

PRIJEVREMENI POROĐAJ

Gordana GRGIĆ, Gordana BOGDANOVIĆ

Klinika za ginekologiju
i akušerstvo, Univerzitetsko-
kliničkog centra u Tuzli, Tuzla
Bosna i Hercegovina

Porođaj koji uslijedi prije navršenih 37 gestacionih nedjelja je prijevremeni, najčešća je komplikacija druge polovine trudnoće i praćen je visokim rizikom za novorođenče. Nastaje od 7 do 10% svih porođaja i glavni je uzrok morbiditeta i mortaliteta novorođenčadi. Njegova etiologija nepoznata je u 40 do 70% slučajeva. U radu su opisani etiološki faktori, patofiziologija i tretman prijevremenog porođaja te karakteristike novorođenčeta rođenog prijevremeno. Istaknut je značaj rane identifikacije trudnica sa visokim rizikom za nastanak prijevremenog porođaja kao najbolji put za njegovu efektivnu prevenciju.

Ključne riječi: Prijevremeni porođaj ▪ Etiološki faktori ▪ Tretman

Adresa za dopisivanje:
doc. dr. Gordana Grgić,
Klinika za ginekologiju
i akušerstvo, 75000 Tuzla,
Bosna i Hercegovina,
grgic.j@bih.net.ba

Prilmljeno: 05. 11. 2006.
Prihvaćeno: 26. 12. 2006.

Pedijatrija danas 2007;3(1):55-65

Uvod

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije i Američke pedijatrijske akademije, svaki porođaj neovisno o porođajnoj težini, koji uslijedi prije navršenih 37 gestacionih nedjelja jest prijevremeni (1). Danas se granica za prijevremeni porođaj pomiče prema niže i najčešće se kao donja granica uzimaju 24 gestacione nedjelje, a prema novijim podacima kao donja granica uzima se 20. gestaciona nedjelja tako da se u odnosu na gestacionu starost prijevremeni porođaj dijeli na:

- prijevremeni (od 33. do 37. gestaciona nedjelja),
- umjereno prijevremeni porođaj (od 28. do 32. gestaciona nedjelja),
- ekstremno prijevremeni porođaj (od 20. do 27. gestaciona nedjelja) (2).

Ako se isključe kongenitalne anomalije prijevremeni porođaj je uzrok neonatalnog morbiditeta i mortaliteta u 75% slučajeva (3). Incidenca prijevremenog porođaja u mnogim zemljama je od 7 do 10% i ovaj nivo ostaje stabilan u posljednje dvije decenije (4). Prijevremeni porođaj ima tendenciju da se ponovo javi i rizik nastanka oko četiri puta je veći kod žena koje su i prije imale prijevremeni porođaj. Rizici za nastanak prijevremenog porođaja su: multipla trudnoća (dva do pet puta veći rizik), nizak nivo edukacije i nizak socio-ekonomski status, pušenje u trudnoći i infekcije genitourinarnog trakta (5). Najmanje jedna trećina prijevremenih porođaja uzrokovana je subkliničkom ili klinički manifestnom infekcijom gornjeg genitalnog trakta, pa iz toga proizlazi da se prevencija prijevremenog porođaja može poistovjetiti sa prevencijom genitourinarnih i genitalnih infekcija (6). Uzroci nastanka prijevremenog porođaja mogu se podijeliti u pet grupa: 1. infekcija, 2. prerastegnutost maternice, 3. uteroplacentna ishemija, 4. insuficijencija cerviksa i 5. nepoznata ili nedokazana etiologija koja se uzročno vezuje za tzv. idiopatski prijevremeni porođaj, čiji je udio i do 50% u sveukupnom broju. Treba istaknuti da se u novije vrijeme unutar ove posljednje grupe kao uzročni faktori jasno počinju razlikovati alergijske i imunološke reakcije odbacivanja (7).

Etiološki faktori prijevremenog porođaja

Teorijsko poznavanje uzroka prijevremenog porođaja napredovalo je u posljednjih 30 godina, ali je utvrđivanje uzroka u svakom pojedinom slučaju veoma teško, a nekad i nemoguće. Etiologija prijevremenog porođaja je nepoznata u 40 do 70% slučajeva, što se obično označava kao »idiopatski« prijevremeni porođaj. U idiopatskim prijevremenim porođajima nema promjena u produkciji

prostaglandina, te je moguće da je u ovim slučajevima riječ o povećanoj osjetljivosti miometrijuma na postojeće vrijednosti endogenog oksitocina.

Najčešće etiološki faktori za nastanak prijevremenog porođaja su: spontano nastali prijevremeni porođaj nepoznatog uzroka, multipla trudnoća (8), hipertenzivne bolesti majke (esencijalna hipertenzija, hipertenzija uzrokovana trudnoćom-pregnancy induced hypertension, preeklampsija) i bolesti bubrega (9). Prijevremeno prsnuće plodovih ovoja nastaje u oko 30 do 40% svih prijevremenih porođaja i udruženo je sa mnogim rizicima za majku, plod, a kasnije i novorođenče, odgovorno je za trećinu prijevremenih porođaja (10).

