cell membrane implantation, but they also (at least partially) positively influence lung fluid clearance. We assume that antenatal corticosteroid treatment might also positively affect on late-preterm and term newborns. METHODS. Expectant mothers from 34$^{0/7}$ till 38$^{6/7}$ week of pregnancy, who had been scheduled to deliver a child by elective cesarean section, were included into randomized clinical trial, taking part in Ljubljana's maternity hospital, Department of Perinatology. They were randomized into two separate groups: first (study) group is being treated with corticosteroid medicine and second (control) group is receiving none. We use 2 doses of betamethasone 14 mg/day intramuscularly. Known adverse affects are closely monitored. Immediately after delivery, newborn's stomach is evacuated and laminar bodies are searched for. We analyze samples in hematological laboratory situated at Clinic for Infectious Diseases. We also register: intensive care unit hospitalizations, level, duration of every newborn respiratory distress and number of emergencies for artificial ventilation. After delivery, both groups are later treated the same. We predict that research will take 2 years. CONCLUSIONS. Our research essentially aims to discover, whether antenatal corticosteroid treatment, given ahead of delivery by elective cesarean section, from 34th till 39th week of gestation, contributes to reduction of newborns' respiratory difficulties. We additionally try to determine, how corticosteroids prevent transient tachypnea of newborns: whether by raising surfactant production or by increasing pulmonary fluid absorption.

IZHODIŠČA

Osnovni namen raziskave je ugotoviti, ali predporodno maturacisjko zdravljenje s kortikosteroidi pred elektivnim carskim rezom med 34. in 39. tednom nosečnosti (t. n.) zniža neonatalno respiratorno obolevnost. Dodatno želimo ugotoviti, ali kortikosteroidi preprečujejo nastanek neonatalne prehodne tahipneje s tem, da spodbudijo nastanek surfaktanta, ali s tem, da povečajo reabsorbcijo tekočine iz pljuč.

Že 41 let je minilo od prve objave o učinkovitosti predporonega maturacijskega zdravljenja s kortikosteroidi za preprečevanje respiratornega distresnega sindroma (RDS) pri nedonošenčkih *(1)*. Pa vendar raziskave na tem področju še vedno tečejo. Po zadnjih priporočilih dajemo kortikosteroidna zdravila (deksametazon in betametazon) vsem nosečnicam, pri katerih pričakujemo porod med 24. in 34. t. n. *(2)*.

Vendar imajo nekateri novorojenčki težave s prilagajanjem na zunajmaternično okolje tudi po 34. t. n. Opaziti je razliko med novorojenčki, rojenimi s carskim rezom (lat. *sectio caesarea*, SR), saj se slabše prilagajajo na izvenmaternično življenje: imajo pogosteje RDS in neonatalno prehodno tahipnejo (NPT) in so večkrat sprejeti na oddelke za intenzivno zdravljenje kot novorojenčki, rojeni vaginalno *(3, 4)*. V Porodnišnici Ljubljana je bilo leta 2009 živorojenih 1.955 otrok z gestacijsko starostjo, večjo od 34 in manjšo od 39 t. n. S SR jih je bilo rojenih 23,5 %, med njimi 55 % z elektivnim SR. Novorojenčki, rojeni z elektivnim SR, so imeli 2,7-krat večje tveganje za sprejem na Enoto intenzivne nege in terapije in 2,6-krat večje tveganje za nastanek RDS kot otroci, rojeni vaginalno ($p < 0,01$). Tveganje za neonatalno respiratorno obolevnost se znižuje s trajanjem nosečnosti pri elektivnem carskem rezu, novorojenčki, rojeni 37 0/7 do 6/7, imajo 1,7-krat večje tveganje za respiratorne težave kot tisti, rojeni 38 0/7 do 6/7, ki pa imajo 2,4-krat večje tveganje kot novorojenčki, rojeni 39 0/7 do 6/7 *(5)*. Elektivni SR se zaradi znižanega tveganja neonatalne respiratorne obolevnosti svetuje po 39. t. n. *(6)*.

Kaj pa novorojenčki, rojeni z elektivnim carskim rezom med 34. in 39. t. n.? Večina novorojenčkov se prilagodi novemu okolju že v nekaj trenutkih, nekateri novorojenčki pa imajo težave. Nedonošenčki razvijejo RDS zaradi pomanjkanja surfaktanta, pri donošenih in starejših nedonošenčkih pa nastane NPT zaradi nezadostnega čiščenja tekočine iz pljuč *(7)*. Nekaj te tekočine se očisti z dihalnimi gibi v dneh pred porodom, nekaj se je iz alveolov v intersticij pomakne pasivno, največ pa se je očisti aktivno s pomočjo epitelijskih natrijevih kanalčkov (angl. *epithelial sodium (Na) channels*, ENaC) *(8–10)*.

Kortikosteroidi, dani materi pred porodom, znižujejo tveganje za nastanek RDS *(11)*. Zvišajo sintezo in sekrecijo surfaktanta, ker pa spodbujajo tudi gensko prepisovanje, potovanje in vgradnjo vseh podenot ENaC v celično membrano, je njihovo učinkovanje vsaj delno posledica večje aktivnosti ENaC pri odstranjevanju plodovnice iz pljuč *(12)*. Tudi pri donošenih in skoraj donošenih novorojenčkih, ki so zaradi rojstva s SR zboleli za NPT, kortikosteroidi, dani materi pred porodom, izboljšajo reabsorbcijo tekočine iz pljuč in preprečijo nastanek bolezni *(13)*. To izboljšanje naj bi bilo bolj posledica delovanja na ENaC kot na povečano tvorjenje in sekrecijo surfaktanta. Zato je razumljivo, da raziskovalci menijo, da bi bilo predporodno dajanje kortikosteroidov nosečnicam upravičeno tudi, ko pričakujemo večje nedonošenčke in donošene novorojenčke *(14)*.

Štetje lamelarnih telesc v plodovnici (oblika shranjenega surfaktanta v pnevmocitih II in v alveolih) je postalo enostaven in hiter test za dokaz pljučne zrelosti. Metodo je opisal Dubin leta 1989 in za štetje uporabil števec celic v krvi, ki omogoča avtomatsko štetje lamelarnih telesc, ker je njihova velikost podobna velikosti trombocitov *(15)*. Štetje lamelarnih telesc v plodovnici se danes v porodništvu veliko uporablja za hitro ocenitev stanja zrelosti plodovih pljuč. Test je natančen, poceni, ni odvisen od izvajalca in je izvedljiv v nekaj minutah v vsaki bolnišnici s hematološkim števcem. Nedavno so zrelost pljuč pravkar rojenega novorojenčka začeli ugotavljati s štetjem lamelarnih telesc v izpirku želodca *(16, 17)*. Uporaba izpirka želodca ima prednost pred uporabo plodovnice, ker se ga pridobi enostavno in je večinoma brez krvi tudi v primerih, ko je plodovnica onesnažena s krvjo.

POTEK RAZISKAVE

Raziskava poteka na Kliničnem oddelku za perinatologijo Ginekološke klinike v Ljubljani. Vključitveni kriteriji so nosečnost od 34 0/7 do 38 6/7 t. n. in predviden elektivni SR, izključitveni pa starost matere pod 16 let, nepodpisan »Zavestni in svobodni pristanek« ter aplikacija kortikosteroidnega zdravila en teden pred predvidenim elektivnim SR.

Trajanje raziskave: ob predvidevanju, da bo pogostnost sprejemov novorojenčkov, rojenih po elektivnem SR na Enoto intenzivne terapije (EINT) znižana za polovico, če bodo matere pred porodom dobile betametazon, in ob moči raziskave 0,8 ter meje statistične pomembnosti 0,05, je treba vključiti po 218 nosečnic v vsako skupino (kortikosteroidi pred elektivnim SR, elektivni SR brez steroidov). Ker je na leto v skupini z elektivnim SR rojenih 250 otrok, bo raziskava trajala predvidoma dve leti.

Protokol raziskave

Nosečnice, ki ustrezajo vključitvenim kriterijem, vključujemo v raziskavo na Oddelku za patološko nosečnost ali v Perinatalnem dnevnem centru Porodnišnice Ljubljana. Po ustni predstavitvi raziskave si nosečnica prebere pisno obrazložitev raziskave. List obdrži, če bi morda kasneje želela še kaj ponovno prebrati. Nosečnica nato podpiše zavestni in svobodni pristanek, na katerega se podpiše tudi oseba, ki je nosečnici raziskavo predstavila in ji odgovorila na vsa morebitna vprašanja. Nosečnico se nato vpiše v knjigo sodelujočih pod zaporedno randomizirano številko.

Randomiziramo jih v dve skupini. V prvi skupini (študijski) nosečnice dobijo kortikosteroidno zdravilo, v drugi (kontrolni) pa ne. Nosečnica, ki je predvidena za aplikacijo zdravila, prejme rdeč list z datumom in uro aplikacije zdravila. Nosečnica, ki ne dobi zdravila, prejme rdeč list s podatki o sodelovanju v raziskavi. Obe nosečnici obdržita rdeč list v Materinski knjižici (MK) do poroda; za lažjo prepoznavo dobita tudi rdečo nalepko z napisom »Raziskava STEROIDI IN EL.S.C.« na naslovnico svoje MK. Dodatne nalepke z imenom in rdeče nalepke za oznako raziskave jim prav tako shranimo v MK. Zdravilo nosečnici apliciramo v mišico v dveh odmerkih v razmiku 24 ur. Po strokovnih priporočilih se lahko za maturacijsko terapijo uporablja betametazon ali deksametazon, po dosedanjih raziskavah sta obe zdravili enako priporočljivi *(2)*. V raziskavi uporabljamo betametazon 14 mg/24 h 2 dozi. Prvi odmerek prejme tri dni pred predvidenim SR, drugi odmerek dva dni prej. Če prihaja nosečnica na aplikacijo zdravila od doma, ji svetujemo, da se oglasi med 18. in 20. uro, saj se tako izogne gneči na cesti. Ob aplikaciji zdravila se datum in ura aplikacije zabeleži na priložen rdeč list v MK ter v sprejemno knjigo. Oseba, ki je zdravilo aplicirala, se podpiše, saj tako želimo zagotoviti natančne datume in ure aplikacije. Nosečnicam, ki prejmejo zdravilo na oddelku, se aplikacija zdravila prav tako zabeleži na priložen rdeč list v MK ter na temperaturni list.

Na dan elektivnega SR nalepimo rdečo nalepko raziskave na sprejemni list in na porodni zapisnik. Na zadnji strani priloženega rdečega lista v MK označimo zaznane stranske učinke betametazona. Pozorni smo na povišanje krvnega tlaka, povišanje krvnega sladkorja, slabše gibanje ploda, prehodne motnje razpoloženja, naval vročine (rdečica obraza) ter imamo možnost navedbe drugih stanskih učinkov. Nato posnamemo kardiotokogram.

Takoj po porodu aspiriramo želodec novorojenčka in odvzamemo kri iz popkovne arterije za določitev pH. Želodčni izpirek odvzamemo s cevko št. Ch 8 in s pomočjo brizge. To je gosta in nehomogena tekočina. Redčimo jo s topilom dithiothreitol® – DTT (Invitrogen, Kalifornija, ZDA), ki utekočini viskozen aspirat in omogoči štetje lamelarnih telesc z običajnim avtomatskim hematološkim števcem celic v krvi s preklopom na štetje trombocitov *(18)*. Vzorci so analizirani v hematološkem laboratoriju Klinike za infekcijske bolezni in vročinska stanja.

Obe skupini nosečnic in novorojenčkov v nadaljevanju obravnavamo na enak način.

Beleženje podatkov

Zabeležene so indikacije za elektivni carski rez, številka poroda, trajanje nosečnosti, čas, ki je potekel od odmerka kortikosteroidov do rojstva otroka, število odmerkov. Beležimo

zaznane stranske učinke kortikosteroidov. Ostale podatke bomo pridobili iz Nacionalnega perinatalnega informacijskega sistema (NPIS).

Pri vseh novorojenčkih beležimo: štetje lamelarnih telesc iz apirata želodca, Apgar v 1. in 5. min. po rojstvu, krvni sladkor uro po rojstvu, največjo izgubo telesne teže, trajanje bivanja v bolnišnici in morebitne bolezni, kot so sistemski vnetni odziv, dokazana sepsa.

