

# Carski rez u jednoplodovih prijevremenih porođaja u KBC-u Split

---

Vulić, Luka

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:804748>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-24**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET SPLIT**

**Luka Vulić**

**CARSKI REZ U JEDNOPLODOVIH PRIJEVREMENIH POROĐAJA  
U KBC SPLIT**

**Diplomski rad**

**Akadska godina 2018. / 2019.**

**Mentor:**

**izv. prof. prim. dr. sc. Damir Roje, dr. med.**

**Split, srpanj 2019.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKUTET SPLIT**

**Luka Vulić**

**CARSKI REZ U JEDNOPLODOVIH PRIJEVREMENIH POROĐAJA  
U KBC SPLIT**

**Diplomski rad**

**Akadska godina 2018. / 2019.**

**Mentor:**

**izv. prof. prim. dr. sc. Damir Roje, dr. med.**

**Split, srpanj 2019.**

*Zahvaljujem svom mentoru izv. prof. prim. dr. sc. Damiru Roji na velikodušnoj pomoći, savjetima i vremenu uloženom u izradi ovog rada.*

*Zahvaljujem svojim roditeljima, prijateljima i kolegama koji su bili potpora i velika pomoć tijekom mog akademskog obrazovanja.*

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
1.1. Carski rez .....	2
1.1.1 Povijest carskog reza .....	2
1.1.2. Incidencija carskog reza u Republici Hrvatskoj i u svijetu .....	4
1.1.3. Operativna tehnika kod carskog reza .....	4
1.1.3.1. Standardna operativna tehnika (Phanennstiel) .....	4
1.1.3.2. Klasični carski rez .....	5
1.1.3.3. Operativna tehnika carskog reza prema Misgav-Ladachu .....	5
1.1.4. Komplikacije carskog reza .....	5
1.1.4.1. Maternalni morbiditet i moralitet kod carskog reza .....	5
1.1.4.2. Fetalni morbiditet i mortalitet kod carskog reza .....	7
1.1.5. Priprema trudnice za carski rez .....	7
1.1.6. Podjela na elektivni i hitni carski rez .....	8
1.2. Prijevremeni porođaj .....	8
1.2.1. Definicija prijevremenog porođaja .....	8
1.2.2. Podjela prijevremenog porođaja .....	9
1.2.2.1. Podjela prema kliničkim kriterijima .....	9
1.2.2.1.1. Spontani prijevremeni porođaj .....	9
1.2.2.1.2. Prijevremeno prsnuće vodenjaka u trudnoći prije termina ...	9
1.2.2.1.3. Jatrogeni ili izborni prijevremeni porođaj .....	9
1.2.2.2. Podjela prema dobi trudnoće .....	10
1.2.3. Učestalost prijevremenog porođaja .....	10
1.2.4. Etiopatogeneza prijevremenog porođaja .....	10
1.2.5. Rizični čimbenici prijevremenog porođaja .....	11
1.2.5.1. Primarni rizični čimbenici prijevremenog porođaja .....	11
1.2.5.2. Sekundarni rizični čimbenici prijevremenog porođaja .....	11
1.2.6. Anatomija i fiziologija maternice .....	11
1.2.6.1. Građa, fiziologija i patofiziologija miometrija u prijevremenom porođaju .....	12
1.2.6.2. Fiziologija i patofiziologija vrata maternice u prijevremenom porođaju .....	13
1.2.7. Dijagnostika prijetećeg prijevremenog porođaja .....	14

1.2.8.	Prevenција i profilaksa prijevremenog porođaja .....	14
1.2.9.	Terapija prijetjećeg prijevremenog porođaja .....	15
1.2.9.1.	Tokolitici .....	15
1.2.9.2.	Antibiotici .....	16
1.2.9.3.	Kortikosteroidi .....	17
1.2.10.	Prematuritet kao klinički problem .....	17
1.2.10.1.	Posljedice prematuriteta u neonatalno doba .....	18
1.2.10.2.	Kasne posljedice prematuriteta .....	18
1.2.11.	Regionalna organizacija rodilišta s obzirom na prijevremeni porođaj .....	18
1.2.11.1.	Prijevoz "in utero" .....	19
1.2.11.2.	Prijevoz "k sebi" .....	19
1.3.	Modalitet prijevremenog porođaja .....	19
1.3.1.	Vaginalni porođaj vs. carski rez u prijevremenom porođaju .....	19
1.3.2.	Vaginalni prijevremeni porođaj .....	20
1.3.3.	Carski rez kod prijevremenog porođaja .....	20
1.3.4.	Elektivni vs. hitni carski rez kod prijevremenog porođaja .....	21
<b>2.</b>	<b>CILJ I HIPOTEZE</b> .....	<b>22</b>
<b>3.</b>	<b>ISPITANICE I POSTUPCI</b> .....	<b>24</b>
<b>4.</b>	<b>REZULTATI</b> .....	<b>27</b>
<b>5.</b>	<b>RASPRAVA</b> .....	<b>42</b>
<b>6.</b>	<b>ZAKLJUČAK</b> .....	<b>49</b>
<b>7.</b>	<b>LITERATURA</b> .....	<b>51</b>
<b>8.</b>	<b>SAŽETAK</b> .....	<b>58</b>
<b>9.</b>	<b>SUMMARY</b> .....	<b>60</b>
<b>10.</b>	<b>ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>62</b>

## **1. UVOD**

## 1.1. CARSKI REZ

Carski rez je kirurški zahvat koji služi kao alternativa vaginalnom porođaju. Temeljna razlika je što se dijete porađa kroz trbušnu stjenku, a ne kroz rođnicu (1,2).

Napretkom medicine su se tehnika, uspješnost i učestalost izvršenja carskog reza značajno mijenjali. U antičkim vremenima, zbog visoke smrtnosti majki i djece, plodu rođenom na taj način pripisivale su se nadnaravne osobine. Tijekom vremena metoda izvođenja je znatno napredovala. Rez na maternici se prije radio kroz gornji, mišićni dio stjenke, što je prepoznato kao rizični čimbenik za krvarenje i oslabljeno zarastanje. Zbog toga se uveo rez donjeg dijela maternice gdje je stijenka tanja, a mišićne su niti položene u smjeru reza. Otvor na trbušnoj stjenci je postajao sve manji i estetski prihvatljiviji. Napretkom na području asepse, abdominalne kirurgije, anestezije i transfuzijske medicine carski rez postaje relativno siguran zahvat, zbog čega mu učestalost naglo raste krajem 20. i početkom 21. stoljeća (2).

Medicinske indikacije za dovršavanje trudnoće kirurškim putem možemo podijeliti na: a) apsolutne, kod kojih trudnoću nije moguće dovršiti ni na koji drugi način, b) relativne, kod kojih je carski rez sigurnija opcija u odnosu na vaginalni porođaj i c) proširene, kad je život djeteta akutno ugrožen (3).

Osim medicinskih sve su učestalije i paramedicinske indikacije, od kojih je najčešća želja trudnice da se trudnoća dovrši carskim rezom. Porast broja takvih elektivnih zahvata zabrinjava, budući da su populacijske studije pokazale na veći broj komplikacija za majku i dijete u usporedbi s vaginalnim porođajem normalnog tijeka. Očekujući daljnji napredak svih medicinskih čimbenika i operacijskih tehnika, primarni zadatak perinatologije danas bi trebao biti razvoj edukacijskih modela za obrazovanje budućih trudnica o različitim modalitetima rađanja (4,5).

### 1.1.1. Povijest carskog reza

Carski rez je vjerojatno jedna od najstarijih operacija. Spominje se u Zapadnoj, ali i istočnim civilizacijama. Podrijetlo pojma carski (engl. *cesarean*) je nejasno, i predmet je diskusija. U početku se mislilo da dolazi od načina rođenja Gaja Julija Cezara, ali je to malo vjerojatno obzirom da je njegova majka Aurelija doživjela kasniji pohod na Britaniju. Carski je rez tada bio operacija iznimno velike smrtnosti, u pravilu rezervirana za majke koje su umirale ili bile mrtve. Za vladavine Nume Pompilija, donijet je zakon prema kojemu je „utrobu svake umrle trudnice pri porođaju treba zasjeći ne bi li se pokušalo osloboditi i spasiti



čedo“. Taj zakon se prvo nazivao “Lex Regia”, a kasnije je po Cezaru preimenovan u “Lex Cesarea”. Doslovno preveden latinski glagol „*caedere*” ima i značenje „rezati“, što se jednako može dovesti u vezu s etimologijom carskog reza. Sve do 1598. godine, kada je Guillimeau uveo pojam „sekcija“ (engl. *section*), za ovaj je zahvat korišten naziv “carska operacija” (engl. *Cesarean operation*). Koncem 19. stoljeća carski rez prestaje biti herojski pothvat i postepeno prelazi u rutinsku opstetričku praksu. Istovremeno se porođaji sustavno premještaju iz kuća i domova u bolnice, čime cijela opstetrička struka dobiva potpuno novi identitet (3).