Cervikalna inkompetencija, koja se definiše kao bezbolno širenje cervikalnog kanala u drugom trimestru, ustaljen je faktor koji dovodi do pobačaja ili prijevremenog porođaja. Ovaj uzrok nije u potpunosti shvaćen, a može nastati zbog različitih kongenitalnih faktora, psihičkih poremećaja i/ili biohemijskih promjena. Hiperrelaksinemija je endokrini uzrok cervikalne inkompetencije. Uloga relaksina u humanoj trudnoći i porođaju je nejasna, ali njegova aktivacija ima efekte na širenje grlića prije porođaja. Mehanizam cervikalne dilatacije kod žena sa cervikalnom inkompetencijom je nepoznat. Relaksin je peptidni hormon koji se luči u žutom tijelu. Brojne studije pokazuju povezanost između relaksina i prijevremenog porođaja (11).

Uzroke cervikalne insuficijencije možemo podijeliti na nasljedne i stečene. U nasljedne ubrajamo intrauterino izlaganje dietilstilbestrolu te različite malformacije spajanja Müllerovih cijevi, embrionalnih osnova za razvoj jajovoda, maternice i gornje trećine vagine. Od kongenitalnih malformacija sa insuficijencijom cerviksa povezani su uterus bicornis, uterus septus, uterus subseptus i takozvani »T shaped« uterus. Kombinacija cer-

vikalne insuficijencije s ovim malformacijama pojavljuje se u oko jedne trećine slučajeva. Nažalost tu se isprepliću malformacije i cervikalna insuficijencija kao uzročni faktori prijevremenog porođaja ili kasnog spontanog pobačaja tako da se tačna učestalost ne može utvrditi. Od stečenih faktora koji dovode do cervikalne insuficijencije najznačajniji su mehanički koji uključuju tehnički loše izvedene i grube dilatacije kod kiretaža, konizaciju cerviksa te neke opsežne destruktivne metode (laser) te amputaciju cerviksa, a navodi se da i hormonalne promjene u trudnoći djeluju na popuštanje cerviksa, pogotovo visoke razine relaksina koji dovodi do popuštanja i razmekšavanja cerviksa. Precizna i jasna dijagnoza cervikalne insuficijencije teško se postavlja, kako zbog nedefiniranih jasnih kriterija dijagnostike tako i zbog različitih metoda kojima se objektiviziraju anamnestički podaci koji govore u prilog cervikalne insuficijencije. Ukoliko bi postojali tačni i precizni dijagnostički parametri i ukoliko bi se na osnovu njih mogla postaviti izolirana dijagnoza cervikalne insuficijencije vrlo je vjerojatno da bi serklaža bila metoda izbora kojom bi se mogla potencijalno smanjiti učestalost prijevremenog porođaja i kasnog spontanog pobačaja. Slično tome nedefinirano je i pitanje vremenskog intervala postavljanja serklaže. Vrijeme za postavljanje šava je nakon prvog trimestra odnosno nakon 14. nedjelje trudnoće, najkasnije do 24. nedjelje. Šav se skida pred kraj trudnoće, ne kasnije od 37. nedjelje trudnoće. Malformacije ploda nespojive s životom ili mrtav plod apsolutne su kontraindikacije za zahvat. Cervikalni brisevi nam služe za mikrobiološku analizu cervikalne flore, a ciljano tražimo gonokok, hlamidiju, mikoplazmu, ureaplazmu i hemolitički streptokok grupe B. Prisutnost bilo kojeg od ovih mikroorganizama predstavlja kontraindikaciju za zahvat jer postavljanje šava uz cervicitis može biti izravni uzrok ascendentnog širenja infekcije i horioamnionitisa te prijev-

remene rupture plodovih ovoja. Ako je uz insuficijenciju cerviksa prisutna i patološka cervikalna flora postoji 12 % veći apsolutni rizik prijevremenog porođaja nego kod žena bez patološke flore, iako je dokazana cervikalna insuficijencija (12). Nema dokaza da upotreba antibiotika u i oko vremena serklaže smanjuje opasnost od nastanka infekcije, no oni se koriste u većini slučajeva. Sumnja na horioamnionitis apsolutna je kontraindikacija za serklažu. Ako se horioamnionitis razvije nakon postavljanja šava indicirano je skidanje šava i prekid trudnoće (12).

Psihosocijalni stres majke je dodatni rizični faktor za nastanak prijevremenog porođaja. On povećava lučenje epinefrina, norepinefrina i kortizola, koji zatim dovode do aktivacije placentalnog kortikotropin-izlučujućeg hormona, koji je odgovoran za stvaranje biološke kaskade, koja ima za rezultat nastanak prijevremenog porođaja (13).