Primarni izid je sprejem v EINT zaradi RDS. Sekundarni izid je stopnja RDS in potreba po ventilaciji. Beležimo najvišji odstotek dodanega kisika ob tarčni saturaciji s kisikom vsaj 90 %, trajanje zdravljenja s kisikom, s stalnim nadtlakom v dihalnih poteh (angl. *continuous positive airway pressure,* CPAP) ali z umetno ventilacijo.

Morebitno tveganje raziskave za porodnice in plodove in novorojenčke

Dolgoletne izkušnje z dajanjem deksametazona in betametazona nosečnicam, ki pričakujejo prezgodnje rojstvo (od 24. do 34. t. n.), niso odkrile povečanega tveganja za porodnico, še posebno ne za maternalno umrljivost, horioamnionitis ali puerperalno sepso *(19)*. Prav tako niso ugotovili stranskih učinkov kortikosteroidov v enkratni terapiji na otrokov fizični in kognitivni razvoj *(20)*. Več stranskih učinkov je bilo zaznanih pri ponavljajočih se terapijah s kortikosteroidi (vpliv na obnašanje, več kroničnih bolezni, kot so sladkorna bolezen tipa 2, povišan krvni pritisk, koronarne srčne bolezni) kot posledica vpliva steroidov na hipotalamo-hipofizno-adrenalno os *(21)*.

Razen odvzema želodčnega izpirka takoj po rojstvu bodo novorojenčki imeli samo rutinsko oskrbo na *rooming-in* oddelkih ali na enoti za intenzivno nego in terapijo. Novorojenčki obeh skupin bodo deležni enake oskrbe na oddelkih za zdrave novorojenčke ali na enoti za intenzivno nego in terapijo. Za namen raziskave ne predvidevamo dodatnega jemanja krvi niti spreminjanja postopkov ali načinov zdravljenja. Predvidevamo le odvzem izpirka želodca novorojenčka takoj po rojstvu. To je neboleč in neškodljiv poseg, ki ga velikokrat uporabljamo rutinsko pri vsakdanjem delu. V želodcu je namreč veliko plodovnice, v kateri želimo dokazati snovi, ki so pospešile dozorevanje pljuč zaradi vpliva kortikosteroidnega zdravila.

Etični vidik

Raziskava ima odobritev etične komisije.

Ekonomski vidik

Cena predporodnega maturacijskega zdravljenja z betametazonom 14 mg/24 h dve dozi stane 10,88 evra. En dan zdravljenja v EINT je bistveno dražji.

RAZPRAVA

Predporodno maturacijsko zdravljenje s kortikosteroidi je priporočljivo med 24. in 34. t. n. *(2)*. Elektivni SR se zaradi neonatalne respiratorne obolevnosti svetuje po 39. t. n. *(6)*. Novorojenčki, rojeni z elektivnim CR v vmesnem obdobju, torej med 34. in 39. t. n., imajo večje tveganje za neonatalno respiratorno obolevnost, zato menimo, da bi bilo smiselno maturacijsko zdravljenje tudi v tem obdobju.

LITERATURA

1. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. Pediatrics. 1972; 50 (4): 515–25.
2. ACOG committee opinion no. 475. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. Obstet Gynecol. 2011; 117 (2 Pt 1): 422–4.
3. Derbent A, Tatli MM, Duran M, et al. Transient tachypnea of the newborn: effects of labor and delivery type in term and preterm pregnancies. Arch Gynecol Obstet. 2011; 283 (5): 947–51.
4. De Luca R, Boulvain M, Irion O, et al. Incidence of early neonatal mortality and morbidity after late-preterm and term cesarean delivery. Pediatrics. 2009; 123 (6): e1064–71.

5. Morrison JJ, Rennie JM, Milton PJ. Neonatal respiratory morbidity and mode of delivery at term: influence of timing of elective caesarean section. Brit J Obstet Gynaecol. 1995; 102 (2): 101–6.
6. Tita AT, Landon MB, Spong CY. Eunice Kennedy Shriver NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes. N Engl J Med. 2009; 360 (2): 111–20.
7. Adams EW, Counsell SJ, Hajnal JV, et al. Magnetic resonance imaging of lung water content and distribution in term and preterm infants. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 166 (3): 397–402.
8. Pfister RE, Ramsden CA, Neil HL, et al. Volume and secretion rate of lung liquid in the final days of gestation and labour in the fetal sheep. J Physiol. 2001; 535 (3): 889–99.
9. Egan EA, Olver RE, Strang LB. Changes in non-electrolyte permeability of alveoli and the absorption of lung liquid at the start of breathing in the lamb. J Physiol. 1975; 244 (1): 161–79.
10. Helve O, Andersson S, Kirjavainen T, et al. Improvement of lung compliance during postnatal adaptation correlates with airway sodium transport. Am J Respir Crit Care Med. 2006; 173 (4): 448–52.
11. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2006; 3: CD004454.
12. Itani OA, Auerbach SD, Husted RF, et al. Glucocorticoid-stimulated lung epithelial Na(+) transport is associated with regulated ENac and sgk1 expression. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2002; 282 (4): 631–41.
13. Stutchfield P, Whitaker R, Russell I. Antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section: Pragmatic randomised trial. BMJ. 2005; 331 (7518): 662.
14. Bonanno C, Wapner RJ. Antenatal corticosteroid treatment: what's happened since Drs Liggins and Howie? Am J Obstet Gynecol. 2009; 200 (4): 448–57.
15. Dubin SB. Characterization of amniotic fluid lamellar bodies by resistive-pulse counting: relationship to measures of fetal lung maturity. Clin Chem. 1989; 35 (4): 612–6.
16. Verder H, Staun-Olsen P, Brandt J, et al. Prediction of respiratory distress syndrome by lamellar body counts on gastric aspirates in newborn less than 32 weeks gestation. Biol Neonate. 2003; 84: 113.
17. Pieruccini A, Fiori HH, Luz JH, et al. Lamellar body counts in gastric aspirates of term and preterm newborn infants [abstract]. Ped Res 2004; 55: 515A.
18. Daniel IW, Fiori HH, Piva JP, et al. Lamellar body count and stable microbubble test on gastric aspirates from preterm infants for the diagnosis of respiratory distress syndrome. Neonatology. 2010; 98 (2): 150–5.
19. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2006; 3: CD004454.
20. Liu J, Feng ZC, Li J, et al. Antenatal dexamethasone has no adverse effects on child physical and cognitive developement: a long-term cohort follow-up investigation [abstract]. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012; 25 (11): 2369–71.
21. Asztalos E. Antenatal Corticosteroids: A risk factor for development of chronic disease. J Nutr Metab. 2012; 2012: 930591.

Ivan Žebeljan[1]

Primer poznega prezgodnjega poroda pri bolnici z avtosomno dominantno policistično boleznijo ledvic in pobuda za ustreznejše vodenje nosečnosti

A Case of Late-Preterm Birth in a Patient with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Initiative for Improved Pregnancy Management

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: pozni prezgodnji porod, arterijska hipertenzija, policistična bolezen ledvic, zastoj plodove rasti, pričakovani dan poroda

Nosečnica je bila napotena s strani osebnega izbranega ginekologa v ambulanto za rizično nosečnost zaradi zastoja plodove rasti ali simetrično manjšega ploda v 36. tednu nosečnosti. Med kratkotrajno hospitalizacijo je bilo treba najprej razjasniti dejansko trajanje nosečnosti. Ugotovili smo simetrično precej manjši plod, ki je bil v medenični vstavi, in se odločili za carski rez. V prispevku je natančneje opisano vodenje nosečnosti, pri čemer so izpostavljeni predlogi za izboljšanje.

ABSTRACT

KEY WORDS: late-preterm birth, arterial hypertension, polycystic kidney disease, foetal growth restriction, expected date of delivery

The primigravida was referred to the high risk pregnancy ward in her 36th week of pregnancy for foetal intrauterine growth restriction or the small for gestational age foetus. During short hospitalisation, the correct gestational age needed to be established. With that resolved, we concluded that her's was the case of a symmetrically growth restricted foetus. A caesarean section was performed for breech presentation. This paper presents the details of care during the pregnancy, highlighting some of the shortcomings and proposing measures for improvement.

[1] Ivan Žebeljan, dr. med., Oddelek za perinatologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; ivan.zebeljan.dr.med@gmail.com

UVOD – POVZETEK DOGODKOV V PORODNIŠNICI UKC MARIBOR

V ambulanti za rizično nosečnost se je brez opredeljene stopnje nujnosti nenaročeno oglasila nosečnica z diagnozami: »Grav ml. VIII.–IX. (35 tednov in 1 dan), SFD! (angl. *small for date*), IUGR i. o. (angl. *intrauterine growth restriction*), prosim za pregled, diagnostiko in terapijo.« Specialist A je opravil UZ in ocenil telesno težo ploda na 2.124 g. Med meritvami je od ocenjenega trajanja nosečnosti najbolj odstopal obseg plodove glavice, izrazito manjši pa sta bili tudi AC (angl. *abdominal circumference*, obseg trebuha) in BPD (angl. *biparietal diameter*). Plod je bil v medenični vstavi, količina plodovnice in pretoki v popkovni arteriji so bili v mejah normale. Specialist je pregledal dokumentacijo in ugotovil, da gre za 38 tednov in 2 dni (po zadnjem perilu – ZP), ter zaključil, da gre za zastoj plodove rasti. Nosečnico je naročil za sprejem na oddelek čez 3 dni.

Sobni zdravnik je opravil še en UZ in ocenil telesno težo (TT) ploda na 1.846 g, ostalo enako kot prvi. UZ je bila nosečnost manjša za 5 tednov. Odločil se je za aplikacijo betametazona 12 mg/24 h in predvidel carski rez čez dva dni. Do takrat je odredil nadzor stanja ploda s kardiotokografijo (angl. cardiotocography – CTG) 3-krat dnevno. Laboratorijski izvidi so bili v mejah normale, z izjemo nepodpisanega urinskega izvida – bakteriurija. Izvidi CTG so bili med štiridnevnim bivanjem v bolnišnici prepričljivi in podpisani.

Četrti dan hospitalizacije se je s carskim rezom v 36 1/7 v medenični vstavi rodila deklica 2.020 g, 47 cm, z obsegom glavice 28,5 cm. Apgar 6, 7 in 8. Med carskim rezom je odtekla bistra plodovnica in ugotovljeno je bilo, da je vrh maternice sedlasto oblikovan.

DOPOLNJENA ANAMNEZA NOSEČNICE

Njena mati je med nosečnostjo prebolevala globoko vensko trombozo in bila zdravljena z nizkomolekularnim heparinom. Ob svojem rojstvu je bila nosečnica težka 2.660 g in dolga 49,5 cm.

Nosečnica je bila pred tremi leti sprejeta na pediatrični oddelek zaradi UZ ugotovljenih cist na ledvicah, ki so bile odkrite ob retenci urina. Ugotavljali so povišane povprečne vrednosti sistolnega krvnega tlaka in uvedli ramipril 2,5 mg. Njen indeks telesne mase je 28 kg/m^2. Rezidualni urin po uriniranju je bil 100 ml. Iz anamnestičnih podatkov so sklepali, da gre za avtosomno dominantno policistično bolezen ledvic. Priporočali so kontrole na štiri do šest mesecev. Pri subspecialistu do zanositve ni bila pregledana.

V času nosečnosti je bila v 23 t. n. ponovno sprejeta na pediatrični oddelek za oceno ledvične funkcije in urejenosti krvnega pritiska ter številne druge klinične preiskave. Vsi izvidi so bili v mejah normale.

ANALIZA VODENJA NOSEČNOSTI – KAJ BI LAHKO BILO BOLJE?

Jasno zabeležiti predvideni datum poroda

Nosečnica je opravila zgodnji UZ, po katerem je bil postavljen predvideni datum poroda (PDP). V materinsko knjižico (MK) je bil zabeležen prvi dan ZP, ki pa se ni skladal z edinim zabeleženim PDP. Pri postavitvi PDP ni bilo označeno, da je postavljen glede na zgodnji UZ. Takrat ga običajno vpišemo pod »popravljeni PDP«. To je povzročilo nekaj težav pri natančnem določanju trajanja nosečnosti.