Prvi dokumentirani uspješni carski rez u svijetu je obavio Trautmann J. 1610. godine u Njemačkoj, dok hrvatska povijest medicine prvu izvedenicu bilježi u Osijeku u prosincu 1694. godine. Dugo je visoka smrtnost majki zbog iskrvarenja i infekcija bila ograničavajući činitelj široke primjene carskog reza. Prvi je šivanje uterotomije djeteta predložio J. Lebas 1769. godine. Do tad se šavovi nisu stavljali u trbuh ili zdjelicu, jer se smatralo da ih nije moguće naknadno odstraniti. Radikalnu ideju supracervikane histerektomije i obostranog odstranjenja jajnika i jajovoda nakon svakog carskog reza da bi se spriječilo krvarenje i infekcija objavio je Eduardo Porro je 1876. Dilema je riješena primjenom srebrnih šavova na uterotomiji, materijalom koji je za kirurško zbrinjavanje fistula koristio J. Marion Sims. Pred kraj 19. stoljeća su dva Nijemca, Ferdinand Adolf Kehrer (1837-1914) i Max Sänger (1853-1903), predložili da se maternica zarez u području unutarne cervikalne osi te su razvili metodu šivanja stjenke u dva sloja Simsovim šavima. Značajan je i doprinos Hermanna Johannes Pfannenstiela (1862-1909), koji je predložio otvaranje trbušne stjenke iznad simfize i paralelno s njom. Kraj 19. i početak 20. stoljeća su popularizirali poprečni (transverzalni) urez (inciziju) maternice (3).

John Martin Munro Kerr (1868-1960), profesor na Sveučilištu u Glasgowu, se smatra ocem moderne tehnike carskog reza zbog inzistiranja na laparotomiji po Pfannenstiela s transverzalnom uterotomijom u donjem uterinom segmentu. Zamijetio je da ovakva kombinacija ima značajno manje svih ranije opisanih komplikacija. Ekstraperitonejski pristup je ponuđen kao moguće rješenje smanjenja postoperacijskih infekcija, ali je razvoj farmakologije s rutinskom primjenom antibiotika donio znatno veći napredak osiguravši transperitonealnom pristupu daljnji primat (3,6).

### ***1.1.2. Incidencija carskog reza u Hrvatskoj i svijetu***

Razvijanjem efikasnijih metoda asepse i dezinfekcije, otkrivanjem antibiotika i početkom liječenja transfuzijama krvi širile su se indikacije za izvođenje carskog reza. Tome je doprinio razvoj tehnike te cjelokupne medicinske znanosti i struke. Rastom sigurnosti operacije povećavala se hrabrost liječnika i smanjivao strah žena. Rezultat je značajan porast učestalosti carskog reza koji je u zadnjih tridesetak godina prisutan u cijelom suvremenom svijetu (7).

Sredinom prošlog stoljeća se u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) 5% porođaja završavalo carskim rezom, a šezdeset godina kasnije (2011.) šest puta više (33%). U Australiji je zabilježen porast carskog reza od 50% (od 19% na 29%) u samo devet godina (1995.-2004.). Isti trend u porastu prate i Kina sa 46% te Italija sa 40%. Iznimka su zemlje Skandinavije gdje se stopa carskog reza zadržala na 14% (7,8).

Kao i većina europskih zemalja, Hrvatska prati porast u izvedbi carskog reza. U Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb carski rez je s 1% (615/6130) 1993. godine porastao na 17,8% (774/4326) dvadeset godina kasnije. Klinika za ženske bolesti i porode KBC Split u istom periodu bilježi nešto manji porast s 5,5% (322/5857) na 14% (548/391) (8,9).

### ***1.1.3. Operativne tehnike carskog reza***

#### ***1.1.3.1 Tehnika reza trbušne stjenke prema Pfannenstielu***

Rez prema Pfannenstielu (Kerr-u, Pfannenstiel-Kerru, ili pubični rez) se najčešće koristi za ginekološke i ortopedske zahvate. Ovom metodom se dobije širok pogled na centralnu zdjelicu, dok su lateralna zdjelica i gornji dio abdomena nedostupni. Rez se obavlja horizontalno, blago lučno, iznad pubične simfize i iznosi otprilike 12 cm. Nakon što se koža, potkožno masno tkivo i mišićna fascija izrežu poprečno, ravni trbušni mišići i parijetalni peritoneum se razdvajaju uzdužno (naizmjenični rez). Prednosti uključuju brže cijeljenje u odnosu na vertikalni rez i bolji estetski rezultat (2,10).

### *1.1.3.2 Klasični carski rez maternice*

„Klasični carski rez“ podrazumijeva uzdužni rez maternice u medijalnoj liniji, okomito kroz miškulaturu trupa. Budući da je presječen debeli sloj mišića, zbog snažnih je kontrakcija u babinju otežano zarastanje i češće su infekcije. Danas se takav rez koristi samo u rijetkim slučajevima, kao što su poprečni položaj djeteta s vodećim ramenom te nemogućnost pristupa donjem uterinom segmentu zbog velikih tumora ili priraslica (2,10).

### *1.1.3.3 Operativna tehnika carskog reza prema Misgav-Ladachu*

Tehniku je u kliničku praksu uveo Michael Stark. Nazvana je prema bolnici u Jeruzalemu gdje je metoda razvijena 1983. Deset godina kasnije (1994.) je uz prve rezultate predstavljena u literaturi. S pravom se naziva i „minimalno invazivni carski rez“, budući se temelji na tzv. kirurškom minimalizmu koji doprinosi kraćem trajanju zahvata, manjoj traumi tkiva, bržem oporavku i štednji na kirurškom materijalu. Naglasak je na tupom otvaranju trbušne stjenke i razdvajanju tkiva prstima, a šivanje je ograničeno na tri sloja (maternica, mišićna fascija i koža). Tupim pristupom smanjuje se krvarenje i oštećenje živaca, a manje šavova podrazumijeva smanjeno stvaranje priraslica (2,10).

### **1.1.4. Komplikacije carskog reza**

Komplikacije carskog reza se dijele na intraoperativne (akutne) i postoperativne (kronične). Učestalost komplikacija u carskom rezu je slična kao i u drugim laparotomijama, uz iznimku veće pojavnosti endometritisa. Intraoperativne komplikacije su: razdori maternice, ozljeda mokraćnog mjehura, mokraćovoda i organa probavnog sustava, akutna krvarenja te atonija maternice. Postoperativne komplikacije su: upala sluznice maternice (endometritis) i mišića maternice (miometritis), infekcija rane trbuha i tromboembolijske bolesti (11).

#### *1.1.4.1. Maternalni morbiditet i mortalitet kod carskog reza*

Najčešći uzrok postoperativnog krvarenja je atonija maternice. U slučaju obilnog, vitalno ugrožavajućeg krvarenja iz maternice, koje ne prestaje na konzervativne postupke i medikamentoznu terapiju, u krajnjim je situacijama ponekad nužno kirurško odstranjenje

maternice (histerektomija). Ovakav zahvat iz krajnje nužde se 13 puta češće izvodi nakon carskog reza nego u sklopu vaginalnog porođaja (12).

Tijekom prvih dana postoperativne njega najčešća je komplikacija infekcija. Istraživanja su pokazala da je učestalost infekcija u zahvatima gdje se koristila profilaktička upotreba antibiotika samo 5%, više puta manje nego bez njihove primjene. Najčešće korišteni antibiotici su cefalosporini prve generacije i ampicilin (11,12).

Endometritis i miometritis su kliničke dijagnoze koja se manifestiraju bolno osjetljivom maternicom, (ponekad) gnojnim iscjetkom iz uterusa, vrućicom (temperatura izmjerena dva puta unutar prva 24 sata veća od 38°C). U laboratorijskim nalazima nalazi leukocitoza uz skretanje u lijevo te porast koncentracije C reaktivnog proteina (CRP). Opće stanje žene je redovito poremećeno i praćeno sistemskim umorom i adinamijom. Nerijetko se susreće dijareja, bilo kao dio infekcija ili nuspojava antibiotske terapije. Liječenje obuhvaća isključenje kirurškog supstrata, opće suportivne mjere i primjenu treće generacije cefalosporina, ili antibiotika širokog spektra. U 90-95% slučajeva dolazi do znatnog poboljšanja u prva 72 sata (11,12).

Zapetljaj crijeva (kirurški ileus) se prezentira distenzijom abdomena, mučninom, povraćanjem i izostankom stolice. U slučaju infekcije očekuje se paralitički, a kod kirurškog uzroka češće opstrukcijski oblik. Peristaltika redovito nije čujna ili je značajno usporena. Na rendgenskoj slici nativnog abdomena se vide proširene vijuge tankog i debelog crijeva. Uz uzročno liječenje se prestaje s oralnim unosom hrane, parenteralnom nadoknadom, aplikacijom nazogastrične sonde, poticanja peristaltike i čekanja do početka spontane funkcije crijeva (11,12).