Infekcija kao etiološki faktor prijevremenog porođaja

Infekcija je predisponirajući faktor za nastanak prijevremenog porođaja (14). Mikroorganizmi mogu u deciduu, horion i amnionsku šupljinu dospjeti na jedan od slijedećih načina: transcervikalnim putem, hematogenim širenjem kroz placentu, jatrogeno npr. prilikom amniocenteze ili drugih invazivnih zahvata ili prodorom iz peritonealne šupljine putem jajovoda. U većini slučajeva infekcija nastaje ascenzijom bakterija iz donjeg genitalnog trakta u matericu, a kao posljedica toga nastaje upalni proces koji dovodi do prijevremenog porođaja (15). Najzastupljeniji mikroorganizmi izolirani iz posteljice i plodovih ovoja u trudnica sa prijevremenim porođajem su: *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli*, beta hemolitički streptokok grupe B, *Peptostreptococcus species* i *Bacteroides species*. Ovi mikroorganizmi često su

prisutni u vaginalnoj sluznici, posebno u uslovima promijenjene vaginalne flore kao što je kod bakterijske vaginoze. Bakterijska vaginoza je alteracija vaginalne mikroflore u kojoj se normalna flora sa predominantnim Laktobacilom zamjenjuje Gardnerellom vaginalis, Mobilincusom speciesom, anaerobima i genitalnim mikoplazmama. Učestalost bakterijske vaginoze u trudnoći je između 10 i 20%. Trudnice sa bakterijskom vaginozom imaju tri puta veće izgleda za nastanak horioamnionitisa i oko četiri puta veće izgleda za endometritis u periodu babinja, nego trudnice sa normalnom vaginalnom florom. Zbog svega navedenog u toku trudnoće potrebno je uvijek liječiti bakterijsku vaginozu.

Klinički izražena intraamnijska infekcija tipična je akutna upalna bolest koju nije teško prepoznati. Karakteriše je: visoka temperatura, tresavica, bolna osjetljivost maternice, prljavo-sukrvav sekret nerijetko neugodnog mirisa i patološki laboratorijski nalazi (leukocitoza iznad 15.000, udio nesegmentiranih leukocita > 15%, C - reaktivni protein je iznad 10 mg/L). Subkliničku intraamnijsku infekciju teže je ili vrlo teško dijagnosticirati. Brzu dijagnozu omogućuje bojenje sedimenta uzorka plodove vode po Grammu, dokazivanje leukocita i određivanje katalaze u plodovoj vodi. Najbolji pokazatelji su interleukini (IL): IL6 i IL1 beta u plodovoj vodi. Uzročnici su različiti: mikoplazme i beta hemolitički streptokok najčešće su izolirane bakterije iz plodove vode kod prijevremenog porođaja i prijevremenog prsnuća plodovih ovoja. Spominje se uzročna veza kolonizacije vrata maternice i prijevremenog porođaja, odnosno prijevremenog prsnuća plodovih ovoja i Chlamidiae trachomatis, Trichomonas vaginalis-a i bakterijske vaginoze. Svaku infekciju ili kolonizaciju vrata maternice, posebno u trudnica s nepovoljnom reprodukcijom anamnezom valja liječiti ciljanim antibiotikom, jer liječenje sigurno smanjuje morbiditet novorođenčadi, iako i

pored liječenja, prijevremene kontrakcije i prijevremeno prsnuće vodenjaka nije uvijek moguće izbjeći (1).

Trichomonas vaginalis je takođe usko povezan sa prijevremenim porođajem, kao i sa prijevremenim prsnućem plodovih ovoja. Naročito je povećan rizik za prijevremeni porođaj i prijevremeno prsnuće plodovih ovoja kod trudnica sa povišenim IgM titrom antitijela na hlamidiju. Smatra se da je dvostruko veća učestalost prijevremenog porođaja u trudnica sa neliječenom asimptomatskom bakteriurijom u poređenju s trudnicama koje su imale sterilnu urinokulturu (16). Koncentracija anafilotoksina C5a u plazmi majke povećana je kod trudnica sa prijevremenim porođajem i intraamnijskom infekcijom, za razliku od njene vrijednosti kod spontanog porođaja na vrijeme i bez prisutne intraamnijske infekcije (17).

Intrauterina infekcija dovodi do aktivacije makrofag-monocitnog sistema i proizvodnje proinflammatoryh citokina kao što su interleukin IL-1, IL-6 i tumorski faktor nekroze- α . Ovi citokini stimuliraju produkciju prostaglandina što dovodi do prijevremenog porođaja (18). Fetalni inflamatorni sindrom je praćen povećanjem nivoa interleukina IL-6 u fetalnoj plazmi i predstavlja riziko faktor za nastanak prijevremenog porođaja, povećava perinatalni morbiditet i oštećenje mnogih fetalnih organa, uključujući fetalni mozak, pluća, bubrege i srce (19).