Predlog: V MK bi morali enoznačno določiti edini veljavni PDP. Najbolje bi bilo, da je PDP označen le 1-krat na enem mestu. V trenutni MK je možno PDP zapisati 4-krat.

Anamneza je najpomembnejši korak na poti do prave diagnoze in pravilne obravnave bolnika oziroma nosečnice

Rubrika »Anamneza« v MK je bila napačno in nepopolno izpolnjena. V njej je bilo zabeleženo le, da ima nosečnica povišan krvni pritisk in »cisto na ledvici«. Iz vodenja nosečnosti ni razvidno, da bi se izbrani ginekolog zavedal drugih obremenjujočih dejavnikov iz anamneze nosečnice: predhodna retenca urina, visok rezidualni urin, avtosomna dominantna policistična bolezen ledvic, visok krvni tlak

in sladkorna bolezen pri očetu, nizka porodna teža nosečnice in anamneza prebolevanja globoke venske tromboze matere med nosečnostjo.

Predlog: Jasno je treba poudariti pomembnost natančnega jemanja anamnestičnih podatkov. Idealno je, da je natančna anamneza odvzeta že pri prvem pregledu ob izbiri ginekologa. Skrajni čas za natančno anamnezo pa je prvi pregled v nosečnosti. Pri kroničnih bolnicah je treba poudariti prekoncepcijsko svetovanje. Ob ugotovljeni obremenilni anamnezi je treba ustrezno zastaviti obravnavo na primarnem nivoju in nosečnico pravočasno poslati na sekundarni ali terciarni nivo za ustrezno dodatno obravnavo.

Dobra anamneza, dosledno izvajanje presejalnih testov in skrbno vodenje nosečnosti zagotavljajo višjo verjetnost ugodnega izida nosečnosti

Presejalni test za ugotavljanje zastoja plodove rasti

Izbrani ginekolog ni opravil niti ene meritve razdalje fundus–simfiza (vsaj v MK ni bila zabeležena). Nosečnica je bila zaradi premajhnega ploda k nam napotena šele v 36. t. n.

Diagnostika zastoja plodove rasti

Po 23. t. n. ni v MK zabeležen noben UZ.

Presejalni test za odkrivanje uroinfekta in proteinurije

Pri izbranem ginekologu ni bil nikoli opravljen pregled urina (indikacija izhaja iz anamneze visokih vrednosti rezidualnega urina). Vedno so bili opravljeni le *urostick* testi, ki so bili vedno brez posebnosti, kar je izrazita redkost ob sočasnem vaginalnem vnetju. Pri vrednotenju *urostick* testov obstaja velika mera subjektivnosti interpretacije izvida, ki je ob nekritičnosti izvajalca lahko zelo nevarna. Kljub priporočilom, ki izhajajo iz obremenjujoče osebne anamneze, urinokultura po Sanfordu ni bila nikoli opravljena. Obstaja možnost, da izbrani ginekolog sploh ni vedel, da je bila nosečnica v času nosečnosti zdravljena v bolnišnici. Rubrika hospitalizacije v MK na strani 5 je ostala neizpolnjena.

Presejalni test za nosečnostno sladkorno bolezen

Nosečnica ni opravila 75-gramskega obremenilnega testa z glukozo za ugotavljanje nosečnostne sladkorne bolezni, kljub obremenjujoči družinski anamnezi.

Predlog: Dosledno je treba opravljati vsaj osnovne zakonsko opredeljene presejalne teste v nosečnosti in opozoriti na možnost dodatnih presejalnih testov v nosečnosti. Potrebno je dosledno izpolnjevanje MK, predvsem pri nosečnostih, ki so visoko tvegane. Osnove UZ morajo znati vsi ginekologi.

Pri ponavljajočih se težavah moramo pogledati »širše in globlje«

Zaradi ponavljajočih se vaginalnih vnetij je nosečnica prejela: 3-krat klotrimazol 200 mg vaginalete, amoksicilin 500 mg, klindamicin vaginalno kremo in preventivno mlečno kislino v vaginaletah. Povzročitelj vnetij z brisom vagine in pregledom na patogene bakterije in glive ni bil nikoli opredeljen.

Predlog: Predvsem v primeru ponavljajočih se vnetij je treba izolirati povzročitelja nožničnih vnetij in razmisliti, ali nismo morda kaj spregledali (sladkorna bolezen, navade, itd.).

Za ugoden izid zdravljenja morata zdravnik in bolnik oziroma nosečnica sodelovati

Med 23. in 30. t. n. nosečnica ni bila ginekološko pregledana več kot 6 tednov. V MK je na strani 28 zabeleženo, da je bila v tem času naročena na več pregledov, vendar v MK ni nikakršnega zapisa, ki bi lahko potrdil, da se je takrat oglasila na pregled.

Predlog: Treba je zagotoviti možnost rednih kontrol pri izbranem ginekologu oz. diplomirani babici. V kolikor se nosečnica ne oglasi na naročen pregled, je treba na naslednjem pregledu pribeležiti, zakaj je izostala, in se morebiti posvetovati s socialno službo.

Ali so poporodne težave novorojenke posledica iatrogenega poznega prezgodnjega poroda?

Med kratko hospitalizacijo je nosečnica imela opravljene štiri UZ-preiskave. Vse so poka-

zale simetrično manjši plod, dovolj plodovnice in normalne pretoke v popkovni arteriji. K odločitvi za hitro dokončanje nosečnosti s carskim rezom (medenična vstava) je verjetno botrovala nejasnost glede PDP in pozna napotitev nosečnice na terciarni nivo.

Predlog: Pri vsaki odločitvi za iatrogeni prezgodnji porod je nujno, da je ta v skladu s strokovnimi smernicami in v skladu z načelom pravočasnosti aktivnega vodenja nosečnosti.

EPILOG

Otročnica je bila odpuščena 11. dan po carskem rezu. Osnovni krvni laboratorijski izvidi so bili v mejah normale. Otročnico smo naročili na kontrolo v nefrološko ambulanto.

Neonatolog je ocenil gestacijsko starost novorojenke na 35 tednov. Novorojenka je bila odpuščena 27. dan, tehtala je 2.440 g, dolga 48 cm, obseg glavice 30 cm. Med bivanjem v bolnišnici je bila zdravljena zaradi kliničnih znakov sepse in znakov persistentne fetalne cirkulacije. Med obravnavo so ugotovili nekatere diskretne displastične znake. Obseg glavice je pod 3. percentilo, ušesa so nižje položena, prisotna je lateralizacija prsnih bradavic, popek je nižje položen. DNK-analiza z metodo mikromrež ni zaznala odstopanja od normale.

ZAKLJUČEK

Opisani primer nosečnice prikazuje problematiko nenatančnega jemanja anamneze in nejasnosti pri postavljanju PDP. Nepopolno in nedosledno jemanje anamneze lahko vodi v neustrezno obravnavo nosečnice, kar pa poveča verjetnost slabega perinatalnega izida. Dobra anamneza sama po sebi ni zagotovilo za dober perinatalni izid, je pa njen nujen temelj, ki skupaj z dovolj obsežnim znanjem, strokovnostjo in dosledno izvedenimi rednimi preventivnimi pregledi omogoča varen potek nosečnosti.

Nagrajenci Združenja za perinatalno medicino za leto 2013

Miha Lučovnik[1]

Prof. dr. Metka Derganc, dr. med.

Letos Združenje za perinatalno medicino Slovenije tradicionalno letno priznanje za dolgoletno delo na področju neonatologije in za izjemne dosežke s področja perinatologije podeljuje prof. dr. Metki Derganc.

Prof. Dergančeva je Medicinsko fakulteto v Ljubljani končala leta 1970. Staž in eno leto specializacije iz pediatrije je opravila v ZDA, preostali del specializacije pa na takratnem Oddelku za otroško kirurgijo. Specialistični izpit je opravila leta 1979. Od leta 1979 do srede 2004 je bila vodja, nato pa svetovalka v enoti za intenzivno terapijo otroka. Izpopolnjevala se je tudi na Švedskem, Norveškem, v Angliji in v Avstriji. V naziv asistenta pediatrije je bila izvoljena leta 1980, magisterij je opravila leta 1983, doktorat pa leta 1987. Istega leta je bila tudi izvoljena v docentko pediatrije. Leta 1990–91 je opravila petmesečni program gostujoče učiteljice (angl. *Visiting Faculty*) v Univerzitetni bolnišnici Johns Hopkins, Baltimore, Maryland in Hermann Hospital, Houston, University of Texas, ZDA. Leta 1992 je postala izredna profesorica pediatrije, leta 1995 višja svetnica, od leta 2008 pa je redna profesorica pediatrije na Medicinski fakulteti v Ljubljani. Znanstveno deluje na različnih področjih intenzivne terapije novorojenčka in otroka: možganska okvara novorojenčka, kazalci vnetja pri sepsi kritično bolnega otroka, prehrana kritično bolnega otroka itn.

Prof. Dergančeva je utemeljiteljica intenzivne terapije novorojenčka in otroka pri nas. Bila je dolgoletni vodja in nato svetovalka na enoti za intenzivno terapijo (EIT) Kliničnega oddelka za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo. EIT v Ljubljani je bila prva enota te vrste v tedanji državi. Prof. Metka Derganc je skrbela za sprotno uvajanje novih dosežkov na tem področju, tako strokovnih kot znanstvenih. Glavni cilj Združenja za perinatalno medicine Slovenije, opredeljen v 19. točki našega statuta, je »ohranjanje in izboljšanje ravni perinatalnega zdravstvenega varstva v Sloveniji«. Prof. Metka Derganc je k temu cilju brez dvoma ogromno pripomogla, zato ji Združenje priznanje poklanja s hvaležnostjo in globokim spoštovanjem.

Prof. Dergančeva pa ni skrbela le za uvajanje najnovejših spoznanj stroke in za razvoj znanstvene dejavnosti na področju perinatologije. Zelo pomemben del njenega delovanja je tudi učenje in vzgoja novih kadrov. Med drugim je bila tako mentorica sedmim magistrandom in petim doktorandom. Med slednjimi sem tudi sam. Njeno obsežno znanje in njene vedno tehtne ter pravično kritične pripombe so zame bile in še vedno so navdih in spodbuda. »Duhovno ozki ljudje ustvarjajo ozke poti, duhovno široki pa široke« (Alan Cohen). Prof. Dergančeva je mladim, ki delamo na področju perinatologije, ustvarila prekrasno široko pot. Ta nam omogoča strokovno in osebno rast, obenem pa nam pomeni tudi veliko obvezo – da bomo znali ceniti priložnosti, ki smo jih deležni zaradi perinatologov, kot je prof. Metka Derganc.

[1] Asist. dr. Miha Lučovnik, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva ulica 4, 1000 Ljubljana; mihalucovnik@yahoo.com

Slavenka Beljanski Rogan[1]

Mladen Kolonič, dr. med., specialist anesteziologije z reanimatologijo, konzultant

Mladen Kolonič je gospod. Gospod, ki ne mara priznanj, nagrad, slavospevov, zvenečih nazivov. Gospod kot Thomas Bernhard v našem okolju. Z izjemnim humorjem in zbadljivostjo bi znal pospremiti tovrstne rituale.

A brez naklonjene pozornosti nas vseh njemu – gospodu in zdravniku, bi njegovo delo ostalo nemo. Z zahvalo se želimo vsaj simbolično oddolžiti za njegov pomemben prispevek k razvoju slovenske anesteziologije in perinatologije.

Ta skromen zapis bodi poklon in iskrena zahvala mojemu učitelju, vzorniku, začetniku porodne področne analgezije in anestezije na Slovenskem ter utemeljitelju sodobnega intenzivnega zdravljenja bolnih nosečnic, porodnic, otročnic. Zahvaljujoč njemu sem tudi sama lahko stopala po njegovih stopinjah.

Ko sem zadnjikrat prebirala Dnevnik cesarja Marka Avrelija, sem naletela na misel, ki me je spomnila nanj in bi jo lahko označila kot moto njegovega življenja: *»Imej rad poklic, za katerega si se izučil; v njem si išči utehe! Prepotuj ostanek svojega življenja kakor človek, ki je vse svoje stvari z iskrenim srcem izročil bogovom, do ljudi pa bodi tak, da ne boš nikomur tiran, pa tudi nikomur hlapec.«*[2] Zgodovina je bila njegova učiteljica, prihodnost njegov izziv.