Duboka venska trombza (DVT) je tri do pet puta češća kod carskog reza nego kod vaginalnog porođaja. Ukoliko se ne liječi na vrijeme, duboka venska tromboza može napredovati u plućnu emboliju. DVT palpabilnih vena ima kliničku sliku pod prstima zadebljane, tvrde, vrpčaste tvorbe, što je odraz upalne reakcije. Prate je bolovi, osjetljivost, eritem i toplina. DVT zdjeličnih vena nema lokalne znakove na koži. Američko udruženje liječnika za bolesti prsnog koša (engl. *The American College of Chest Physicians*) dijeli žene s DVT u tri kategorije. Prva se sastoji od žena koje nemaju niti jedan dodatni čimbenik rizika. Tretman za njih se sastoji samo od pregleda u ambulanti. Drugu skupinu čine žene s barem jednim dodatnim rizičnim čimbenikom. Njima se preporučuje farmakološka terapija (najčešće nisko molekularni heparin) ili mehanička kompresija (kompresijske čarape) ukoliko zbog lokalizacije DVT to ima smisla. Treća skupina obuhvaća žene s više faktora rizika. Liječenje se sastoji od farmakološke i mehaničke profilakse (11).

Mortalitet majki nakon carskog reza iznosi 0,022% i pet i po puta je veći nego kod vaginalnog porođaja (0,004%). Mortalitet je deset puta veći nakon hitnih zahvata (0,030%) u odnosu na elektivne (0,003%). Najčešći uzroci smrti su rezultat komplikacija koje su dovele do indiciranja hitnog carskog reza, a rijetko je smrt posljedica samog zahvata (11,12).

#### *1.1.4.2. Fetalni morbiditet i mortalitet kod carskog reza*

Ozljede novorođenčadi prilikom izvođenja carskog reza se javljaju u 1.1% slučajeva, a uključuju ozljede skalpelom prilikom otvaranja maternice (0,7%), kefalhematom (0,2%), frakture kostiju s ozljedom perifernih živaca (0,02%), ozljede brahijalnog plexusa (0,02%) i parezu facijalnog živca (0,03%). Ponekad se niži pokazatelji prema Apgarovoj kod djece rođene carskim rezom mogu objasniti djelovanjem anestetika, reakcijom na sam zahvat ili lošim djetetovim stanjem koje je predstavljalo indikaciju za zahvat (13).

Utjecaj izvršenog carskog reza na naknadnu plodnost nije još detaljno istražen, ali je statistička činjenica da žene nakon toga rjeđe ostaju ponovno trudne u odnosu na one koje su rodile vaginalno. Nije jasno je li razlog tome fizički ili psihički. Moguće je da je nakon reza endometrija poremećena njegova prijemčivost za plod, da je nakon reza miometrija došlo do poremećaja kontrakcija maternice ili da je promijenjena imunobiologija unutar materišta. Ne može se isključiti da negativno iskustvo s prethodnim zahvatom u nekih žena dovede do promjene prethodnih planova za većom obitelji, pogotovo ako je zahvat bio hitan (13).

U narednim trudnoćama tri do šest puta češće dolazi do poremećaja položaja posteljice (placenta previja). Višekratno je povećan rizik poremećaja placentacije s placentom akretom, inkretom ili perkretom kao kliničkim manifestacijama (13).

#### *1.1.5. Priprema trudnice za carski rez*

Psihološka priprema trudnice je bitan dio pripreme za izvođenje carskog reza. Tijekom razgovora porodničar mora prvo objasniti indikaciju za operaciju. Većina majki teško primi informaciju da nešto nije uredu s njenom trudnoćom, posebno ako se problem odnosi na zdravlje djeteta. Važno je da liječnik smireno i argumentirano obrazloži zašto je potrebna operacija. Većina tijekom vremena postane vješta u iznošenju razloga. Nakon indikacije mora se upozoriti na moguće komplikacije, kako za majku tako i dijete. Carski rez poput svake laparotomije ima svoje komplikacije koje se javljaju s očekivanom incidencijom. Ovo bi trebao predstavljati značajan dio razgovora, koji se ne smije zanemariti. Tek kada trudnica

dobije sve relevantne informacije, može donositi odluku o pristanku na carski rez. Nakon što potpiše informirani pristanak, može se započeti s pripremom i izvođenjem operacije (14).

### ***1.1.6. Podjela na elektivni i hitni carski rez***

Hitni carski rez je operativni zahvat koji se izvodi prilikom pojave komplikacija u trudnoći ili tijekom prethodno započetog porođaja koje akutno mogu ugroziti zdravlje i/ili život majke i/ili ploda. Najčešći razlozi su: fetalna bradikardija, prolaps pupkovine, krvarenja ili jednostavno nemogućnost dovršenja porođaja vaginalnim putem. Elektivni carski rez je planiran kirurški zahvat koji se izvodi prije početka trudova i u situaciji koja akutno ne kompromitira zdravlje i/ili život majke i/ili ploda. Benzouina i sur. su dokazali značajno veći rizik hitnog u usporedbi s elektivnim carskim rezom (15).

Neki od faktora koji tome pridonose su: brzina i okolnosti izvođenja zahvata, uzrok hitnosti i vrijeme izvedbe. Svaki carski rez tijekom noći ima veću stopu komplikacija. Iskustvo operatera uvijek ima značajnu ulogu (16).

Cilj svake institucije bi trebao biti povećanje udjela elektivnih carskih rezova bez porasta njihovog ukupnog broja. U tome mogu pomoći iskustva iz Velike Britanije koji su izračunali da se fokusiranjem na čimbenike koji mogu sugerirati otežani porod (uža zdjelica, veći plod, nepravilan položaj) može smanjiti broj hitnih operacija, a time i komplikacija (17).

## **1.2. PRIJEVREMENI POROĐAJ**

### ***1.2.1. Definicija prijevremenog porođaja***

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) i Američke pedijatrijske akademije (engl. *American Pediatric Academy - APA*) prijevremeni je svaki porođaj (PP) koji, neovisno o porodnoj masi, uslijedi prije navršenih 37 tjedana trudnoće. Donja vremenska granica, a time i razgraničenje prema pobačaju, nije u svijetu ujednačena. Većina razvijenih zemalja se odlučilo na 20 navršenih tjedana, dok u Republici Hrvatskoj (RH) ona iznosi 22 navršena tjedna (18,19).

### ***1.2.2. Podjela prijevremenog porođaja***

Prijevremeni porođaj se može podijeliti na dva načina. Prva podjela je utemeljena na kliničkim kriterijima, a druga prema dobi trudnoće (19).

#### ***1.2.2.1. Podjela prema kliničkim kriterijima***

##### ***1.2.2.1.1. Spontani prijevremeni porođaj (SPP)***

Priprema majčina i djetetova organizma za porođaj traje dulje vrijeme prije nastupa kontrakcija – trudova. SPP počinje kontrakcijama opuštenog miometrija bez prethodnog pucanja vodenjaka. Događaj koji dovodi do kontrakcija miometrija zasada nije poznat. Pretpostavlja se da su to najvjerojatnije: prekomjerna rastegnutost miometrija i fetalnih ovojnica, decidualno krvarenje, prerano započeta endokrina funkcija fetusa i intrauterina upala ili infekcija (18,20,21).

##### ***1.2.2.1.2. Prijevremeno prsnuće vodenjaka u trudnoći prije termina (PPROM)***

Ako vodenjak prsne dulje od dva sata vremena prije početka trudova govorimo o prijevremenom prsnuću vodenjaka (PROM). Kao i kod SPP, događaj koji pokreće slijed i završava puknućem vodenjaka nije poznat. Sigurno je da infekcija ovdje ima značajniju ulogu i da u 50% slučajeva PROM nastaje iz tog razloga. Žene koje spadaju u rizičnu skupinu su: nižeg socioekonomskog statusa, nižeg indeksa tjelesne mase prije trudnoće, opterećene porodničke anamneze s prethodnim PP ili kasnim pobačajima, one sklone infekcijama mokraćnog sustava, u trudnoćama s vaginalnim krvarenjem u bilo kojem razdoblju trudnoće, serklažom ili amniocentezom (18,19).

##### ***1.2.2.1.3. Jatrogeni ili izborni prijevremeni porođaj***

Jatrogeni ili izborni PP započinje odlukom liječnika u dogovoru s trudnicom i to u situacijama u kojima se procjeni da: a) je za plod rizik nastavka intrauterinog razvoja veći od rizika koji nosi prematuritet, b) za trudnicu nastavak trudnoće može dovesti do akutnog ozbiljnog pogoršanja zdravstvenog stanja ili joj ugroziti život. Najčešći razlozi za jatrogeni prijevremeni porođaj su: eklampsija, preeklampsija i intrauterini zastoj rasta (18,22).

### *1.2.2.2. Podjela prema dobi trudnoće*

Podjela prema dobi trudnoće određena je čimbenikom koji je bliži neonatolozima nego porođničarima (20). Obzirom na dob trudnoće razlikuju se:

- a) Prijevremeni porođaj ekstremno niske gestacije (22 - 27<sup>6/7</sup> tjedana)
- b) Prijevremeni porođaj vrlo niske gestacije (28 - 31<sup>6/7</sup> tjedana)
- c) Rani prijevremeni porođaj (32 - 33<sup>6/7</sup> tjedana)
- d) Kasni prijevremeni porođaj (34 - 36<sup>6/7</sup> tjedana) (18,23).