Prijevremeni porođaj kao zaštitni mehanizam

Sistemske ili lokalne upale, npr. deciduitis ili horioamnionitis, hipoksija i stres, pokreću porođaj citokinima, produktima aktivacije monocitno-makrofagnog sistema. Pri tome dolazi do pojave prijevremenih kontrakcija ili prijevremenog prsnuća plodovih ovoja. Prijevremeni porođaj može se tako tumačiti odbrambenom reakcijom domaćina: majke i

njenog djeteta na infekciju ili bilo koji drugi nepovoljni događaj. Upaljena maternica postaje nepovoljna sredina za dalji boravak ploda pa pokretanje porođaja ima funkciju preživljavanja djeteta. Pitanje je ima li smisla i kada liječiti prijevremeni porođaj i prijevremeno prsnuće plodovih ovoja odnosno produžavati trudnoću. Neka istraživanja pokazala su korist od sprečavanja i suzbijanja intraamnijske infekcije jednim ili kombinacijom antibiotika. Ipak, većina istraživanja uspjela je pokazati samo stanovito produženje trudnoće bez pozitivnog učinka na smanjenje perinatalne smrtnosti, učestalosti prijevremenog poroda ili konatalne infekcije. Jednom pokrenut lanac stvaranja i lučenja citokina vjerojatno je nemoguće zaustaviti danas raspoloživim lijekovima, pa svakako treba spriječiti infekciju potencijalnim patogenima, odnosno identificirati i promijeniti nepovoljni vaginalni milje kod bakterijske vaginoze (1).

Patofiziologija prijevremenog porođaja

Shin smatra da prijevremeni porođaj nastaje kao rezultat četiri patofiziološka mehanizma:

1. aktivacija maternalne ili fetalne hipotalamo-hipofizne osovine,
2. amniohorio-decidualna inflamacija,
3. decidualna hemoragija (uteroplacentne vaskularne lezije) i
4. patološka rastezljivost miometrija (20).

Poznato je da prostaglandini imaju važnu ulogu u mehanizmu porođaja. Prvi korak sinteze prostaglandina od arahidonske kiseline reguliše ciklooksigenaza (21). Ona se sastoji od dva izoenzima: osnovne ciklooksigenaze-1 i inducibilne ciklooksigenaze-2. Smatra se da je u humanoju populaciji ciklooksigenaza-2 važnija u procesu izazivanja porođaja. Nju može aktivirati inflamatorni proces (22). Caroll i sar. 2001. godine (23) ukazali su

da je važan etiološki faktor prijevremenog porođaja smanjena endogena inhibicija aktivnosti kalcijumskih kanala. Oni smatraju sniženje njihove aktivnosti koja normalno postoji tokom trudnoće važnim mehanizmom održavanja uterusa u stanju mirovanja.

Klinička slika prijevremenog porođaja

Prvi simptom prijevremenog porođaja obično je pojava kontrakcija materice koje dovode do skraćenja grlića materice (50% i više) i dilatacije grlića materice (2 cm ili više). Pacijentice sa prijevremenim porođajem mogu imati i po 10 kontrakcija u toku jednog sata. Od simptoma prijevremenog porođaja mogu se još pojaviti: promjene u vaginalnoj sekreciji, pelvični pritisak, grčevi poput onih u toku menstruacije, bolovi u leđima i abdominalni bolovi ili grčevi.

Novorođenče rođeno prije termina

Karakteristike novorođenčeta rođenog prije termina su:

- tjelesna težina najčešće manja od 2500 grama,
- potkožno masno tkivo slabije je izraženo,
- turgor kože je normalan, ali može biti i blagih edema,
- epidermis je normalan,
- boja kože je crvena,
- vernix caseosa je prisutan,
- nokti ne dosežu do vrha jagodice,
- lanugo je pojačan,
- pupilarna membrana je prepoznatljiva,
- ušna hrskavica je nedovoljno razvijena,
- kod djevojčica, velike polne usne ne prekrivaju male, a kod dječaka su testisi zadržani u ingvinalnom kanalu,
- plodova voda je bezbojna ili bistra (24).

Novorođenčad rođena prije termina mogu imati brojne komplikacije kao što su:

respiratorni distres sindrom, intraventrikularna hemoragija, nekrotični enterokolitis, bronhopulmonalna displazija, sepsa, perzistentni duktus arteriozus i retinopatija. Novorođenčad rođena prije 28. gestacione nedjelje imaju veći rizik za nastanak intraventrikularne hemoragije (25). Kod novorođenčadi rođene prije termina može doći do različitih poremećaja koji komplikuju njihov neonatalni razvoj. Što je manji stepen prematuriteta, to neonatalni mortalitet progresivno raste. Pretermimska novorođenčad su nedovršenog rasta i razvoja na svim strukturnim nivoima i ćelijskom i tkivnom pa nije iznenađujući podatak da su 2/3 od ukupnog broja rođenih zahtijevala intenzivnu njegu i/ili terapiju u prvih sedam dana (26).