Pred dobrimi tremi desetletji je Mladen Kolonič kot mlad anesteziolog začel svojo poklicno pot na Ginekološki kliniki. Deloval je v času, ko se je v porodniški anesteziologiji v svetu zgodil velik razvojni korak, ki mu je vedoželjno sledil, ga z znanjem in vnemo nadgrajeval in posodabljal našo porodniško anestezijološko prakso. Uspevalo mu je z vztrajnostjo, naklonjenostjo, razumevanjem in sodelovanjem tako vodilnih ginekologov in porodničarjev kot tudi tvorcev temeljev anestezijološke stroke pri nas.

Začetki epiduralnega lajšanja porodne bolečine na Ginekološki kliniki v Ljubljani segajo v leti 1979 in 1980. V začetku je bila v rabi standardna tehnika s katetrom ali brez, odmerki lokalnega anestetika so bili večji, opiata niso dodajali. V letih 1982–1987 je Mladen Kolonič razvil različico standardne tehnike. Epiduralni kateter je uvajal v kavdalno smer v višini L2–L3, 3–5 cm v globino, anestetik pa je vbrizgal dvakrat: najprej v prvi porodni dobi naravnost skozi Touchyjevo iglo 8–9 ml 0,5 % bupivakaina, torej tik pred uvedbo katetra, nato pa po časovnem presledku, v drugi porodni dobi skozi kateter še 8–10 ml 0,25 % bupivakaina. Cilj te spremenjene tehnike je bil zagotoviti čim boljšo analgezijo do konca poroda. Analgezija po prvem odmerku skozi iglo je trajala približno dve uri. Pri taki koncentraciji in odmerjanju se ni razvil motorični blok, analgezija je bila učinkovita, zapletov ni bilo. V njegovih anestezijskih zapisih in praksi kasneje sledimo rabi manjših koncentracij lokalnega anestetika v kombinaciji z opiatom preko epiduralnega katetra. Uspehi so odlični, zapletov ni bilo. Ostal je neprekosljiv mojster področnih blokad. Rad je to počel, s pretanjenim občutkom, v veliko veselje in olajšanje tisočim nosečnicam.

A porodništvo je *»bloody business«*, kot bi gromel prim. Cerar. Porodništvo so tudi resne bolezni nosečnic, porodnic, otročnic. Vsem tem stanjem mora biti kos tudi anesteziolog, vselej mora najti pravo pot in pravo mero. Mladen Kolonič je bil vselej kos vsemu, več kot tri desetletja, podnevi in ponoči; v oporo in korajžo kolegicam, kolegom, sestram, babicam. Oddelek intenzivnega zdravljenja na kliničnem oddelku za perinatologijo je od samega začetka vodil suvereno, strokovno

[1] Prim. Slavenka Beljanski Rogan, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Šlajmerjeva ulica 4, 1000 Ljubljana

[2] ANTONIUS, Marcus Aurelius; *Dnevnik cesarja Marka Avrelija*; Ljubljana 2006, str. 63.

odlično in z veliko empatije, da je bilo čutiti med vsemi slogo, moč, toplino in spoštovanje.

Svoje znanje je nesebično prenašal novim rodovom. Mentorstvo je delo, ki zahteva znanje, srce, posluh za mlade, potrpežljivost in vztrajnost, da obrodi sad. Vse to je imel.

Mladen Kolonič je romar k lepoti; k različnim idejam in obrazom lepote, ki so se izoblikovali skozi čas. Od tod širina njegovega duha, gorkota srca, vedoželjnost, radoživost, humornost in plemenitost.

Z iskrenim spoštovanjem,

prim. Slavenka Beljanski Rogan,
specialistka anesteziologije z reanimatologijo; vodja Službe za anesteziologijo Ginekološke klinike.

Boštjan Lovšin[1]

Zdenka Guzej, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva

Perinatologije zadnjih treh desetletij si na Obali ne moremo predstavljati brez naše dr. Guzejeve, ki je bila gonilna sila na tem področju. Rojena Ljubljančanka je že v študentskih letih zagovarjala študentsko Prešernovo nagrado s področja ginekologije, še ne 25-letna leta 1973 diplomirala na Medicinski fakulteti v Ljubljani in po vmesnem delu v Otroškem dispanzerju v Piranu leta 1981 končala specializacijo iz ginekologije in porodništva.

V dobi razcveta perinatologije v 70. in 80. letih je z njej značilno zagnanostjo pripomogla k uvajanju novih metod diagnostike v perinatologiji, predvsem kardiotokografije in ultrazvočne diagnostike. Z udeležbo na prvih tečajih ultrazvoka v perinatologiji na šoli Ian Donald v Dubrovniku je ob razumevanju predstojnika prof. dr. Kolenca in pomoči dr. Kožarja pričela z rednimi ultrazvočnimi pregledi nosečnic in ginekoloških bolnic. To so bili še tisti malo romantični časi, ko je v ultrazvočnih ambulantah kraljevala neka slovesna spokojnost, spoštovanje do novega pomočnika, brez motečih telefonov. S sodelavko pediatrinjo dr. Zoro Weilguny je dr. Guzejeva odločilno pripomogla k ustanovitvi tedanje otroške štacije in poglobljeni skrbi za zdrave in bolne novorojenčke. Ob tem je ostala z dušo in telesom ginekologinja in porodničarka v dobesednem pomenu tega izraza. Čeprav usmerjena v perinatologijo se je lotevala najtežjih ginekoloških operacij, ki so spadale na sekundarni nivo regionalne bolnišnice, včasih se je zdelo, da je to kakor oddih od hudih in stresnih porodniških problemov. Obenem ji je izurjenost v ginekološki operativi pomagala reševati zapletene situacije v porodništvu.

Leta 1990 je dr. Guzejeva po odhodu dolgoletnega predstojnika prof. dr. Kolenca v pokoj postala predstojnica oddelka in v mladi državi s pomlajeno ekipo sodelavcev osvežila vsa področja delovanja oddelka. Sodelavce zdravnike, babice in medicinske sestre je pospešeno pošiljala na dodatna izobraževanja. Ob okrepljenih stikih z Ginekološko kliniko v Ljubljani je že leta 1992 uvedla presejalno testiranje za nosečniško sladkorno bolezen, ginekološko-onkološki konzilij s pokojno prof. dr. Vrščajevo, presejalne preiskave za Downov sindrom, aktivno sodelovala na državnih sestankih perinatologov in Novakovih dnevih, dodelala protokole komisije za prekinitve nosečnosti in sterilizacije ter ob vsem tem neumorno opravljala rutinsko vsakdanje delo, dežurala in bila mentorica nadebudnim specializantom. Šest let je bila predsednica komisije za izgradnjo nove bolnišnice Izola in je pomembno pripomogla k projektiranju in izgradnji ginekološko-porodniškega oddelka z operacijskim blokom ter porodnišnice Izola. Po poteku mandata predstojnice je leta 1996 izjavila, da pač ne bo dosmrtna šefica, in je prevzela priprave na selitev v novo porodnišnico. Par mesecev pred selitvijo nas je sodelavce povabila na ogled novih prostorov. Delavci na gradbišču so jo gledali malo postrani, češ, kaj se pa ta vtika v gradnjo; potrebnega je bilo kar nekaj prepričevanja, da je enemu od delavcev dopovedala, da je vtičnica na drugem mestu, kakor bi moralo biti po projektu. Ampak imela je prav, kot pač tolikokrat.

Po uspešni selitvi leta 1997 se ji je vidno odvalil kamen od srca, delo na oddelku je v novih pogojih odlično zaživelo, zato je lahko del sebe posvetila novim izzivom: preda-

[1] Mag. Boštjan Lovšin, dr. med., Oddelek za ginekologijo in porodništvo, Splošna bolnišnica Izola, Polje 40, 6310 Izola; bostjan.lovsin@sb-izola.si

vala je na Srednji zdravstveni šoli, kasneje pa na Visoki šoli za zdravstvo Izola, postala je redna članica izpitnih komisij za specialistične izpite, zelo aktivna članica Komisije za maternalno umrljivost pri Inštitutu za varovanje zdravja Republike Slovenije ter s sodelavci objavljala znanstvene in strokovne prispevke v domači in tuji literaturi. Poskusili smo jo prepričati, da bi kandidirala za naziv primarija, a za nazive ni preveč marala, raje je delala svoje delo, brez pompa, a učinkovito, zavzeto ter predvsem dosledno. Kljub temu se je po jutranjem sestanku rada pogovorila tudi o nedavni gorski turi, smučarskih počitnicah ali kritično pokomentirala politično situacijo. Še zdaj ne vem čisto, kako ji je to uspevalo, a ničkolikokrat je prišla v porodno sobo ravno v trenutku, ko je nastal problem in smo začeli premišljevati o rešitvi, takrat je brez nepotrebnega odlašanja dala jasne napotke, kako naprej. Verjetno pride človek do tega z izkušnjami, a podlaga mora biti pač že prirojena.

Kot je bilo pri dr. Guzejevi pričakovati, tudi po uradni upokojitvi ne da miru, pomaga pri ambulantnem delu, za njeno prisotnost na ponedeljkovih raportih pa kar prihranimo kakšen problemček ali cukrček, da ji ga predstavimo. Čeprav je ob novici o prejemu nagrade izjavila: »Aha, zdaj sem pa res za odpis ...«, smo prepričani, da si je zaslužila to pomembno priznanje za življenjsko delo na področju perinatologije. Zdenka, hvala!

Irena Maguša[1], Anita Prelec[2]

Zlatka Marzidovšek, babica, diplomirana medicinska sestra

Zlatka je sinonim dobrega, vztrajnega, čutečega človeka, na katerega se lahko nasloniš, ko ga potrebuješ. Pomaga ti pokazati pravo pot, na njej prižgati lučko, da zagledaš pred seboj želeni cilj. Veliko takih lučk je Zlatka znala prižgati tako v svojem dolgoletnem delovnem okolju, kot tudi zunaj njega.

Rojena Mariborčanka, ki je v svojem družinskem okolju imela predvsem oporo in vzgled v svoji mami, se je kljub težavam prebijala skozi življenje in vedno izluščila le tisto, kar je dobro. S prirojeno skrbnostjo, zvedavostjo in željo po samostojnosti je začela svojo poklicno pot. Po končani Srednji medicinski šoli je postala medicinska sestra babica. Vesela je bila svoje prve zaposlitve v Splošni bolnišnici Maribor, najprej na kirurškem oddelku, nato pa na Oddelku za porodništvo, kjer se je nadaljevala njena dolgoletna karierna pot. Takrat, ko se je zaposlila, ni vedela, da bo v tej isti ustanovi svojo službeno kariero tudi zaključila, vendar je bilo na poti do tega kar veliko postaj v oblikovanju njene osebnosti, z veliko strokovnega izobraževanja in izpopolnjevanja. Zaključila je izredni študij na Višji strokovni šoli za zdravstvene delavce v Ljubljani ter opravila vzporedno izobraževanje za instrumentarke. Nekaj let je delala kot glavna instrumentarka v operacijski sobi. Še malce kasneje je tudi zaključila študij na Fakulteti za zdravstvene vede v Mariboru in si pridobila naziv diplomirana medicinska sestra.

Svoje poklicno poslanstvo je opravljala z veliko vnemo, pozornostjo, natančnostjo in z izrednim čutom za sočloveka. Vse to se je odražalo tako v obravnavi nosečnic, porodnic in otročnic z novorojenčki, kot v krogu svojih sodelavcev. Želela je biti pravična do vseh in jim je želela dati le najboljše, tako kot je vedela in znala.

Z veseljem je prevzela naloge glavne medicinske sestre Oddelka za perinatologijo v UKC Maribor. Spopadala se je z novimi izzivi tega delovnega mesta, vendar je kljub obremenitvam ostala v prvi vrsti predvsem človek z vsemi lastnostmi, ki so jo oblikovale že prej.

Ves čas se je trudila skrb za nosečnice, porodnice, otročnic in novorojenčke postaviti čim višje, zato so v njenem obdobju začeli s pisanjem in uvajanjem standardov zdravstvene in babiške nege. Zlatka je podpirala novosti in njihovo uvajanje v vsakdanje delo ter oblikovanje negovalne dokumentacije in njeno uporabo v praksi.