### *1.2.3. Učestalost prijevremenog porođaja*

Svake se godine u svijetu rodi 15 milijuna nedonoščadi i taj broj stalno raste. Učestalost PP-a u visokorazvijenom svijetu je 5-9%. Stupnjem nerazvijenosti raste i broj PP-a koji negdje doseže do 20%. Najveća stopa je u Maliju (18.6%), dok je apsolutno najveći broj prijevremenih porođaja u Indiji (preko 3,5 milijuna). Naizgled paradoksalno, učestalost PP-a raste i sa stupnjem razvijenosti pri čemu u zapadnom svijetu prednjače SAD sa 12-13%. U tim je sredinama za rast udjela prijevremenih porođaja u načelu odgovorno povećanje jatrogenog dijela (24,25).

Spontani prijevremeni porođaj obuhvaća 50% svih prijevremenih porođaja. Prijevremeno prsnuće vodenjaka i jatrogeni porođaj imaju jednaku učestalost od 25% (20,22).

Podjela prema dobi trudnoće PP pokazuje učestalost ekstremno niske gestacije oko 5%, vrlo niske gestacije 15%, ranog PP od 20% i kasnog od 60-70% (22).

### *1.2.4. Etiopatogeneza prijevremenog porođaja*

Nije u potpunosti jasno zašto počinje prijevremeni porođaj. On dijeli anatomske, fiziološke i biokemijske značajke sa terminskim porođajem. Zajednički put se sastoji od niza promjena u majčinoj anatomiji i fiziologiji. Dolazi do smekšavanja (sazrijevanja) vrata maternice, pojačane kontraktilnosti miometrija, aktivacije decidue i pucanja plodovih ovoja. Današnje shvaćanje porođaja se temelji na prijelazu iz protu-upalnog u pro-upalno stanje miometrija. Za takvu aktivaciju miometrija su odgovorne razne biološke aktivne molekule među kojima se ističu interleukini 1, 6 i 8 te porast broja i koncentracije receptora za oksitocin i prostaglandine (18).



Vjerojatno središnju ulogu u aktivaciji zajedničkog puta fiziološkog i prijevremenog porođaja zauzima kortikotropin oslobađajući hormon (engl. *corticotropin-releasing hormone* - CRH) koji se stvara u posteljici i luči u majčinu plazmu. Koncentracija proteina plazme koji veže CRH se smanjuje s napredovanjem trudnoće povećavajući razinu biorasploživog CRH. U fiziološkoj trudnoći je razina CRH najveća u vrijeme porođaja. U prijevremenim je porođajima koncentracija CRH eksponencijalno veća. U miometriju postoji nekoliko vrsta CRH receptora, a najčešći je CRHR1 $\alpha$ . Vežanjem za svoje receptore u terminu CRH aktivira unutarstanični put koji dovodi do pojačane kontraktilnosti miometrija. Sekreciju CRH posteljice inhibiraju estrogen, progesteron i dušikov oksid (26).

### ***1.2.5. Rizični čimbenici prijevremenog porođaja***

U suverenoj opstetriciji se rizični čimbenici PP-a dijele na primarne i sekundarne (27).

#### ***1.2.5.1. Primarni rizični čimbenici prijevremenog porođaja***

Primarni rizični čimbenici PP su svi prisutni prije oplodnje. U pravilu ih se može evidentirati već kod prvog pregleda, čak prije početka trudnoće (27).

Neki od značajnijih su: majčina dob manja od 17 i veća od 35 godina, niski rast, nizak socioekonomski i obrazovni status, crna rasa, nedostatak emocionalne potpore, visok ili izrazito nizak indeks tjelesne mase prije trudnoće, značajan prirast tjelesne mase u trudnoći, pušenje, korištenje opijata, konzumacija alkohola, preegzistentne bolesti (dijabetes, bubrežne bolesti, hipertenzija) (27,28).

#### ***1.2.5.2. Sekundarni rizični čimbenici prijevremenog porođaja***

Sekundarni rizični čimbenici se pojavljuju tijekom trudnoće (27). Kao najvažniji se ističu: infekcije reproduktivnog sustava, krvarenja tijekom trudnoće, pojava eklampsije i preeklampsije te višeplovna trudnoća (27,29,30).

### ***1.2.6. Anatomija i fiziologija maternice***

Maternica je šuplji neparni organ koji leži u medijalnoj crti zdjelice. Nalazi se između mokraćnog mjehura i ravnog crijeva. Ima dva glavna dijela: tijelo (*lat. corpus*) i vrat (*lat.*

*cervix*). Između njih se nalazi blago suženje (*lat. isthmus*). Maternična stijenka ima tri sloja: perimetrij (*lat. perimetrium*), miometrij (*lat. myometrium*) i endometrij (*lat. endometrium*). Arterijsku krv u maternicu dovodi lateralnim pristupom u području istmusa parna arterija maternice (*lat. arteria uterina*), drugi ogranak unutarnje ilijačne arterije (*lat. arteria iliaca interna*) nakon dijeljenja zajedničke ilijačne arterije (*lat. arteria iliaca comunis*). Venska se krv iz maternice slijeva u venske spletove (*lat. plexi venosi uterini*) koji se skupljaju u unutarnju ilijačnu venu (*lat. vena iliaca interna*). Svaka arterija maternice ima silaznu granu (*lat. ramus inferior*) koja se spušta prema cerviksu, i uzlaznu granu (*lat. ramus superior*) koja ide bridom uterusa. Na svom putu uzlazna grana daje osam parova ogranaka (lučne arterije, *lat. arteriae arcuatae*).<sup>(31)</sup> Prednji i stražnji ogranci obje arterije maternice anastomoziraju na vanjskoj površini pretvarajući arterijske lukove u kružnice. Na taj način se postiže ravnomjeran dotok krvi iz obje arterije maternice u sve dijelove miometrija. Od opisanih površinskih arterija, oštro kroz miometrij, odlaze bazilarne arterije (*lat. arteriae basilares*) koje nakon grananja u cilju opskrbe miometrija slijepo završavaju u endometriju kao spiralne arterije (*lat. arteriae spirales*) bez pripadajućih kapilara čekajući implantaciju nakon čega sudjeluju u formiranju uteroplacentarne cirkulacije (31).

Inervacija uterusa dolazi od uterovaginalnog spleta. Parasimpatička vlakna dolaze iz sakralnog dijela kraljeznične moždine (S2-S4), a simpatička iz slabinskog dijela (L1-L2). Osjetna vlakna idu preko donjeg hipogastričnog spleta u kraljeznične segmente (Th10-L1) (31).

#### *1.2.6.1. Građa, fiziologija i patofiziologija miometrija u prijevremenom porođaju*

Mišićni sloj je najdeblji dio stijenke maternice. Čine ga četiri snopa glatkih mišićnih stanica, krvne žile i vezivno tkivo. Glatke mišićne stanice se isprepliću u različitim smjerovima. Muskulatura trupa maternice je spiralnog oblika dok je u istmičnom dijelu i materničnom vratu više kružna (Gartnerova arhitektonika). Tijekom trudnoće dolazi do fizioloških promjena mišićnog sloja pod utjecajem hormonalne aktivnosti. Kao posljedica hipertrofije i hiperplazije stanica muskulatura raste, a snopovi se izdužuju i zadebljaju. Obzirom da se maternica funkcijski dijeli na kontrakcijski i distrakcijski dio, važno je poznavati različitost njihove funkcije. Kontrakcijski dio predstavlja trup maternice koji se prilikom porođaja steže, a distrakcijski dio istmični dio i maternični vrat koji se za vrijeme porođaja opuštaju (18,26).

Osim samih mišićnih stanica, u porođaju sudjeluju i međustanične spojnice (*engl. gap junctions*). One dopuštaju jednostavno i brzo provođenje električne aktivnosti kroz mišićni sloj, što rezultira sinkronom mišićnom kontrakcijom. Trajanjem trudnoće se povećava broj međustaničnih spojnica. Dok ne postoji dovoljan broj spojnica kontrakcije su neuravnotežene i nejednake (32,33).

Prostaglandini (PG) su spojevi koji dovode do aktivacije kontrakcija, što postižu putem sustava drugog glasnika u stanicama preko cikličkog adenil-monofosfata (cAMP), fosfoditilinozitolu i iona kalcija. Broj PG receptora je izrazito povećan u trudnih žena, a navlastito receptora EP3, i to za više od 60% (32-34).

Kontraktilnosti mišićnog sloja pri porođaju, osim PG-a i oksitocina, pridonose razni kontraktilni stimulatori. Zajedničkim imenom se nazivaju uterini proteini aktivacije (UAP). Među UAP ubrajamo: oksitocinske receptore, PG receptore PGF2 $\alpha$  i PGE2, receptor 9 međustanične spojnice, protein connexin-43 i tek nedavno otkriven PG endoperoksid H sintaza (PGHS-2) (34,35).