Tretman prijevremenog porođaja

U gotovo svim terapijskim postupcima nalazimo zaustavljanje prijevremenih kontrakcija kao neizostavni dio. Iako je tokoliza jedan od najčešće propisanih terapijskih postupaka, upravo oko njega postoji najveći broj nesuglasica. Da li ordinirati tokolitike, kada, koje i koliko dugo? Zaustavljanjem kontrakcija prvenstveno produžavamo trudnoću, smanjujemo učestalost prijevremenog porođaja, te svodimo na najmanju moguću mjeru komplikacije vezane uz nedonešenost. S obzirom da je većina najčešće upotrebljanih tokolitika sa vazodilatacijskim učinkom, istovremeno pospješujemo i uteroplacentnu prokrvljenost. Kod planiranja dugotrajne tokolitičke terapije moramo uzeti u obzir i činjenicu da je početak prijevremenog porođaja možda i posljedica nepovoljnih intrauterinih uslova za život fetusa. U tom slučaju tokolitička terapija produžava takvo stanje pa je potencijalno štetna. Tokolitici su se pokazali apsolutno nedjelotvornima u produženju trudnoće kod postojanja intrauterine infekcije, iako neke novije studije ukazuju na opravdanost antibiotske terapije u kombinaciji s tokoliticima

pri prevenciji prijevremenog porođaja i prijevremenog prsnuća vodenjaka. U oko 75% takvih slučajeva tokolizom se mogu zaustaviti kontrakcije i odgoditi porođaj za najviše 48 do 72 sata. U tom se vremenskom roku može provesti kortikosteroidna profilaksa RDS-a, početi antibiotska terapija i omogućiti »transport in utero« u tercijarni centar što će znatno pridonijeti smanjenju perinatalnog mortaliteta i morbiditeta. Izgleda da je to jedini opravdani učinak tokolitičke terapije u najvećem broju provedenih studija.

Prijevremene kontrakcije maternice moguće je zaustaviti slijedećim mehanizmima:

1. Prekidanjem međustanične komunikacije inhibicijom pukotinskih veza - agonisti beta adrenergičkih receptora (ritodrin, fenoterol, terbutalin, salbutamol, izoprotenerol itd.),
2. Prekidanjem stvaranja i oslobađanja tvari koje potiču kontrakcije - inhibitori sinteze prostaglandina i nesteroidni antireumatici,
3. Smanjenjem unutarstanične koncentracije slobodnog iona kalcija - blokatori kalcijevih kanala, magnezijev sulfat ($MgSO_4$),
4. Sprečavanjem vezivanja stimulatora kontrakcija za receptor na stanici miometrija - oksitocinski antagonist – atosiban (27).

Cilj tokolitičke terapije je da zaustavi aktivnost uterusa i omogući produženje trudnoće i intrauterini razvoj ploda, tj. da se poboljša perinatalni ishod, a da se pri tome ne ugrozi majka. Do sada nije nađena terapija koja bi značajno smanjila incidencu prijevremenog porođaja. Postoje medicinski dokazi da pojedini oblici tokolitičke terapije mogu odložiti porođaj za nekoliko dana i time omogućiti puni efekat kortikoterapije i transport majke u tercijarni centar. Tokoliza nakon prijevremenog prsnuća membrana mogla bi biti efikasna u kratkotrajnom produženju trudnoće koja bi omogućila kortikosteroid-

nu profilaksu i djelovanje antibiotika u subkliničkoj decidualnoj infekciji. Nekoliko studija ukazuje na signifikantno kratkotrajno produženje trudnoće u trajanju od 24 do 48 sati nakon prijevremene rupture vodenjaka primjenom intravenozne tokolize (27).

Indikacije za primjenu tokolitičke terapije su:

- Gestaciona starost od 20. do 34. nedjelje (ili do 37. nedjelje, zavisno od dostupnosti i nivoa razvijenosti neonatalne intenzivne njege),
- Cervikalna dilatacija je manja od 4 cm, a skraćenosn grlića je manja od 80%,
- Intaktne plodove membrane, u nekim slučajevima gdje je došlo do prsnuća plodovih ovoja, ako nema znakova infekcije, a uz praćenje stanja majke i ploda može se dati tokolitička terapija od 24 do 48 sati.

Betamimetici se najčešće ordiniraju u tretmanu prijevremenog porođaja. Najčešće korišteni betamimetik je ritodrin. Djeluju na beta receptore i relaksiraju uterus i uterine krvne sudove. Njihova upotreba je ograničena, jer djeluju na kardiorespiratorni sistem. Povećavaju sistolni, a smanjuju dijasistolni krvni pritisak i dovode do tahikardije i fetusa i majke. Tahikardija se liječi beta blokatorima. Teške komplikacije tokolitičke terapije su pulmonalni edem i adultni respiratorni distres sindrom koje se izuzetno rijetko javljaju (28).