Kot mentorica je strokovno znanje nesebično prenašala na mlajše sodelavke, tudi dijakom in študentom je z veseljem posredovala svoje dragocene izkušnje. Podpirala in vzpodbujala je ideje, nova spoznanja in uvajanje novih metod v zdravstveni in babiški negi, kot tudi splošno medicinsko razgledanost vseh sodelavcev in seveda tudi sebe.

V krogu svojih sodelavk je našla sebi podobne entuziaste, s katerimi je oblikovala Šolo za bodoče starše, ki se je začela izvajati v sklopu porodnišnice. Vodenje Šole za bodoče starše je zahtevalo veliko angažiranosti, kar je Zlatka zmogla s pomočjo ožje skupine sodelavk, v katerih je našla oporo in pomoč in jo tako vodila do svoje upokojitve.

V okviru svojega službenega delovanja je bila zagovornica in promotorka dojenja kot najboljšega načina prehranjevanja novorojenčka in je vsako leto skupaj s sodelavci pripravljala določene aktivnosti, ki so se vrstile

[1] Irena Maguša, dipl. bab., Oddelek za perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

[2] Anita Prelec, dipl. m. s., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center, Šlajmerjeva ulica 4, 1000 Ljubljana

ob tednu dojenja ter ob drugih najrazličnejših priložnostih in tako pripomogle k vidnejši vlogi porodnišnice Maribor.

Po upokojitvi je sprejela druge izzive tretjega življenjskega obdobja. Nov smisel je našla v skladu s svojim osnovnim poklicem – pomagati ljudem, ki so pomoči potrebni. Neverjetno radost ji daje vnukinja, ki je kot sončni žarek posijala v njeno življenje, ga osmislila in mu dala poseben čar.

GE Healthcare

Namenjen vam

Voluson S8

Voluson S8 je narejen z mislijo na vašo prakso.
Če ste specialist ginekologije, porodništva, zdravljenja neplodnosti, spremljanja nosečnosti ali urgentnega odločanja, vam bo v neprecenljivo pomoč Voluson S8 s svojim širokim izborom namenskih orodij.

Neplodnost | Ginekologija | Porodništvo | Urgenca

- Uterus frontal view
- 3D hysterosono
- Endometrium analysis
- Tubes Permeabilty
- Endometrium analysis
- Folicule recognition
- 4D Quick face
- Auto measurement
- Brain exploration
- Spine analysis
- Extended pelvis view
- Micro vessel detection
- Doppler recognition



www.gehealthcare.com

Voluson S8 -
vaš klinični ultrazvočni pomočnik.

GE imagination at work

© 2011 General Electric Company
GE Medical Systems Ultrasound & Primary Care Diagnostics, LLC, a subsidiary of General Electric Company, doing business as GE Healthcare.

SONAR, d.o.o.
Stegne 21c, SI-1000 Ljubljana
T: 051 236 277, F: 01 519 2712

Za več informacij o ultrazvočnih aparatih GE Healthcare prosimo, da obiščete spletno stran www.sonar.si

Hedvika Škraban[1]

Problemi reproduktivnosti pri Ciganih v Prekmurju. Iz bitja in žitja prekmurskih Ciganov.

Hedvika Škraban, babica, vms, ki je 2011 dobila priznanje Združenja za perinatalno medicino, se je prijazno strinjala, da v Zborniku Novakovih dni objavimo povzetek njene diplomske naloge izpred 47 let. Diplomsko nalogo je pripravila na Šoli za zdravstvene delavce za ginekološko porodniško smer v Ljubljani. To je bila dvoletna, dopolnilna redna večerna šola ob delu za 5. stopnjo izobrazbe. Mogoče se bo kakšna beseda komu zdela politično nekorektna, a v besedilu je neverjetno veliko topline in pristne skrbi. Vredno je branja in razmisleka, kako sedaj včasih dobro delo zamenjamo z leporečjem.

Živa Novak

Sirota jaz okrog blodim
ubog ciganski otrok
v samoti tihi se solzim,
kjer čuva me nebo.
Nikdo mi roke ni podal,
vsakdo le karal me ...

Boječe je zrla vame štiriletna Jožica. Temne velike oči je pripirala z dolgimi, zavihanimi trepalnicami in zrla v tla. Pšenično rumeni lasje so ji padali po ramenih in čelu ter ji prekrivali lepi obraz. Dolge bose noge so ji gledale izpod jopiča, ki je segal skoraj do kolen. Trebušček je bil rahlo izbočen. Kaj neki je premišljevala?

In kdo si, od kod si ti lepa, otožna Ciganka?

Cigani so nomadsko pleme, ki so prišli iz Azije. Bili so delomrzneži in kradli živino po azijskih stepah. Nič se niso spremenili, ko so prišli v naše kraje. Niso se naselili. Ostali so nomadi in njihova nečedna obrt se je razcvetela. Zdaj je bila izbira mnogo večja in kradli so vse, kar jim je prišlo pod roke. Taborili so zunaj vasi, delali so škodo v gozdu in polju. Razumljivo je, da jih ljudje niso marali in so jih preganjali.

Takih Ciganov ni več. Naši prekmurski Cigani so kar v redu ljudje. Stoletja, ki so jih preživeli med nami, so jih naučila spoštovati delo. Delo jih je spreminjalo. Iz postopačev so postajali delovni ljudje. Možje so še nekaj časa lenarili, žene pa so hodile po vaseh prosjačit. Ciganke imajo nenavadno barvo glasu; v njem je tožeč odtenek, ki jim ga je vtisnila dolga doba prosjačenja. Morale so razkazovati svojo revščino, ponižno prositi in hvaležno sprejeti kos kruha, obloženega s kopico kletvic in grdih pogledov. Samo včasih so zaloputnile z vrati in gnev jim je žarel v očeh. Toda otrok v bisagi je vekal in doma so čakali lačni otroci. Ni bilo pomoči. Vse so morale mirno prenesti. Tudi možje so morali odložiti gosli in prijeti za delo. Žene so prinesle premalo in otroci so premalo nakradli. Začeli so vezati brezove metle in plesti košare – naučili so se delati.

Današnji Cigani so večinoma stalno zaposleni, sezonstvo opuščajo. Precej se jih poklicno ukvarja z muziko. Žene ne prosjačijo več. Poleti pomagajo kmetom ali v zadrugah. Plačilo za delo dobivajo v naturalijah. Mladina se navdušuje predvsem za šport. Odlični nogometaši so. Pravih postopačev med mladimi Cigani je sedaj malo. Nekateri ljudje pa še vedno kažejo nelep odnos do Ciganov. In vendar so ljudje. Trpijo in se radujejo. Čutijo isto kot mi. Ne smemo biti nasilni – to boli. Zakaj ne bi počakali, da jih čas spremeni. Kakor so otožne ciganske pesmi zbledele v ritmu twista, tako bodo v njih nekoč zbledela ciganska nagnjenja.

[1] Hedvika Škraban, babica, vms, Ljubljana, april 1966

V Prekmurju je mnogo ciganskih naselij. V Vanča vesi, Černelavcih, Pušči, Borejci, skoraj prevladujejo. Mnogo jih je tudi v Vadarcih, Pertočih, Gornjih Črncih, Gederavcih in Domajincih. Do nedavnega so dobivali mednarodno pomoč. V letu 1958 je bilo razdeljeno mednje 4.870 kg mleka, 3.185 kg moke, 2.179 kg sira, 914 komadov raznih oblačil ter 330 care paketov v skupni vrednosti 2.430.000 din. V letu 1959 6.480 kg mleka, 3.130 kg moke, 478 kg sira, 1.307 komadov raznih oblek, 170 kare paketov v skupni vrednosti 2.476.000 din. V letu 1960 je bila mednarodna pomoč znatno znižana, tako je prišlo tudi do ukinitve pomoči Ciganom. V letu 1960 do 1961 je bilo med Cigane razdeljene hrane in oblačil v vrednosti 491.000 din, poleg navedene pomoči pa je Rdeči križ iz svojih sredstev prispeval za bolnike Cigane TBC 132.160 din.

Nataliteta pri Ciganih je visoka. Rojstev ne regulirajo. Otrok naključja pomeni zanje obenem otrok sreče. Nosečnost pri njih ni sramota, tudi nezakonska ne. Umetni splav je zanje javen dogodek in pravijo, da so Ciganki vzeli otroka. Splav ima med Cigankami trpek prizvok socialne krivice.

Ker je nataliteta visoka, so Cigani zasedli več krajev v Prekmurju. Ob naselitvi jih je bilo malo, poročali so se v sorodstvo in nastajali so konsangvini zakoni. Posledice takih zakonov so nosili in prenašali otroci na kasnejši rod. Ena od posledic sorodstvenih zakonov so malformacije, ki so jih ugotovili predvsem na skeletu. Znano je, da pri krvno sorodstvenih zakonih pojavlja toliko več bolezni in razvojnih napak, ki so recesivno dedna, kolikor bolj razširjeno in tesnejše je krvno sorodstvo med zakonci ali partnerji.

Prekmurski Cigani v bližnji okolici Murske Sobote se razlikujejo od drugih Ciganov po nizki frekvenci krvne skupine B, ki je celo nižja kot pri Slovencih, medtem, ko je visoka frekvenca »B«, ravno značilna za Cigane, ki so jih do sedaj testirali drugod. To si moramo razlagati le na ta način, da se je v okolici Murske Sobote naselila skupina nekaj družin, pri katerih je bil »B« aglutinogen v manjšini in v večini »A«. Teh nekaj družin se je množilo med seboj in tako ohranilo tudi posebno razmerje aglutinogenov, ki so ga prinesli s sabo.

Obiskala sem dve naselji Ciganov. Ena skupina, naprednejša, ki je dalj časa naseljena in druga, ki se je pred kratkim, leta 1936 preselila v drugo vas, ker so jih iz prvotnega domovanja pregnali in jim sežgali hišo. Preveč so kradli. Prišlo jih je devet; oče, mati in sedem otrok. Oba starša po rodovniku izhajata iz okolice. V vasi, kjer so jih prvotno naselili, jih niso hoteli sprejeti. Pribežali so v drugo vas. Njihov prihod je razburil vso okolico. Kam z njimi? Nobena vas jih ni hotela sprejeti. Vaški predstojniki so se posvetovali. Rezultat tega posvetovanja je bil, da so prišli v sosednjo vas in se hoteli naseliti. Vaški župan se je moral vdati. Besen je pograbil steklenico z vinom in jo treščil ob tla: »Nam ste jih poslali na hrbet, ampak naj me vrag vzame, če jih vi ne boste bolj občuti kot mi!«

Tako se je tudi zgodilo. Naselili so jih v gozdu, ob cesti, ki loči obe vasi. V gozdu so delali precejšnjo škodo, še večjo pa na poljih sosednje vasi. Spletli so hišo in jo ometli z blatom. Bili so pod streho. Kmalu jim je bila pretesna in zrasle so nove hiše. Ti Cigani niso samo kradli in prosjačili, tudi delali so. Vezali so metle in pletli košare. Rano zjutraj so jih hčerke in mati po vaseh ponujale. Najpametneje je, če so vaščani od njih kaj kupili, če niso, Ciganke niso odšle, dokler niso kaj dobile.

Ti Cigani so bili več lačni kot siti. Poleti je še kar šlo, pozimi pa je bilo hudo. Mučila sta jih glad in mraz. Večkrat sem videla, ker sem doma iz te vasi, mater v najhujšem mrazu brez čevljev. Noge je imela rdeče, ozeble, zavite v cunje. Očeta Cigana se spominjam, rano ga je pobrala jetika.

Hiše imajo postavljene s čelom proti cesti. Občina Murska Sobota ne dovoljuje gradenj Ciganom brez predhodno odobrenega gradbenega načrta. Vendar je brez take odobritve ena od mater samohranilk to jesen spletla novo hišo. Hiše so res skromne. Tista pod hrastom je tako nizka, da bo vsak čas zlezla v zemljo. Tako majhna okna ima in vsa je zakajena. Neznosen zrak mora biti v njej. Naselje se je, ko sem si ga ogledala, kopalo v jesenskem soncu, v hišah pa je bilo mračno. Kopica otrok se je gnetla med hišami. Dečki so kriče preganjali žogo, deklice so pestovale malčke in se prepirale. Sonce jih je toplo božalo. Zgladilo je njihova uporna čela in v mrkih očeh vžgalo odsev sreče.