Tijekom trudnoće napetost stjenke miometrija uglavnom ostaje ista prije svega zahvaljujući dušičnom oksidu (NO) (34). Kada postoji prevelika napetost stjenke zbog infekcija, prirođenih malformacija maternice ili polihidramnija, dolazi do povećane kontraktilnosti mišićnog sloja, otpuštanja PG-a i povećanja broja proteina međustaničnih spojnica. Posljedica je i prevelika rastezljivosti i oštećenje korija, a posljedica može biti prijevremeni porođaj (35,36).

#### *1.2.6.2. Fiziologija i patofiziologija vrata maternice u prijevremenom porođaju*

Vrat maternice za vrijeme trudnoće prolazi kroz brojne promjene. One uključuju i stvaranje cervikalnog čepa koji štiti fetus od izvanjskih utjecaja. U drugoj polovini trudnoće dolazi do smekšavanja vrata maternice, što je rezultat razdvajanja kolagenskih vlakana. Za samu reorganizaciju kolagenskih vlakana odgovorna je rastuća koncentracija PG-a. Ako se to dogodi prije termina, nastupa prijevremeni porođaj. To se stanje naziva insuficijencijom vrata maternice. Nastupu insuficijencije pridonosi ultrazvučno izmjeren kratak cerviks (<3 cm), povišene vrijednosti cervikalnog interleukina-6 (IL-6) i cerviko-vaginalnog fibronektina (CVFN). Uloga CVFN-a i IL-6 je priprema vrata maternice na porođaj (35,37).

### ***1.2.7. Dijagnostika prijetećeg prijevremenog porođaja***

Ne postoji algoritam tijekom pregleda koji sa sigurnošću može predvidjeti prijevremeni porođaj. Prvi korak u otkrivanju je uzimanje temeljite osobne anamneze. Na temelju anamneze, čiji su najvažniji dijelovi povijest bolesti te socijalno ekonomski čimbenici, trudnice se dijele u skupine s velikim i niskom rizikom za PP. Anamneza je najvažniji čimbenik određivanja rizika za PP (18,19,37). Drugi parametri koji se služe kao nadopuna su:

- 1) Određivanje koncentracije fetalnog fibronektina (u PP je njegoa koncentracija povećana zbog pucanja koriodecidualnih sveza)
- 2) ultrazvučno mjerenje cervikalne duljine i oblika tijekom drugog tromjesečja (osobitno važan čimbenik u žena koje su već imale PP)
- 3) elektromiografija uterusa (neinvazivna metoda ograničenog značaja zbog nemogućnosti jednoznačnog tumačenja rezultata) (35,37,38).

### ***1.2.8. Prevencija i profilaksa prijevremenog porođaja***

U profilaksi prijevremenog porođaja koriste se cervikalna serklaža, progesteron i antibiotici (39-41).

Cervikalna serklaža se preporučuje ženama kojima je dijagnosticirana insuficijencija vrata maternice. Iako nema puno dokaza koji podupiru učinkovitost ove metode, široko je prihvaćena u svijetu. Serklaža je najučinkovitija u žena s najvećim rizikom za PP, a rizik od komplikacija je relativno nizak. Indikacije su u literaturi precizno definirane, pa je kao kirurški pokušaj liječenja PP, serklažu opravdano koristiti isključivo prema smjernicama (40).

Progesteron se primjenjuje kao profilaktička terapija PP zbog hormonske i imunološke stabilizacijske uloge u održavanju trudnoće. Zadržava miometriju u stadiju mirovanja i usporava promjene vrata maternice. Endogeni progesteron regulira učinkovitost prostaglandin dehidrogenaze (PGDH) u korionu, može se vezati za receptore za oksitocin i smanjuje sintezu kontraktilnih proteina (41,42).

## **1.2.9. Terapija prijetecog prijevremenog porođaja**

### *1.2.9.1. Tokolitici*

Tokoliza se definira kao farmakološko opuštanje i zaustavljanje kontrakcija miometrija u svrhu odgađanja prijevremenog porođaja radi zaštite majke i djeteta.

Nekoliko je načina prekidanja materničnih kontrakcija:

- 1) Prekidanjem stvaranja i oslobađanja tvari koje potiču kontrakcije
- 2) Sprječavanjem vezanja poticatelja kontrakcije za receptor na stanici miometrija
- 3) Smanjenjem unutarstanične koncentracije slobodnog kalcijeva iona
- 4) Prekidanjem međustanične komunikacije (43)

#### *Etilni alkohol*

Etilni alkohol je jedan od najstarijih tokolitika. Mehanizam djelovanja se temelji na sprječavanju izlučivanja oksitocina i vazopresina. Zbog štetnih učinka na plod njegova je primjena prekinuta (44).

#### *Agonisti beta2 receptora*

Osnovni principi djelovanja beta mimetika su inhibicija pukotinskih sveza i blokada stvaranja unutarstaničnog cAMP. Idealni lijek iz ove skupine bi trebao djelovati samo na receptore prisutne na stanicama miometrija i imati isključivo  $\beta_2$  agonističko djelovanje. Simpatički  $\beta_2$  receptori se nalaze na bronhima i stanicama Langenhansovih otoka gušterače. Stimulacija brohha dovodi do njihove relaksacije, a u gušterači do hiperglikemijskog učinka. Zbog toga je  $\beta_2$  mimetike kontraindicirano davati osobama s dijabetesom. Osnovni  $\beta_2$  mimetici su ritodrin, fenoterol i terbutalin. Najselektivniji, i jedini odobren u SAD od strane Food and Drug Administration (FDA) je ritodrin. U RH se najviše primjenjuje fenoterol. Neizbježni  $\beta_1$  učinak ovih (ne)selektivnih  $\beta$  agonista se umanjuje istovremenim ordiniranjem  $\beta_1$  blokatora(43).

Primjena je isključivo parentralna, a trajanje terapije ne bi smjelo biti dulje od 48 sati zbog blokiranja  $\beta$  receptora i smanjenja učinka. Cilj svake tokolitičke terapije je odgađanje porođaja zbog primjene kortikosteroida radi ubrzanja sazrijevanja fetalnih pluća (trajanje terapije dva dana), i realizacije transporta *in utero* do tercijarnog centra (45).

### *Antagonisti kalcija*

Blokiraju membranske kalcijske kanale i/ili kompetitivno smanjuju unutarstaničnu koncentraciju kalcija. Primjenjuju se peroralno. Imaju manje nuspojava od  $\beta$  mimetika, a jedina kontraindikacija su prethodne bolesti kardiovaskularnog sustava trudnoće. Razumno ih je primjenjivati uz dosta tekućine zbog hipotenzivnog učinka. Imaju bolji učinak od  $\beta$ mimetika u odgađanju porođaja za tjedan dana, ali  $\beta$  mimetici uspijevaju češće odgoditi porođaj za dva ili tri dana (43,44,46).

### *Inhibitori djelovanja i sinteze prostaglandina*

Sva maternična tkiva mogu stvarati prostaglandine, što je izraženije tijekom trudnoće. Stvaranje prostaglandina moguće je spriječiti brojnim nesteroidnim protuupalnim lijekovima koji inhibiraju lanac enzima neophodnih u sintezi prostaglandina. Najčešće korišten lijek ove skupine je indometacin. Učinak im je najveći kada se koriste zajedno sa  $\beta$  mimeticima (44).

### *Antagonisti oksitocina i vazopresina*

Ovi se lijekovi smatraju „idealnim tokoliticima“. Učinci antagonista oksitocina i vazopresina su u izravnoj korelaciji sa količinom receptora na maternici. Brojne kliničke studije se trenutno provode kako bi se odredila njihova učinkovitost u akutnom sprječavanju prijevremenih trudova. Imaju najmanje nuspojava od svih tokolitika i nema kontraindikacija za njihovu primjenu. Visoka cijena je osnovni ograničavajući čimbenik široke primjene (44,47).

### *Dušikov (II) oksid (NO)*

U novije se vrijeme sve više spominje i tokolitički učinak dušikovog (II) oksida (NO). Dušikov oksid je posrednik u mnoštvu procesa u organizmu. Regulira upalnu reaktivnost i tonus krvnih žila, a tijekom trudnoće sudjeluje u fiziologiji regulaciji funkcije miometrija i vrata maternice (44).

### *1.2.9.2. Antibiotici*

Primjena antibiotika u terapiji PP ima smisao kod dokazane infekcije kao uzroka ili preventivno nakon PPRM prema smjernicama. Profilaksa antibioticima kod spontanog prijevremenog porođaja nije opravdana. Kontinuirana primjena antibiotika je zabranjena, jer

može za posljedicu imati razvoj rezistentnih patogena. Prvi izbor predstavljaju beta laktamski antibiotici proširenog spektra (ampicilin, amoksicilin) i cefalosporini druge i treće generacije (cefuroksin, ceftrikason). U slučaju PPRM može se dodati makrolidni antibiotik (eritromicin, klindamicin, azitromicin) (48,49). Profilaska rane novorođenačke sepe primjenom antibiotika u porođaju se provodi u svim PP prema protokolima i publiciranim smjernicama (50,51).