Atosiban je analog oksitocina, sa promijenjenim pozicijama 1,2,4 i 8 molekule oksitocina. To je kompetitivni inhibitor koji se vezuje na receptore i u decidui i u miometriju. Studije pokazuju da atosiban inhibira uterine kontrakcije sa minimalnim nus-efektima. Korištenje atosibana u terapiji održavanja poslije akutne tokolitičke terapije dovelo je do produženja intervala do prve rekurentne pojave simptoma prijevremenog porođaja (32,6 u odnosu 27,6 dana kod pla-

ceba). Ova razlika je bila statistički značajna, ali nije rezultirala poboljšanjem kliničkih parametara-neonatalnog ishoda.

Indometacin je nesteroidni antiinflatorni agens koji se koristi u tokolitičke svrhe već više decenija. Ova grupa lijekova blokira ciklooksigenazu (ciklooksigenazu 1 i 2), enzim koji je važan u sintezi prostaglandina. Mnoge studije pokazuju da je indometacin efikasan u odlaganju porođaja za 48 sati i više, ali uočena su i njegova neželjena dejstva: oligohidramnion, konstrikcija duktus arteriosusa, nekrotizirajući enterokolitis, intraventrikularne hemoragije i displazija pluća (29).

Magnezijum-sulfat je antikonvulzivni lijek, ali se koristi i kao tokolitik. Smatra se da je njegova najveća upotrebna vrijednost u kombinaciji sa drugim tokolitičkim agensima, što smanjuje dozu lijekova i rizik od hipermagnezinemije. Prospektivna, randomizirana placebo studija Blackwella i saradnika (30) nije pokazala nikakav efekat magnezijuma na nivo inflamatornih citokina fetusa. Kao tokolitički agensi još se mogu koristiti i blokatori kalcijumskih kanala, kao što je nifedipin, koji se još upotrebljava u terapiji hipertenzije u trudnoći.

Prije davanja bilo kakve tokolitičke terapije treba uvažiti apsolutne kontraindikacije za tokolitičku terapiju: gestacijsku dob veću od 34 nedjelje, uznapredovali prijevremeni porođaj, prisutnu intrauterinu infekciju, obilno krvarenje, krvareću placentu previju ili ablaciju, malformirani fetus, uznapredovalu i akutnu hipoksiju, te preosjetljivost na pojedine tokolitike-naročito betamimetike. Prije davanja tokolitičke terapije mora nam biti jasno da nikad nije potvrđena profilaktička efikasnost tokolitičke terapije. Stoga tokolitike valja propisivati jedino sa jasnom terapijskom svrhom - kod postojećih simptoma prijevremenog porođaja. Efikasnost tokolitičke terapije je to bolja što je gestacijska dob manja. Svrha tokolitičke terapije u najvećem broju slučajeva je odgoditi prijevremeni porođaj toliko

dugo koliko nam je potrebno da ubrzamo maturaciju fetalnih pluća. Pravilno odabrana parenteralna tokolitička terapija osigurat će nam dodatnih 48-72 sata za profilaksu kortikosteroidima u većini slučajeva. S obzirom na nus-pojave i moguće štetne učinke tokolitičku terapiju valja prilagoditi svakom slučaju zasebno, a glavna smjernica biti će nam vrijeme odnosno rok na koji nastojimo odložiti započeti prijevremeni porođaj i zbog čega. Tokolitičku terapiju bi valjalo uvijek započeti parenteralno (intravenozno, rektalno, transdermalno). Kasnije se eventualno nastavlja peroralno tzv. dozom održavanja, iako većina randomiziranih studija ne opravdava peroralnu »long-term« administraciju, što naročito vrijedi za betamimetike. Najučinkovitija tokolitička terapija najčešće je kombinacija dvaju tokolitikata: obično betamimetik kombiniran sa nifedipinom ili indometacinom. Izbor tokolitičkog preparata ovisiti će i o pridruženim rizičnim stanjima u trudnoći: ako je prijevremeni porođaj udružen sa simptomima EPH gestoze magnezijev sulfat će biti terapija izbora. Istovremeno, ako je prijevremeni porođaj udružen sa zastojem rasta i poremećenom uteroplacentnom opskrdom, azotni oksid biti će učinkovit kao tokolitik i kao vazodilatator u čak 30-40% slučajeva. Određena razina motoričke aktivnosti maternice tokom trudnoće fiziološka je pojava i ne zahtijeva tokolitičku terapiju. Ako je aktivnost maternice udružena sa simptomima prijevremenog porođaja i ako je popraćena sa postepenom promjenom nalaza na grlicu materice-tek tada može biti razlog za tokolitičku terapiju. Dehidracija ili prolazni poremećaj u koncentraciji elektrolita (npr. prekomjerno povraćanje u trudnoći) mogu biti uzrok motoričke iritabilnosti maternice. U takvim slučajevima tokolitička terapija nije potrebna, a intravenska rehidracija i nadomjestak elektrolita biti će dovoljni za smirivanje uterine aktivnosti. Ne zaboravimo: prijevremeni porođaj je vrlo često prirodni zaštitni

mehanizam kojim se okončava određeno rizično stanje za fetus. U tom kontekstu tokolitička terapija produžava navedeno rizično stanje i zapravo je kontraindicirana odnosno štetna za plod (27).