Vstopila sem. Otroci so takoj prihiteli v hišo pogledat novega, neznanega gosta. Sti-

skali so se ob materino krilo in me začudeno pogledovali. Vsi se niso upali v hiši, nekateri so se vstopili pred okno in opazovali skozenj, kaj se v hiši dogaja. Otroci so bolj bledični, ukrivljenih nog in imajo velike trebuščke. Mnogo so morali stradati. Z obrazčkov jim odseva nepravilna prehrana in nega. Oblečeni so v nekakšne cunje, katerih barvo težko določiš.

V šestih hišah, ki sem jih obiskala, je živelo šest družin. Dve enostarševski, tri v konkubinatu in ena z zakonskim statusom. Rodilo se jim je trideset otrok. Vsi porodi so bili doma, kjer se počutijo bolj varno. Babico k porodu pokličejo pozno, da prevoz v porodnišnico ni več mogoč. Le en porod se je odvijal v porodnišnici, ker so pač bili že v nosečnosti ugotovljeni dvojčki. Otroci so bili vsi rojeni živi in zdravi. Dva otroka sta v petem letu starosti umrla »zaradi izpuščajev«. Svoje otroke so matere dojile od dveh do petih let. Kravje mleko je predrago in ga niso mogle kupovati. V posvetovalnico so hodile le toliko, da so si pridobile pravico do mleka v prahu, ki ga je razdeljeval Rdeči križ.

Da takšni so naši »črni« Cigani, več lačni kot siti. Moški hodijo občasno delat v Vodno skupnost ali KZ, nekateri pa sezonsko v Avstrijo. Tudi matere, še posebej če so samske, se občasno zaposlujejo v zadrugi ali pa občasno pomagajo kmetom na poljih. V šestih domovih sem naštela 13 ležišč ali postelj, na katerih mora vsako noč prespati 30 otrok in 10 odraslih oseb, pomagajo si tudi s postiljanjem na tleh.

To so bili naši »črni« Cigani. Ko sem odhajala od njih, so me kar obkrožili. »Kako pa ti, si kaj priden, se kaj učiš v šoli?« sem ob odhodu ogovorila malega črnega Cigančka, ki me je samo debelo gledal. »Ne razume vas, slovenski še ne zna.« je odgovorila mama namesto sinčka in ga vzela v naročje.

»Ne razume? Tega nisem vedela, kdaj jih pa naučite slovenski?«

»Malo prej preden gredo v šolo. Deca si vse hitro zapomni.«

»Prej bi jih morali naučiti, da v šoli ne bi zaostajali.«

»Sploh nočejo hoditi v šolo in se učiti!« so tožile matere.

»Moj še nobeden ni prišel dalje kot do tretjega razreda,« je dejala mama.

»Zadnja leta sploh ne gredo več v šolo. V gozdu ostajajo. Morala sem se že zagovarjati zaradi tega. Ne morem pomagati! Sicer se pa nekaj le naučijo. Za silo berejo in tudi podpisati se znajo. Jaz še tega ne znam,« je dejala.

»Kaj pa muzikanta nimate nobenega?«

»Naši moški se z muziko ne ukvarjajo. Niti se ne morejo, ker nimajo inštrumentov,« je odvrnila druga.

»Kar lepo je pri vas,« sem dejala. »Sadja nimate nobenega, a toliko otrok.«

»Boljše, da ga ni. Nikdar ne bi dozorelo. Naši otroci bi že zeleno vse pojedli,« je menila ena od mater.

Nato sem se poslovila.

»Zbogom!« so mi odzdravile v zboru.

Da takšni so naši »črni« Cigani. Nerazgledani, s kopico nagih in bosih otrok. In vendar so srečni in zadovoljni. Rdeči križ jim je postavil vodnjak, tako da jim treba več po vodo k izvirom. Imajo jo kar doma. Stranišč ne poznajo, zato zadostuje bližnja hosta. Če greš po gozdu proti njihovim hišam, moraš prav paziti, kam stopiš. Sicer te pa že od daleč vonj opozori, da moraš previdno hoditi.

Ravnatelj osemletke meni, da je vzrok za neuspeh ciganskih otrok v šoli prevelika utrujenost. Pri telovadbi se Cigančki zelo hitro utrudijo. Cigani tudi nimajo šolskih potrebščin. Matere so nezainteresirane za uspeh svojih otrok v šoli in jim ne kupujejo šolskih potrebščin. V šoli dobivajo Cigančki šolsko malico, vendar ta ne zadostuje, ker je njihova prehrana doma zelo skromna. Pretežno se preživljajo s krompirjem, kruhom in kakšnimi močnatimi jedmi. Tu in tam si še privoščijo kakšno drobovino, ki jo dobivajo od kmetov. Mesa in mlečnih izdelkov ne poznajo. Če kje pogine kakšna živina, si privoščijo pojedino. Elektrike nimajo, imajo pa radijski tranzistor, ki si ga mladi med seboj posojajo. Njihova revščina je preveč boleča, da bi jo lahko razkazovali kot znamenitost. Ni pa danes več nujna. To so ugotovili tudi Cigani sami, ki v delu iščejo lepše življenje. Žal »črni« Cigani ne. Ti delajo le toliko, da se obranijo lakote. Razlika med delovnimi in Cigani, ki se delu izogibajo, je očitna.

Povsem drugačni so Cigani, ki žive ob glavni cesti in so že dolgo tu naseljeni. Njihove hiše so zbite iz zemlje, pokrite z opeko, imajo pa tudi večja okna. Ti Cigani imajo nekaj njiv in

vrtove. Elektrika je napeljana v vsako hišo. Imajo vodnjak in skupno stranišče, ki jim ga je postavil Rdeči križ. Ob otvoritvi vodnjaka so celo priredili zabavo s ciganske muziko, katere se je udeležilo veliko ljudi.

Če koga pot zanese tod mimo, ne more ugotoviti, da tod žive Cigani, ki si jih ljudje predstavljajo kot posebneže. To so naši naprednejši Cigani. Obiskala sem pet družin. Vsi pari živijo v zakonski skupnosti. Rodilo se jim je 29 otrok. Porodi so bili doma, le en porod se je odvijal v porodnišnici, ker je bila ugotovljena prečna lega. Zaradi krčev telesa je en otrok umrl po porodu. Domovi so tu lepo urejeni, tudi ležišč imajo več. Otroci so že starejši in jih je nekaj od doma. Zaposleni so kot delavci v Ljubljani ali v Avstriji. Možje so vsi zaposleni, štirje delajo sezonsko v Avstriji, eden pa v Kmetijski zadrugi. Tožili so mi tudi o bolezenskih težavah, za katere sem spraševala. Navajali so sklepni revmatizem, srčno vodenico, želodčne težave in žolčne kamne.

To so naši »naprednejši« Cigani. So vsakdanji ljudje, ki jih tarejo enake skrbi kot nas in ki se veselijo podobnih stvari kot mi. Lenoba, neznanje, nepismenost, o čemer sem že pisala, pa svobodna ljubezen in morda samovoljno prisvajanje tuje lasti ter jezik, to so stvari, ki Cigane nekoliko ločijo od nas. Toda, če bi živeli Cigani v enakih razmerah kot večina ljudi pri nas, če bi bili enako vzgajani kot mi, ne bi bili drugačni od nas. Ljudomrzni, včasih celo hudobni so zato, ker smo jih take naredili. V bistvu smo vsi enaki. Poglejmo v dušo zakrknjenega, na videz zlobnega Cigana, dotaknimo se ga nežno in videli bomo – človeka.

Obiskala sem 11 reprodukcijskih zvez. Med temi 11 zvezami je šest veljavno sklenjenih zakonov, tri prileţništva in dve nezakonski zvezi. Zveze so dale vsega 73 nosečnosti s petimi spontanimi splavi in šestimi komisijskimi splavi. Kmalu po rojstvu je umrl en otrok, kasneje sta umrla dva otroka. Preživelih otrok je 59. Povprečna starost pri prvem porodu je 21 let. Na eno posteljo prideta 2,1 družinskega člana.

Za vzrok spontanih splavov so navedle Ciganke revmatizem in živčnost ter tudi slabo prehrano. Vzrok za izvršitev dovoljenega splava so navedle predvsem revščino in veliko število otrok. Mlajše žene se zavzemajo že za kontracepcijo. Kmalu po rojstvu je umrl samo en otrok in kasneje dva otroka. Kot vzrok smrti so navedle krče in ošpice. Podatke o smrtnosti Ciganov je težko dobiti, posebno od »črnih« Cigank, ker ne marajo o tem govoriti. Število umrlih po rojstvu je majhno in številke morda niso točne. Smrti se Cigani zelo bojijo, zato raje ne govorijo o njej. Smrt vsakega Cigana boleče odjekne v vsej ciganski srenji. Otroka pokopljejo z neigrano bolečino; vse spremstvo joka. Ciganke, kot sem že navedla, rodijo najraje doma ob pomoči babice. Babico izredno spoštujejo in ona lahko ob vsakem času pride v njihovo hišo. Njenega obiska se razveselijo. Zelo jo cenijo in tudi ubogajo, zato bi babica pri njih lahko mnogo storila; lahko bi jih vzgajala in prosvetljevala, jih naučila higiene in zdravega življenja. Navajala bi jih na občasne ginekološke in splošne preglede. Posvetiti bi se jim morala predvsem v nosečnosti. Prepričana sem, da bi lahko veliko dosegla.

Tudi družba bi se morala bolj posvetiti Ciganom in jim pomagati, da bi se ustrezno zaposlili. Posebno pozorni bi morali biti do mlade generacije. Otrokom bi morali več nuditi, kot so njihovim staršem. Tudi prosvetni delavci bi se morali bolj posvetiti ciganskim otrokom. Ne bi smeli kar tako reči: »Saj je Cigan, iz njega tako nikoli nič ne bo.« Ravno od mlade generacije lahko pričakujemo sprememb in uspehov. Ne bi smeli dovoliti, da so ciganski otroci prepuščeni samim sebi. Če se starši malo zanimajo za njihov šolski uspeh, pa ne bi smela družba dovoliti, da končajo šolanje že v tretjem razredu osnovne šole. Vsak ciganski otrok bi moral končati osemletko in se izučiti kakšnega poklica. Od tega bi imela veliko korist vsa naša družba. Poklicno izobraženi Cigani bi ne tavali več po svetu, zaživeli z nami enako življenje.

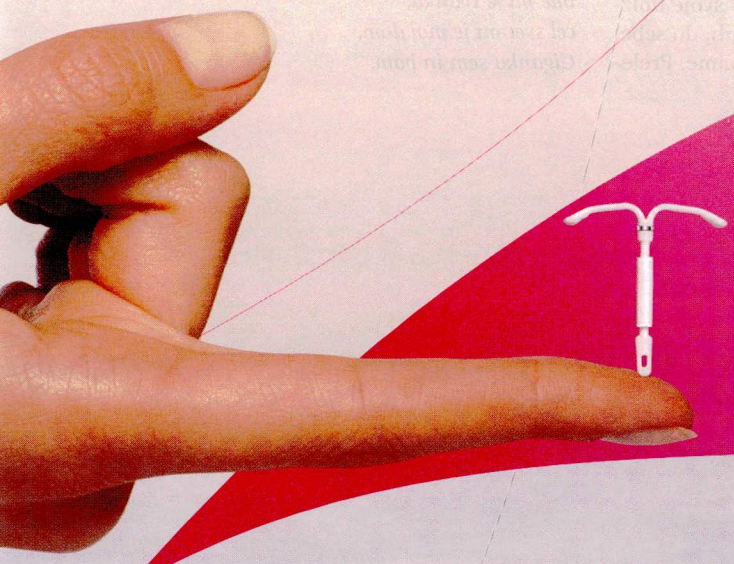
Zbrala sem nekaj podatkov, oziroma šolski uspeh od naših ciganskih otrok. Če jih pogledamo, vidimo, da so porazni. Med 25 ciganskimi otroki ni nobeden dokončal osemletke. V sedmem razredu osnovne šole sta zaključila šolanje dva, pet razredov osnovne šole je končalo sedem otrok, štiri razrede osnovne šole dva otroka, tri razrede osnovne šole je končalo deset otrok, v drugem razredu je zaključil šolanje en otrok in v prvem razredu osnovne šole trije ciganski otroci. Naj-

več ciganskih otrok torej dokonča le tri razrede osnovne šole.