### *1.2.9.3. Kortikosteroidi*

Kortikosteroidi se u sklopu liječenje prijetjećeg ili nastupajućeg PP koriste s isključivim ciljem poticanja maturacije fetalnih pluća. Djelovanje im se opisuje kao provociranje stanja „pseudo stresa“, na što fetus u pneumocitima tipa 2 intenzivira sintezu i otpuštanje surfaktanta. Ta složena smjesa organskih tvari smanjuje površinsku napetost alveola i rad potreban za disanje, čime se može prevenirati respiratorni distres sindrom novorođenčadi. Glavna zamjerka korištenju kortikosteroida je sve veći broj dokaza o utjecaju na fetalni rast i kasniji neurorazvoj. Balansirajući između mogućih koristi i rizika, današnji je stav struke primijeniti ih u indiciranim slučajevima između 24. i 34. tjedna trudnoće. Izbor su dexamethason i betamethason jer jedini prolaze posteljicu i dolaze do fetusa. Sindrom akutne intraamnijske infekcije (SIAI), ili znakovi neposredne ugroženosti ploda ili majke, predstavljaju indikaciju za dovršenje trudnoće, pa time i kontraindikaciju za nastavak bilo kakvog intrauterinog liječenja (52).

### *1.2.10. Prematuritet kao klinički problem*

Prijevreteni porođaj je jedan od najvećih javnozdravstvenih problema čije posljedice prematurusi, obitelji i društvo u cjelini prate čitav život. Godišnje se u SAD potroši oko 26 milijardi USD na troškove zbrinjavanja vezane uz posljedice prijevremenog porođaja. Općepoznato je da nedonošena djeca, u usporedbi s donošenima, imaju veći rizik respiratornog distres sindroma (RDS), intraventrikularnog krvarenja, infekcija te apneje. Dodatno nose doživotni rizik mogućih intelektualnih i psihomotornih poremetnji, cerebralne kljenuti, smetnji probavnog i dišnog sustava. Manja gestacijska dob pri rođenju podrazumijeva veću vjerojatnost svih navedenih komplikacija, zdravstvenih rizika i sekvela (53,54).

### *1.2.10.1. Posljedice prematuriteta u neonatalno doba*

Gotovo tri četvrtine svih ranih neonatalnih smrti otpada na 5-8% prijevremeno rođene djece. Napretkom medicine smrtnost novorođenčadi se smanjuje, a pobol povećava. Dokazano je veći pomor i pobol u muške nedonoščadi. Neovisno o spolu rizik je obrnuto razmjernan trajanju trudnoće. Najčešći uzrok umiranja prijevremeno rođene djece jest respiracijski distress sindrom. Predstavlja odraz globalne nezrelosti ploda u sferi organa za disanje. Rezultat je otežana izmjena kisika i ugljik (II) oksida na alveolarnoj površini, što slijedi hipoksemija i hipoksija. Zbog toga može doći do oštećenja mozga i razvoja preventrikularne leukomalacija s trajnim posljedicama (53,54).

### *1.2.10.2. Kasne posljedice prematuriteta*

Kasne posljedice prematuriteta se u pravilu nadovezuju na rane. Kao primjer te uzročno posljedične veze najbolje može poslužiti periventrikularna leukomalacija. Ovisno o njenom opsegu često su pridružena i odstupanja vida, kognitivnog razvoja i pojavnost epilepsije. Prematuritet ima svoje mjesto i u složenom epigenetskom fenomenu fetalnog programiranja, što povećava rizik za mnoge nezarazne kronične bolesti odrasle dobi u prijevremeno rođene djece. I u ovom slučaju vrijedi pravilo da manja gestacijska dob porođaja nosi veći rizik komplikacija (55).

### ***1.2.11. Regionalna organizacija rodilišta s obzirom na prijevremeni porođaj***

Jedno od najvećih dostignuća u suverenoj skrbi novorođenčeta je postavljanje koncepta regionalizacije perinatalne skrbi. Regionalizacija optimizira perinatalnu zdravstvenu zaštitu. Cilj regionalizacije perinatalne zdravstvene zaštite je uz što manje troškova osigurati što bolje rezultate u zdravlju trudnica i novorođenčadi.

Pedijatrijske i perinatalne ustanove u kojima se liječi novorođenčad se obzirom na stručne i organizacijske mogućnosti se dijele u 3, a negdje i u 4 razine:

I. razina – osigurava rutinsku njegu zdrave novorođenčadi do otpusta iz rodilišta. U njima je moguće stabilizirati rizično novorođenče prije transporta u centar više razine.



II. razina – moguća je sva medicinska potpora nedonoščadi kao i na prvoj razini uz mogućnost liječenja lakše bolesne novorođenčadi i one kojoj treba kratkotrajno strojno prodisavanje.

III. razina – u ovim ustanovama moguće je cjelovito intenzivno liječenje najteže bolesne novorođenčadi s mogućnošću timskog specijalističkog liječenja i kirurškog zbrinjavanja.

IV. razina – osigurava najsloženije liječenje novorođenčadi u jednoj regiji ili zemlji te raspolaže subspecijalističkim timovima.

Tercijarni centri u Republici Hrvatskoj su u Splitu, Zagrebu, Osijeku i Rijeci (56,57).

#### *1.2.11.1. Prijevoz "in utero"*

Da bi se dovršio porođaj rizičnih trudnoća potrebno je prevesti trudnice iz udaljenih krajeva u najbliži tercijarni centar. Takav prijevoz zove se transport *"in utero"*. Postupak je jasno definiran postupnicima i kliničkim smjernicama. U RH se od 2011. godine program provodi prema Nacionalnoj preporuci za antenatalni transport *„in utero“* (57,58).

#### *1.2.11.2. Prijevoz "k sebi"*

Ukoliko se zbog žurnosti ili tehničkih problema transport *„in utero“* ne može organizirati, prijevremeni se porođaj obavlja u rodilištu niže razine. Nakon porođaja se novorođenče transportira u tercijarni centar postupkom *„transporta k sebi“*. To podrazumijeva odlazak čitavog tima sa pripadajućom opremom iz višeg u niži centar te pripremu i stabilizaciju nedonoščeta prije zajedničkog povratka u matičnu ustanovu. Važno je naglasiti kako *„transport k sebi“* ne može biti zamjena transportu *„in utero“*, već isključivo rezervno rješenje za kojim se poseže u krajnjoj nuždi (57).

### **1.3. MODALITET PRIJEVREMENOG POROĐAJA**

#### *1.3.1. Vaginalni porođaj vs. carski rez u prijevremenom porođaju*

U modernoj perinatologiji se vode rasprave o optimalnom načinu dovršenja PP. Nedavno provedena Cochrane studija (2012.) nije uspjela dokazati prednost carskog reza pred vaginalnim porođajem. Pokazano je da, bez obzira na ocjenu rast prijevremeno rođene djece, nema razlike u stopi neonatalne asfiskije, respiratornog distres sindroma i zbroja po

Apgarovoj u 5 minuti. Naknadnom analizom hipotrofične nedonoščadi statistički značajno bolji ishod je evidentiran u one rođene nakon 34. tjedna vaginalnim putem, dok u ranijoj dobi trudnoće razlike nije bilo. Suprotno općem vjerovanju, može se zaključiti da medicina utemeljena na dokazima nije dokazala pretpostavljenu prednost carskog reza u dovršenju prijevremenih porođaja (16).

### ***1.3.2. Vaginalni prijevremeni porođaj***

Porođaj vaginalnim putem predstavlja optimalan način dovršetka trudnoće. U slučaju izostanka pridruženih opstetričkih ili drugih indikacija, to se odnosi i na nedonošene trudnoće. Veći postotak prijevremenih porođaja dovršenih carskim rezom je dijelom posljedica činjenice da je stav zatkom u ovim trudnoćama češći. Kontinuirani kardiokotografski nadzor je klinički standard u svim prijevremenim porođajima, što zbog niske specifičnosti metode neminovno povećava stopu carskog reza. Operativno dovršenje trudnoća vaginalnim putem (vacuum ekstrakcija ploda) treba izbjegavati zbog fizioloških osobitosti središnjeg živčanog sustava nedonošene djece koje mogu rezultirati porođajnim ozljedama (59).

### ***1.3.3. Carski rez kod prijevremenog porođaja***

Učestalost carskog reza je, bez obzira na trajanje trudnoće u stalnom porastu. Osnovni razlozi u kategoriji nedonoščadi su: veći broj blizanačkih trudnoća, češće anomalije stava, položaja, prezentacije i držanja fetusa. Porodničari se lakše odlučuju na carski rez u nedonošenim trudnoćama jer se (ne)opravdano percipira ovakav porođaj manje “traumatičnim” za dijete. Prilikom konačne odluke trebalo bi uzeti u obzir sve objektivne okolnosti i pokušati se oduprijeti pritisku roditelja i obitelji, koji redovito inzistiraju na carskom rezu. Neupitno im je razmišljanje dobronamjerno, ali su činjenice na temelju kojih grade svoje stavove i uvjerenja nemedicinske i neutemeljene. U tom procesu liječnik ne smije upasti u zamku pritiska kojem je izložen, jer će u konačnici on biti izvršitelj operacije. Ni roditelja ni obitelj ne razmišljaju o debljini nerazrađene stjenke maternice i odnosu prema veličini i fragilnosti nedonošenog ploda, kirurškim problemima kod ekstrakcije ploda, majčinom komorbiditetu, realnoj prognozi za dijete u ekstremno ranim prijevremenim porođajima i o nizu drugih objektivnih okolnosti. Stav je struke da nedonošenost sama po sebi nije indikacija za carski rez te da treba što je moguće više promovirati vaginalni porođaj jer je zaista pošteniji za majku i dijete (60).