Liggins i Howie (3) su pokazali da davanje kortikosteroida majci u periodu od 24. do 32. nedjelje gestacije prije nastupanja prijevremenog porođaja je korisno za plod, jer dolazi do smanjenja učestalosti RDS-a za 65% i smanjenja neonatalnog mortaliteta za 80% (3). Efekti kortikosteroida na sazrijevanje pluća karakterišu se stimulacijom sinteze surfaktanta i njegovog oslobađanja (31). Jedna doza kortikosteroida data majci prije očekivanog prijevremenog porođaja smanjuje incidencu respiratornog distres sindroma, intraventrikularne hemoragije, periventrikularne leukomalacije, kao i neonatalnog mortaliteta (32). Međutim, postoji veći broj eksperimentalnih radova i ispitivanja na životinjama, koji ukazuju da ponovljene doze kortikosteroida mogu dovesti do smanjenja tjelesne mase fetusa, težine fetalnog mozga i još nekih organa, kao i poremećaja neurološkog razvoja (33). Shelton i saradnici (34) u retrospektivnoj studiji nisu uočili razliku u tjelesnoj masi i obimu glavice neonatusa kod jednostrukog i višestrukog davanja kortikosteroida.

U modelu na miševima davanje humanog horionskog gonadotropina (HCG) prevenira produkciju prostaglandina, koji induciraju prijevremeni porođaj. HCG ispoljava svoju aktivnost na miometrijskim receptorima, čiji broj je manji u prijevremenom porođaju, u odnosu na terminski porođaj. Ova opažanja upozoravaju da bi se HCG mogao koristiti kao tokolitički agens. Efekat HCG-a zavisi od doze. Preliminarni rezultati pokazuju da davanje 5000 do 10000 jedinica HCG-a intravenski prevenira prijevremeni porođaj, kod pacijentica kod kojih nije prisutna infekcija. Ovaj tretman je fiziološki i netoksičan (35).

Zaključak

Incidenca prijevremenog porođaja ostaje stabilna i u većini zemalja kreće se od 7 do 10%. Prijevremeni porođaj i dalje predstavlja jedan od najznačajnijih problema u perinatalnoj medicini, prije svega zbog njegovog visokog učesća (oko 75%) u perina-

talnom morbiditetu i mortalitetu. Zato je neophodno blagovremeno uočiti faktore rizika, odrediti u krvi majke markere prijevremenog porođaja i započeti blagovremeni tretman (mirovanje, tokolitička terapija) prije pojave simptomatologije i promjena na grliću materice koje dovode do prijevremenog porođaja.

Literatura

- Škrablin S. Prijevremeni porod-šta je to? U: **Prijevremeni porod; Poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja I kategorije**, Zagreb 2003; 1-17.
- B.C. Departemnt of Vital Statistics. Annual Report. Victoria Author 2000.
- Psomiadis N, Goldkrand J. Efficacy of aggressive tocolysis for preterm labor with advanced cervical dilatation. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2005;18 (1): 47-52.
- Davidson EC, Escobedo MB, Gjerdingen DK, Goddard-Finegold J, Goldenberg LR, Grimes DA, et al. Effect of corticosteroids for fetal maturation of perinatal outcomes, February 28-March 2, 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 246-52.
- Di Renzo GC, Luzietti R, Mignosa MM, Burnelli L, Gerli S, Clerici G. Risk factors and prevention of preterm delivery. *J Perinat Med*. 2003; 31 (Suppl I): 96.
- Steer P. The epidemiology of preterm labor-a global prospective. *J Perinat Med* 2005; 33 (4): 273-6.
- Kos M. Uloga patologa u procjeni prijevremenog rađanja. Zagreb: **Poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja I kategorije**, 2003; 23-34.
- Burke C, Morrison J. Perinatal factors and preterm delivery in an Irish obstetric population. *J Perinat Med*. 2000; 28: 49-53.
- Nuthalapaty FS, Damin KD, Lu G, Ramin S, Nuthalapaty ES, Ramsey PS. The relationship between practice setting and management of preterm premature rupture of membranes. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2005; 18(1):53-7.
- Michaelis AM, Okuducu AF, Sarioglu NME, Deimling A, Dudenhausen JW. The transcription factor Ets-1 is expressed in human amniochorionic membranes and is up-regulated in term and preterm premature rupture of membranes. *J Perinat Med*. 2005;33(4):314-9.
- Lee KY, Jun HA, Kim HB, Kang SW. Interleukin-6 but not relaxin, predicts outcome of rescue cerclage in women with cervical incompetence. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191:784-9.
- Matijević R, Grgić O. Cerclage-da ili ne. U: **Skrablin S. i sur. Prijevremeni porod; Poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja I kategorije**. Zagreb, 2003; 49-59.
- Lu MC, Chen B. Racial and ethnic disparities in preterm birth: The role of stressful life events. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191:691-9.
- Goldenberg RL. The management of preterm labour. *Obstet Gynecol*. 2002; 100:1020-37.
- Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm birth. *N Engl J Med*. 2000;342:1500-7.
- Zlopaša G. Infekcija i prijevremeni porod. U: **Skrablin S. i sur. Prijevremeni porod; Poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja I kategorije**. Zagreb, 2003; 21-29.
- Soto E, Romero R, Richani K, Espinoza J, Nien JK, Chaiworapogonsa T, et al. Anaphylatoxin in preterm and term labor. *J Perinat Med*. 2005;33:306-13.
- Matsuda Y. Cytokines and preterm delivery. *J Perinat Med*. 2003; 31 (Suppl I): 100-1.
- Yonn BH. Fetal inflammatory response in preterm gestation: mechanism, consequences and prevention. *J Perinat Med*. 2003; 31 (Suppl I):102-13.