Tako, zdaj malo bolje vem, od kod si prišla in kako živiš, ti mali lepi cvetek. Želim ti, lepa, otožna Ciganka, da boš svobodno in ponosno šla po veliki cesti življenja. Želim, da bi se izučila, napredovala in kot človek z vsemi pravicami, izpolnjevala tudi vse svoje dolžnosti do naše skupnosti, do svojih, do sebe. Želim, da bi ne prosila več vbogajme. Prelepa, premočna, čeprav otožna si mala Jožica, da ne bi bilo tako!

In takrat bo zamrla tudi pesmica, ki nam krči srce in nam navre solz v oči:

Uboga sem Ciganka,
ime mi je Ivanka,
cel svet mi je moj dom,
Ciganka sem in bom.



Jaydess® NOVO

Sodobna kontracepcija za največ tri leta

- klinično preskušena pri ženskah, ki so ali še niso rodile[1, 2]
- visoka učinkovitost ob nizkem odmerku hormona[1, 2]
- brez dnevne, tedenske ali mesečne rutine[1]
- najmanjši intrauterini sistem – lažja vstavitev[2]
- hitra povrnitev plodnosti po odstranitvi[1]

Literatura: 1. Jaydess Povzetek glavnih značilnosti zdravila 2. Gemzell-Danielsson et al. Fertility and Sterility 2012; Vol 97 (3): 616-622

jaydess®

L.SI.04.2013.0239

Jaydess® Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

IME ZDRAVILA: Jaydess 13,5 mg intrauterini dostavni sistem

KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA: Intrauterini dostavni sistem vsebuje 13,5 mg levonorgestrela. Pomožne snovi: polidimetilsiloksanski elastomer, brezvodni koloidni silicijev dioksid, polietilen, barijev sulfat, črn železov oksid (E172), srebro

FARMACEVTSKA OBLIKA: intrauterini dostavni sistem (IUS). Velikost zdravila Jaydess: 28 mm x 30 mm x 1,55 mm.

TERAPEVTSKE INDIKACIJE: Kontracepcija za obdobje do treh let.

ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE: **Odmerjanje:** Zdravilo Jaydess se vstavi v maternično votlino in učinkuje do tri leta. **Vstavitev in odstranitev/zamenjava:** Priporočljivo je, da zdravilo Jaydess vstavljajo le zdravniki/zdravstveno osebje, ki imajo izkušnje z vstavljanjem IUS in/ali so bili usposobljeni za vstavljanje zdravila Jaydess. Zdravilo Jaydess se vstavi v maternično votlino v sedmih dneh po začetku menstruacije. Zdravilo Jaydess se lahko zamenja z novim sistemom kadar koli med ciklusom. Zdravilo Jaydess se lahko vstavi tudi takoj po splavu v prvem trimesečju nosečnosti. Po porodu je treba z vstavitvijo počakati, dokler se maternica ne zmanjša na normalno velikost, vendar se zdravila ne sme vstaviti prej kot šest tednov po porodu. Če je zmanjševanje maternice zelo upočasnjeno, se lahko počaka do 12 tednov po porodu. Če pride med vstavitvijo do težav in/ali se med vstavitvijo ali po njej pojavijo hude bolečine ali krvavitev, je treba takoj opraviti klinični pregled ter pregled z ultrazvokom in na ta način izključiti perforacijo. Zdravilo Jaydess se od drugih IUS razlikuje po tem, da je na ultrazvoku viden srebrn obroček. Ker T-nosilec zdravila Jaydess vsebuje barijev sulfat, je viden na rentgenskih slikah. Sistem je treba odstraniti najpozneje do konca tretjega leta. Če želi ženska še naprej uporabljati isto metodo, se lahko takoj po odstranitvi prvotnega sistema vstavi nov sistem. **Starejše bolnice:** Zdravila Jaydess niso preučevali pri ženskah, starejših od 65 let. Uporaba zdravila Jaydess ni indicirana pri ženskah v obdobju po menopavzi. **Bolnice z jetrno okvaro:** Zdravila Jaydess niso preučevali pri ženskah z jetrno okvaro. Zdravilo Jaydess je kontraindicirano pri ženskah z akutno jetrno boleznijo ali jetrnim tumorjem. **Bolnice z ledvično okvaro:** Zdravila Jaydess niso preučevali pri ženskah z ledvično okvaro. **Pediatrična populacija:** Varnosti in učinkovitosti zdravila Jaydess pri ženskah, mlajših od 18 let, niso preučevali. Uporaba tega zdravila pred prvo mesečno krvavitvijo ni indicirana. **Način uporabe:** Vstavi zdravnik z uporabo aseptične tehnike.

KONTRAINDIKACIJE: nosečnost; akutna ali ponavljajoča medenična vnetna bolezen ali stanja, povezana s povečanim tveganjem za medenično okužbo; akutni cervicitis ali vaginitis; poporodni endometritis ali okužbe po splavu v zadnjih treh mesecih; cervikalna intraepitelijska neoplazija, dokler se ne pozdravi; malignomi maternice ali materničnega vratu; na progestogen občutljivi tumorji, npr. rak dojke; nenormalne krvavitve iz nožnice neznanega vzroka; prirojene ali pridobljene nepravilnosti v maternici, vključno z materničnimi miomi, ki bi oviral vstavitev in/ali zadrževanje intrauterinega sistema (t.j., če deformirajo materično votlino); akutna jetrna bolezen ali jetrni tumor; preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov.

POSEBNA OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI: Zdravilo Jaydess je treba uporabljati previdno in po nasvetu specialista oz. je treba razmisliti o odstranitvi sistema, če obstaja ali se prvič pojavi katero od naslednjih stanj: migrena, migrena z žariščnimi nevrološkimi znaki, kot so nesimetrična izguba vida ali drugi simptomi prehodne možganske ishemije; izredno hud glavobol; zlatenica; izrazito zvišanje krvnega tlaka; huda arterijska bolezen, kot sta možganska kap ali srčni infarkt. Nizkoodmerni levonorgestrel lahko vpliva na toleranco za glukozo, zato je treba pri ženskah, ki imajo sladkorno bolezen in uporabljajo zdravilo Jaydess, spremljati koncentracije glukoze v krvi. Pri ženskah s sladkorno boleznijo, ki uporabljajo IUS z levonorgestrelom, režima zdravljenja praviloma ni treba spremeniti. **Zdravniški pregled/posvet:** Pred vstavitvijo je treba žensko seznaniti s koristmi in tveganji povezanimi z uporabo zdravila Jaydess, vključno s tveganjem za ektopično nosečnost (glejte spodaj). Opraviti je treba klinični pregled, vključno z ginekološkim pregledom, pregledom dojk in z brisom materničnega vratu. Izključiti je treba nosečnost in spolno prenosljive bolezni. Genitalne okužbe je treba pred vstavitvijo pozdraviti. Določiti je treba položaj maternice in velikost maternične votline. Pomembno je, da je zdravilo Jaydess vstavljeno v fundus maternice, kar zagotavlja najboljšo učinkovitost in zmanjša tveganje za njegov iztis. Pri vstavljanju je treba natančno upoštevati navodila za vstavljanje. Zdravilo Jaydess ni primerno za postkoitalno kontracepcijo. Primernost uporabe zdravila Jaydess za zdravljenje močnih menstrualnih krvavitev ali preprečevanje endometrijske hiperplazije med estrogenskim nadomestnim zdravljenjem ni dokazana. Uporaba zdravila Jaydess v teh primerih ni priporočljiva. **Zunajmaternična nosečnost:** V kliničnih preskušanjih z zdravilom Jaydess je bila splošna incidenca zunajmaternične nosečnosti približno 0,1 na 100 žensk-let. Približno polovica nosečnosti, do katerih pride med uporabo zdravila Jaydess, je zunajmaternični. **Uporaba pri ženskah, ki še niso nikoli rodile:** Zdravilo Jaydess ni kontraceptiv prvega izbora pri ženskah, ki še niso nikoli rodile, saj so klinične izkušnje pri njih maloštevilne. **Vplivi na vzorec menstrualne krvavitve:** Vplivi na vzorec menstrualne krvavitve so pričakovani pri večini uporabnic zdravila Jaydess. Ta odstopanja so posledica neposrednega delovanja levonorgestrela na endometrij in niso odvisna od delovanja jajčnikov. **Okužbe v mali medenici:** Čeprav sta zdravilo Jaydess in inserter sterilna, lahko zaradi bakterijske kontaminacije med vstavitvijo postaneta sredstvi za prenos mikroorganizmov v zgornja rodila. O okužbah v mali medenici so poročali med uporabo katerih koli IUS ali materničnih vložkov (IUD – intrauterine device). **Iztis:** V kliničnih preskušanjih z zdravilom Jaydess je bila incidenca iztisa nizka in v istem obsegu, kot so poročali za druge maternične vložke ali IUS. Simptoma delnega ali popolnega iztisa zdravila Jaydess sta lahko krvavitev ali bolečina. Vendar pa lahko pride do delnega ali popolnega iztisa, ne da bi ženska to opazila, kar povzroči zmanjšanje ali izgubo kontracepcijske zaščite. Ker zdravilo Jaydess sčasoma navadno zmanjša obilnost menstrualne krvavitve, lahko pogostejše krvavitve kažejo na iztis. Delno iztisnjeno zdravilo Jaydess je treba odstraniti. Če je bila nosečnost izključena, se lahko hkrati vstavi nov sistem. Žensko je treba poučiti, kako naj preverja prisotnost izvlečnih niti zdravila Jaydess. Če jih ne more otipati, se mora posvetovati s svojim zdravnikom. **Perforacija:** Intrauterino kontracepcijsko sredstvo lahko perforira ali penetrira v maternično telo ali maternični vrat, vendar se to zgodi redko, najpogosteje med vstavljanjem. S tem se lahko zmanjša učinkovitost zdravila Jaydess. Če so pri vstavitvi težave in/ali se med ali po vstavitvi pojavijo hude bolečine ali krvavitev, je treba takoj opraviti klinični pregled ter pregled z ultrazvokom in na ta način izključiti perforacijo. V takem primeru je treba sistem odstraniti. Tveganje za perforacije je lahko večje, če je sistem vstavljen kmalu po porodu, pri doječih ženskah in ženskah s fiksirano retrovertirano maternico. **Izginotje niti:** Če na kontrolnih pregledih ob materničnem vratu ni videti niti za odstranitev, je treba izključiti neopažen iztis IUS in nosečnost. **Ovarijske ciste/povečani ovarijski folikli:** Ker zdravilo Jaydess deluje kontraceptivno predvsem lokalno znotraj maternice, pri ženskah v rodni dobi ponavadi ni sprememb v delovanju jajčnikov, vključno z rednim razvojem folikljev, sproščanjem jajčnih celic in atrezijo folikljev. **Plodnost/nosečnost/dojenje:** Uporaba intrauterinega dostavnega sistema, ki sprošča levonorgestrel, ne vpliva na kasnejšo plodnost. Po odstranitvi intrauterinega dostavnega sistema se plodnost pri ženskah povrne na normalo. Vstavitev zdravila Jaydess pri nosečnicah je kontraindicirana. Zaradi znotrajmaternične uporabe in lokalne izpostavljenosti levonorgestrelu je treba upoštevati možnost pojava virilizacije pri ženskem fetusu. Zaradi visoke kontracepcijske učinkovitosti, je kliničnih izkušenj o poteku/izidu nosečnosti pri uporabi zdravila Jaydess malo. Na splošno kaže, da uporaba katere koli metode, ki vsebuje samo progestogen, od šestega tedna po porodu ne škoduje rasti ali razvoju otroka. Intrauterini dostavni sistem, ki sprošča levonorgestrel, ne vpliva na količino ali kakovost materinega mleka. Pri doječih materah v materino mleko prehajajo majhne količine progestogena (približno 0,1 % odmerka levonorgestrela).

MEDSEBOJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ: Interakcije se lahko pojavijo z zdravili, ki inducirajo jetrne mikrosomalne encime, predvsem encimski sistem citokrom P450, in lahko zato povečajo presnovo levonorgestrela, kar poveča očistek spolnih hormonov (npr. fenitoin, barbiturati, primidon, karbamazepin, rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz, bosentan in morda tudi okskarbazepin, topiramat, felbamat, grizeofulvin in zdravila, ki vsebujejo šentjanževko). Po drugi strani pa lahko učinkovine, za katere je znano da zavirajo encime, ki presnavljajo zdravilo (npr. itrakonazol, ketokonazol), povečajo serumske koncentracije levonorgestrela. Vpliv teh zdravil na učinkovitost zdravila Jaydess ni znan, vendar pa glede na lokalni mehanizem delovanja verjetno nima večjega pomena. **Magnetnoresonančno slikanje (MRI - magnetic resonance imaging:** Predklinično testiranje je pokazalo, da se pri bolnici, ki ima vstavljeno zdravilo Jaydess, lahko varno opravi MRI pod naslednjimi pogoji: statično magnetno polje 3 Tesla ali manj, največje prostorsko gradientno magnetno polje 720 Gauss/cm ali manj. Pod temi pogoji je pri 15-minutnem MRI temperatura na mestu zdravila Jaydess porasla za največ 1,8 °C. Obstaja možnost pojava slikovnih artefaktov, še posebej če se magnetnoresonančno slika področja, kjer je zdravilo Jaydess, ali v relativni bližini le tega.

NEŽELENI UČINKI: Pri večini žensk se po vstavitvi zdravila Jaydess pojavijo spremembe v vzorcu menstrualne krvavitve. Sčasoma se pogostnost amenoreje in nerednih krvavitev poveča, zmanjša pa se pogostnost podaljšanih in pogostih krvavitev. **Zelo pogosti:** glavobol; bolečina v trebuha/mali medenici; akne/seboreja; spremembe krvavitev, vključno s povečanjem in zmanjšanjem menstrualnih krvavitev, krvavkastim izcedkom, nerednimi krvavitvami in amenorejo, ovarijska cista*, vulvovaginitis. **Pogosti:** depresivno razpoloženje/depresija; migrena; navzea; alopecija; okužba zgornjih rodil, dismenoreja, bolečina/neprijeten občutek v dojkah, iztis zdravila (popoln ali delen), genitalni izcedek. **Občasni:** hirzutizem. **Redki:** perforacija maternice.

IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM: Bayer d.o.o., Bravničarjeva ulica 13, 1000 Ljubljana

DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA: 21.03.2012

Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

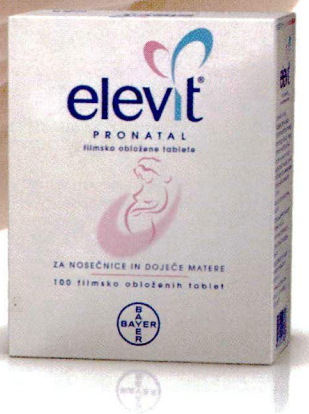
L.SI.04.2013.0259

elevit®

EDINI KLINIČNO DOKAZANO POMAGA PRI RAZVOJU ZDRAVEGA OTROKA.



Elevit®
je multivitaminski in mineralni pripravek, posebej prilagojen za potrebe matere in otroka pred in med nosečnostjo ter v obdobju dojenja.



- **Elevit® dokazano zmanjšuje tveganje za okvare nevralne cevi za približno 92 %[1]**
- **Elevit® dokazano zmanjšuje pojavnost drugih resnih prirojenih nepravilnosti za 46 %[2]**
- **Elevit® dokazano zmanjšuje pojavnost slabosti, bruhanja in omotičnosti v zgodnji nosečnosti za 55 %[3]**
- **Elevit® nosečnice dobro prenašajo in je dokazano varen**

Reference: 1. Czeizel AE. Primary prevention of neural-tube defects and some other major congenital abnormalities. Paediatric Drugs 2000;2(6):437– 449. **2.** Czeizel AE. Periconceptional folic acid containing multivitamin supplementation. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1998;78;151–161. **3.** Czeizel AE, Dudas I, Fritz G, et al. The efect of periconceptional multivitamin-mineral supplementation on vertigo, nausea and vomiting in the first trimester of pregnancy. Arch Gynecol Obstet 2;251;181–185.

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

Indikacije: Preprečevanje ali izboljšanje motenj zaradi porušenega ravnotežja ali pomanjkanja vitaminov ali mineralov med nosečnostjo in dojenjem. **Odmerjanje in način uporabe:** Ženska naj enkrat na dan zaužije celo tableto s kozarcem vode (0,25 l), najbolje med jedjo. V primeru jutranje slabosti priporočamo, da se tableto zaužije opoldne ali zvečer. Priporočljivo je, da ženska jemlje tablete Elevit Pronatal en mesec, preden zanosi (oziroma če namerava zanositi), med nosečnostjo in dojenjem. **Kontraindikacije:** preobčutljivost na zdravilne učinkovine ali katero koli pomožno snov, obstoječa hipervitaminoza A ali D, sočasno zdravljenje z vitaminom A ali s sintetičnimi izomeri izotretinoinom in etretinatom; beta karoten se smatra kot vir dodajanja vitamina A, hude motnje pri delovanju ledvic, kopičenje železa, hiperkalciemija, huda hiperkalciurija, motnje v metabolizmu železa in/ali bakra, hiperfosfatemija, hipermagneziemija, nefrolitiaza, urolitiaza. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Priporočenega odmerka se ne sme preseči. Zelo veliki odmerki nekaterih pomožnih snovi, zlasti vitamina A, vitamina D, železa in bakra, so lahko zdravju škodljivi. Bolniki, ki prejemajo druge posamične vitamine ali multivitaminske preparate, katera koli druga zdravila ali tisti, ki so v zdravniški oskrbi, se morajo pred jemanjem tega zdravila posvetovati z zdravnikom ali farmacevtom. To zdravilo je potrebno jemati previdno s katerimi koli drugimi produkti, vključno s prehranskimi dodatki in/ali obogateno hrano/pijačo, ki vključuje vitamin A, sintetične izomere izotretinoin in etretinat ali beta-karoten, saj so večji odmerki omenjenih snovi škodljivi zarodku in lahko povzročijo hipervitaminozo A. To zdravilo je potrebno jemati previdno s katerimi koli drugimi produkti, vključno s prehranskimi dodatki in/ali obogateno hrano/pijačo, ki vključuje vitamin D, saj lahko večji dnevni odmerki povzročijo hipervitaminozo D. Veliki odmerki železa so lahko škodljivi. Folna kislina, vitamin B_{12} in železo lahko prikrijejo določene oblike anemije. To zdravilo ne vsebuje joda. Zagotoviti je treba ustrezen dodatek joda. Zdravilo vsebuje kot pomožni snovi laktozo (45,78 mg/tableto) in manitol (58,90 mg / tableto). Bolniki z redkimi dednimi težavami kot so intoleranca za galaktozo, Lappovo pomanjkanje laktoze ali z glukoza-galaktozna malabsorpcija tega zdravila ne smejo jemati. Manitol lahko učinkuje kot blago odvajalo. To zdravilo vsebuje sojino olje. Bolniki, ki so alergični na arašide ali sojo, ne smejo uporabljati tega zdravila. **Interakcije:** Zaradi sočasnega jemanja antacidov in peroralnih pripravkov, ki vsebujejo železo, se lahko zmanjša absorpcija železa. Od zaužitja antacidov do zaužitja pripravkov, ki vsebujejo železo, morajo miniti tri ure. Zaužiti pripravki, ki vsebujejo železo, zavirajo absorpcijo tetraciklinov iz prebavil (in obratno), kar povzroči, da se koncentracije antibiotika in železa v serumu zmanjšajo. Če mora bolnica jemati obe zdravili, naj tetraciklin vzame dve uri pred zaužitjem pripravka, ki vsebuje železo, ali dve uri po njem. Interakcije so se pojavile z naslednjimi zdravili: levodopo, bifosfonati, fluorokinoloni, penicilaminom, tiroksinom, digitalisom in tiazidnimi diuretiki. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Uporaba zdravila Elevit Pronatal je indicirana med nosečnostjo in dojenjem, vendar pa se priporočenega odmerka ne sme preseči. Kot pri vseh zdravilih se prosimo posvetujte s svojim zdravnikom. **Neželeni učinki:** Občasno se lahko pojavijo prebavne motnje (npr. nelagodje v trebuhu, zaprtje, flatulenca, bruhanje, driska in slabost), zaradi katerih pa zdravljenja običajno ni treba prekiniti. Če se pojavi alergijska reakcija, je treba z zdravljenjem prenehati in se posvetovati z zdravstvenim osebjem. Zelo redko se lahko pojavijo preobčutljivostnih reakcij, npr. eksantema, astme, angioedema in urtikarije. **Način in režim izdaje:** Izdaja zdravila je brez recepta v lekarnah in specializiranih prodajalnah. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Bayer d. o. o., Bravničarjeva 13, 1000 Ljubljana. **Datum zadnje revizije besedila**: 10. 10. 2012 **Datum priprave informacije:** april 2013

SI.BCC.04.2013.016

BAYER **150 Years Science For A Better Life**

Vita AS Royal

Popolno osebno zavarovanje

Zavarovanje **VITA AS ROYAL** je prvo **celovito osebno zavarovanje** v Sloveniji, saj povezuje **življenjsko**, **nezgodno** in **zdravstveno** zavarovanje ter zagotavlja popolno zavarovalno zaščito vam in vaši družini.



Prednosti

- ✓ z njim ste življenjsko, nezgodno in zdravstveno zavarovani za celotno aktivno obdobje vse do 65. leta starosti,
- ✓ v največji meri prilagodljivo osebno in družinsko zavarovanje,
- ✓ v zavarovanje lahko vključite tudi svoje otroke,
- ✓ varna in donosna naložba z vključeno garancijo na privarčevana sredstva,
- ✓ zavarovanje sledi vašim finančnim zmožnostim,
- ✓ k življenjskemu zavarovanju lahko priključite:
  - dodatno življenjsko zavarovanje za primer smrti,
  - nezgodno zavarovanje,
  - nezgodno zavarovanje otroka,
  - zdravstveno zavarovanje Zdravje plus,
  - družinsko zdravstveno zavarovanje pri potovanju v tujini z assistenco CORIS - Tujina AS.

www.adriatic-slovenica.si

AdriaticSlovenica AS
NOVE DIMENZIJE VARNOSTI



1–121

Pages

Editorial – Živa Novak Antolič 3

Preterm Birth – Definitions, Epidemiology, Statistics – Nataša Tul, Ivan Verdenik, Irena Štucin Gantar 11

Predicitng Preterm Delivery – Nataša Tul 21

Diagnosing Uterine Anomalies – Helena Ban Frangež, Tomaž Tomaževič 29

Experiencing the Threatened and Actual Preterm Labour and Delivery – Vislava Globevnik Velikonja 35

Vaginal Pessary for Preventing Preterm Birth in Singleton Pregnancies with Higher Risk of Preterm Delivery – Nataša Vrhkar, Mateja Lasič, Nataša Tul 43

Tocolysis – Miha Lučovnik, Mirjam Druškovič, Gorazd Kavšek 45

Progesterone for the Prevention of Preterm Birth – Miha Lučovnik 53

Postpartum Acquired Hemophilia – Samo Zver 61

Late Postpartum Hemorrhage – Gorazd Kavšek 65

Other Challenges for the National Perinatal Information System – Jelka Zupan 67

Changes in Slovenian National Perinatal Information System 2012/2013 – Miha Lučovnik, Tanja Blejec 71

Late Preterm Birth in Slovenia – Janez Babnik, Tanja Premru Sršen 75

Intrauterine Growth Restriction – Outcome Comparison of Late Preterm Birth with Term Birth – Faris Mujezinović 87

Impact of Elective Cesarean Section on Neonatal Respiratory Morbidity between 34 Weeks and 39 Weeks of Gestation in Slovenia – Tanja Premru Sršen, Ivan Verdenik, Janez Babnik 89

Influence of Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation of Elective Caesarean Section between 34th and 39th Week of Pregnancy on Neonatal Respiratory Morbidity – Marijana Vidmar Šimic, Barbara Šajina Stritar, Janez Babnik, Mirjam Druškovič, Tanja Černe, Tanja Premru Sršen 97

A Case of Late-Preterm Birth in a Patient with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Initiative for Improved Pregnancy Management – Ivan Žebeljan 103

Prizewinners by The Association for Perinatal Medicine in 2013 107

Reproductive Problems in Gypsies in Prekmurje – Hedvika Škraban 117

Ljubljana, May 2013