#### ***1.3.4. Elektivni vs. hitni carski rez kod prijevremenog porođaja***

Hitni carski rez je kirurški zahvat koji se izvodi zbog komplikacije već započetog porođaja; najčešće zbog fetalne bradikardije, prolapsa pupkovine, obilnog krvarenja, abrupcije posteljice i eklampsije. Elektivni carski rez je kirurški zahvat koji se izvodi prije početka porođaja, na temelju dogovora s trudnicom, i nakon procjene da bi vaginalni porođaj mogao štetno djelovati na majku i/ili dijete. Već je iz definicije logično da hitni carski rez ima više komplikacija i lošiji perinatalni ishod, jednako u majke i ploda. Faktori koji tome pridonose su: doba dana (noći) i tehničke okolnosti, često nužna brzina izvođenja zahvata kod hitne inačice, iskustvo raspoloživog operatera u hitnoj službi, kao i dostupnost prateće medicinske skrbi. Do sada ovaj odnos u Klinici nije istražen. Dostupni rezultati drugih ustanova u Republici Hrvatskoj se odnose na sve, a ne samo na prijevremene porođaje. Pokazalo se da je ishod hitnog carskog reza u svim analiziranim komplikacijama bio lošiji od elektivnog (15).

## **2. CILJ I HIPOTEZE**

Cilj: Istražiti učestalost dovršetka jednoplodovih nedonošenih trudnoća carskim rezom.

1. Incidencija prijevremenog porođaja nije se značajnije mijenjala u istraživanom razdoblju.
2. Udio carskog reza kod prijevremenog porođaja nije se značajnije mijenjao u istraživanom razdoblju.
3. Udio carskog reza značajno je veći u kategoriji prijevremenih, nego kod porođaja u terminu.
4. Prvorotke češće prijevremeno rađaju carskim rezom nego višerotke.
5. Distribucija frekvencija pojedinih kategorija prijevremenog porođaja obzirom na dob trudnoće nije se značajnije mijenjala u istraživanom razdoblju.
6. U kategorijama prijevremenih porođaja niže dobi trudnoće udio porođaja carskim rezom je veći.
7. Veći je udio nedonoščadi niskog APGAR zbroja, nego onih sa sniženom vrijednosti pH iz arterijske krvi pupkovine.
8. Uz komplikacije trudnoće je udio carskog reza kod prijevremenog porođaja veći.

### **3. ISPITANICE I POSTUPCI**

**Organizacija studije:** Retrospektivno istraživanje

**Ispitanice:** Sve roditelje i novorođenčad iz prijevremenih porođaja u Klinici u četverogodišnjem razdoblju (2015. – 2018.)

**Mjesto ispitivanja:** Klinika za ženske bolesti i porode, KBC Split

**Metode prikupljanja podataka:** Podaci su dobiveni popisnom metodom iz Rađaonskog protokola Klinike.

**Kriteriji isključenja:** Iz istraživanja su isključene višeplođove trudnoće, mrtvorodena i malformirana nedonoščad.

**Glavne mjere ishoda:** Istraživane varijable obilježja majki i novorođenčadi su:

- 1) Način dovršetka trudnoće (vaginalno ili carski rez)
- 2) Životna dob majke (navršene godine)
- 3) Paritet (prvorotkinje i višerotkinje)
- 4) Trajanje trudnoće (navršeni tjedni) podijeljeni u kategorije prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije:
  - a. ekstremna nedonešenost: 22 - 27<sup>+6/7</sup> tjedana
  - b. jaka nedonošenost: 28 - 31<sup>+6/7</sup> tjedana
  - c. umjeren nedonošenost: 32 - 33<sup>+6/7</sup> tjedana
  - d. blaga nedonošenost: 34 - 36<sup>+6/7</sup> tjedana
- 5) Porođajna masa (grami)
- 6) Porođajna duljina (cm)
- 7) Zbroj po Apgarovoj (teška hipoksija 0-3, blaga hipoksija 4-7, uredan zbroj 8-10)
- 8) Korištenje prostaglandinskog gela u indukciji ili poticanju započetog porođaja
- 9) Korištenje otopine sintocinona u poticanju trudova i ubrzavanju porođaja („drip“)
- 10) Korištenje ureza međice (epiziotomija u vaginalnom porođaju)
- 11) Ručno ljuštenje posteljice u trećem porođajnom dobu
- 12) Ručna eksploracija materišta u trećem porođajnom dobu
- 13) Poremetnje trudnoće (gestacijski dijabetes melitus, dijabetes melitus tip 1, hipertenzija u trudnoći, HELLP sindrom, preeklampsija, kolestaza )

Dob trudnoće je prikazana u navršenim tjednima izračunatim prema zadnjoj menstruaciji i korigiranim prema ultrazvučnom nalazu iz prvog tromjesečja ukoliko je razlika bila veća od tjedan dana. Paritet majki podijeljen je na prvorotke i višerotke. Porođajna masa je mjerena neposredno po porođaju na vagi (Libela Celje, Slovenija), a vrijednost je zaokružena na najbližu 50 gramsku vrijednost. Duljina novorođenčadi je mjerena u formacijskom koritu i zaokružena na vrijednost najbližeg centimetra.

### **Statističke metode**

Dobiveni rezultati će se pohraniti u MS Excel bazu podataka. Za provjeru distribucije podataka koristit će se test po Kolmogorov-Smirnovu. Za statističku obradu kvalitativnih varijabli koje imaju normalnu razdiobu koristit će se hi kvadrat test, dok će se za kvantitativne koje imaju isti razdiobu koristiti Student t test. Za statističku analizu ćemo koristiti statistički paket SPSS 17.0 (SSPS Inc., Chicago, IL). Kao statistički značajnu postaviti ćemo vrijednost  $p < 0,05$ .



## **4. REZULTATI**

U ispitivanom razdoblju u Klinici je ukupno bilo 17103 porođaja i rođeno je 17517 novorođenčadi. Carskim rezom je dovršeno 4473 (26,2%) porođaja. Bilo je 406 blizanačkih (2%) i 10 (0,00057%) troplodnih porođaja (Tablica 1.)

**Tablica 1.** Ukupan broj jednoplodovih i višeplođovih porođaja, te stopa carskog reza (SC) u KBC Split 2015-2018

	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>
Ukupni broj porođaja	4242	4266	4197	4398
Ukupni broj SC	1022 (24,1)	1122 (26,31)	1150 (27,4)	1179 (26,8)
Višeplođove trudnoće	84 (2)	88 (2)	111 (3)	133 (3)
Blizanačke trudnoće	81 (96)	87 (99)	108 (97)	130 (98)
Trojke	3 (4)	1 (1)	3 (3)	3 (2)
Ukupni broj plodova	4413	4441	4422	4667