20. Shin J. A genetic predisposition to preterm delivery. *J Perinat Med.* 2003;31 (Suppl I):102.
21. Challis JRG, Matthews SG, Gibb W, Lye SJ. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. *Endocr Rev.* 2000;21:514-50.
22. Slater DM, Denners WJ, Compa JS, Poston L, Bennet PR. Expression of cyclooxygenase types-1 and types-2 in human myometrium through pregnancy. *Mol Hum Reprod.* 1999;5:880-4.
23. Carrol EM, Gianopoulos JG, Collins PL. Abnormality of calcium channel inhibitor released from fetal membranes in preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:356-62.
24. Antonović O, Gazikalović B. Novorođenče. U: Davidović M i Garić B. ur. *Opstetricija.* Beograd: Novinsko-izdavačka ustanova; 1996. str. 1105-1149.
25. Gleißner M, Jorch G, Avenarius S. Risk factors for intraventricular hemorrhage in a birth cohort of 3721 premature infants. *J Perinat Med.* 2000;28:104-10.
26. Skokić F, Balić B. Incidenca i struktura ranog neonatalnog morbiditeta. *Acta Medica Saliniana.* 1994;23(1-2):39-42.
27. Kos M. Tokoliza-kada, koja i koliko dugo? U: Skrablin S. i sur. **Prijevremeni porod; Poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja I kategorije.** Zagreb, 2003;35-48.
28. Hearne AE, Nagey DA. Therapeutic agents in preterm labor: tocolytic agents. *Clin Obstet Gynecol.* 2000;43 (4):787-801.
29. Valenzuela GJ, Sanches-Ramos L, Romero R, Silver HM, Kolzun WD, Millar L, et al. Maintenance treatment of preterm labor with oxytocin antagonist atosiban. The atosiban PLT-098 Study Group. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182 (5):1184-90.
30. Blackwell SC, Hallak M, Hassan SS, Berry SM, Russell E, Sorokin Y. The effects of intrapartum magnesium sulfate therapy on fetal serum interleukin-1 beta, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha at delivery: a randomized placebo-controlled trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184 (7):1320-23.
31. Atkinson WM, Goldenberg LR, Gaudier LF, Cliver PS, Nelson GK, Merkatz RI, et. Al. Maternal corticosteroid and tocolytic treatment and morbidity and mortality in very low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173: 299-305.
32. Knight DB, Liggins GC, Wealthall SR. A randomized, controlled trial of antepartum thyrotropin-releasing hormone and bethamethasone in the prevention of respiratory disease in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171:11-6.
33. Canterino JC, Verma U, Visintainer PF, Elimian A, Klein SA, Tejani N. Antenatal steroids and neonatal periventricular leukomalacia. *Obstet Gynecol.* 2001;97 :135-9.
34. Shelton SD, Boggess KA, Murtha AP, Groff AO, Herbert WN. Repeated fetal bethamethasone treatment and birth weight and head circumference. *Obstet Gynecol.* 2001;97(2):301-4.
35. Rao CV. Potential novel HCG therapy for prematurity. *J Perinat Med.* 2005;33 (Suppl I):38.

Summary

PRETERM LABOUR

Gordana GRGIĆ, Gordana BOGDANOVIĆ

Gynecology and Obstetrics, Tuzla
University Hospital Center, Tuzla, Bosnia and Herzegovina

All labour which occurs at a gestation period less than 37 weeks of gestation is called premature labour. Premature labour is the most common complication in the second half of pregnancy, and delivery is followed by risks for the baby. The incidence is 7 to 10% of all deliveries. It is the main cause of neonatal morbidity and mortality. The etiology of preterm labour is unknown in 40 to 70% of cases. This study shows the etiological factors of preterm labour, pathophysiology, preterm newborn deliveries and treatment of preterm labour. Early identification of high risk pregnant women should be the best way for effective prevention.

Key words: Preterm labour ■ Etiological factors ■ Treatment

Received: 05. 11. 2006.

Accepted: 26. 12. 2006.