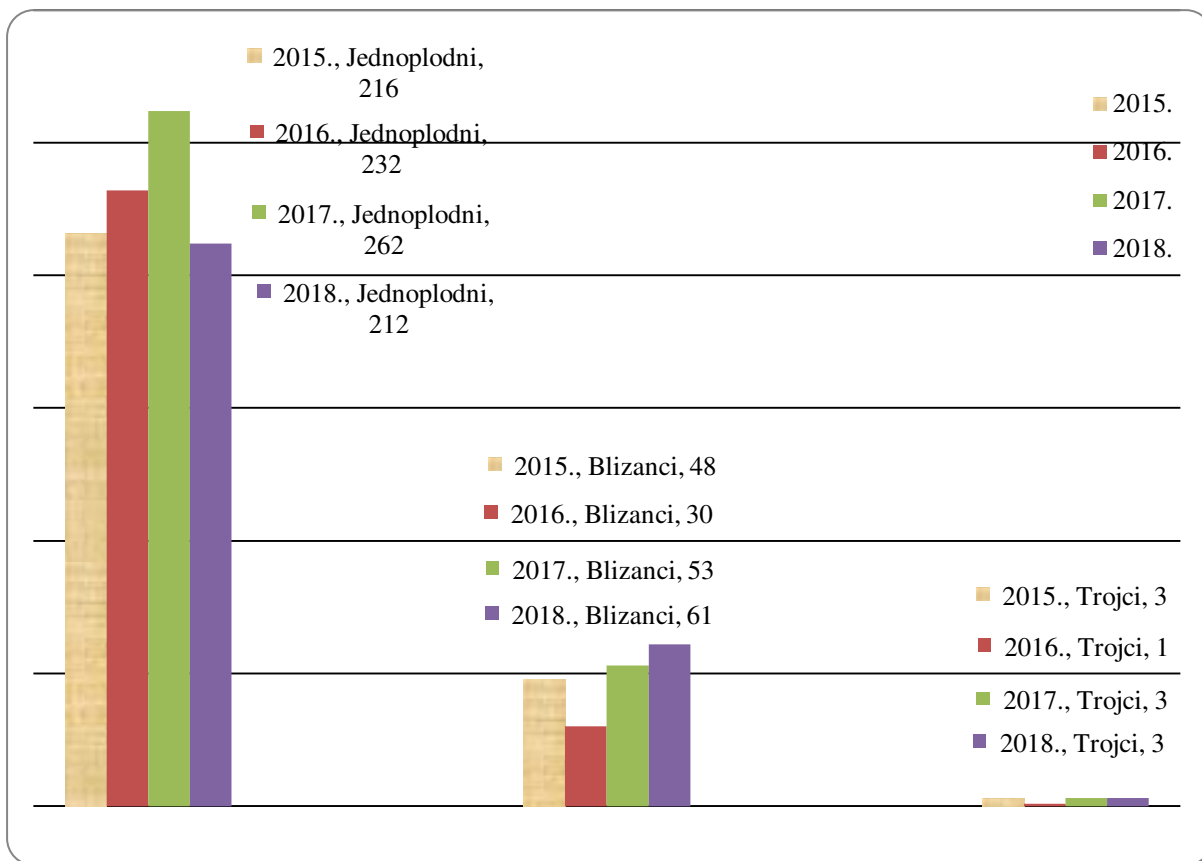
Zabilježen je stalan broj porođaja koji se neznatno mijenjao uz blagi pad 2017. Stopa carskog reza je postepeno rasla uz iznimku 2018. godine kada je zabilježen diskretan pad u odnosu na prethodnu godinu. Broj porođaja višeplođovih trudnoća je (uz iznimku 2016. godine) stalan, kao i broj porođaja blizanaca i trojaka (Tablica 1.).

**Tablica 2.** Ukupan broj prijevremenih porođaja u KBC Split 2015.-2018.

	<b>2015.</b>	<b>2016.</b>	<b>2017.</b>	<b>2018.</b>	<b>*P</b>
	<b>N(%)</b>	<b>N(%)</b>	<b>N(%)</b>	<b>N(%)</b>	
Ukupno porođaja	4242	4266	4197	4398	
Jednoplodne trudnoće	216 (5,09)	232 (5,44)	262 (6,24)	212 (4,82)	
Blizanačke trudnoće	48 (1,13)	30 (0,7)	53 (1,26)	61 (1,39)	0,053
Trojke	3 (0,07)	1 (0,02)	3 (0,07)	3 (0,07)	
Ukupan broj prijevremenih porođaja	267 (6,29)	263 (6,17)	318 (7,58)	276 (6,28)	

\*  $\chi^2$  test

Ukupan broj prijevremenih porođaja u promatranom razdoblju je bio 1124. Najviše ih je bilo 2017. godine (7,58%), a najmanje 2016 (6,17%). Statističkom analizom nismo pronašli razliku u učestalosti prijevremenih porođaja u promatranom razdoblju ( $\chi^2=12,44$ ;  $P=0,053$ ) (Tablica 2.).



**Slika 1.** Raspodjela jednoplodovih prijevremenih porođaja po godinama u KBC Split (2015.-2018.)

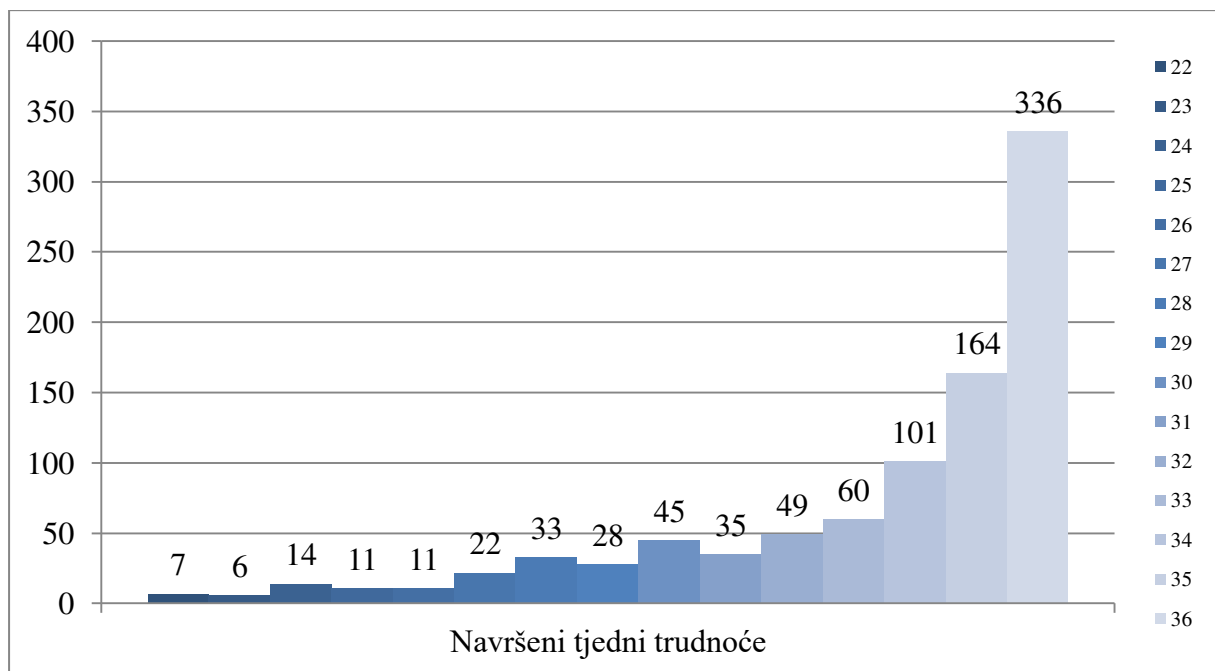
Grafički Slika 1. prikazuje razdiobu učestalosti jednoplodovih, blizanačkih i troplodnih prijevremenih porođaja u promatranom razdoblju.

**Tablica 3.** Raspodjela jednoplodovih prijevremenih porođaja po navršenim tjednima trudnoće u KBC Split (2015.-2018.)

<b>Tjedni</b>	<b>2015.</b>	<b>2016.</b>	<b>2017.</b>	<b>2018.</b>	<b>Ukupno</b>
22.	1	0	4	2	7
23.	3	2	0	1	6
24.	4	3	4	3	14
25.	1	2	6	2	11
26.	2	3	1	5	11
27.	6	3	6	7	22
28.	10	11	5	7	33
29.	7	5	10	6	28
30.	8	11	16	10	45
31.	6	7	9	13	35
32.	12	11	17	9	49
33.	11	19	16	14	60
34.	32	25	22	22	101
35.	37	42	43	42	164
36.	76	88	103	69	336
<b>Ukupno</b>	<b>216</b>	<b>232</b>	<b>262</b>	<b>212</b>	<b>922</b>

Raspodjela jednoplodovih prijevremenih porođaja po navršenim tjednima trudnoće prikazana je u Tablici 3. i Slici 2. Ukupan broj prijevremenih jednoplodovih porođaja u promatranom razdoblju je bio 922.

N



**Slika 2.** Raspodjela jednoplodovih prijevremenih porođaja po navršenim tjednima trudnoće u KBC Split (2015.-2018.).

Grafički Slika 2. prikazuje raspodjelu jednoplodovih prijevremenih porođaja po navršenim tjednima trudnoće u KBC Split (2015.-2018.).

**Tablica 4.** Razdioba jednoplodovih prijevremenih porođaja po stupnju nedonošenosti u KBC Split (2015.-2018.)

<b>Tjedni trudnoće</b>	<b>2015. N (%)</b>	<b>2016. N (%)</b>	<b>2017. N (%)</b>	<b>2018. N (%)</b>	<b>*P</b>
22. -27. <sup>6/7</sup>	17 (7,87)	13 (5,6)	21 (8,02)	20 (9,43)	
28. -31. <sup>6/7</sup>	31 (14,35)	34 (14,66)	40 (15,26)	36 (16,98)	
32. -33. <sup>6/7</sup>	23 (10,65)	30 (12,93)	33 (12,6)	23 (10,85)	0,903
34. -36. <sup>6/7</sup>	145 (67,13)	155 (66,81)	168 (64,12)	133 (62,74)	

\*  $\chi^2$  test

U svim promatranim godinama najmanji broj prijevremenih porođaja je bio u gestacijskoj dobi od 22. -27.<sup>6/7</sup> (ekstremna nedonošenost), a najviše u skupini 34. -36.<sup>6/7</sup> (blaga nedonošenost).

Uporabom  $\chi^2$  testa nismo pronašli statistički značajnu razliku u učestalosti stupnja nedonošenosti ( $\chi^2=4,03$ ;  $P=0,903$ ) (Tablica 4.).

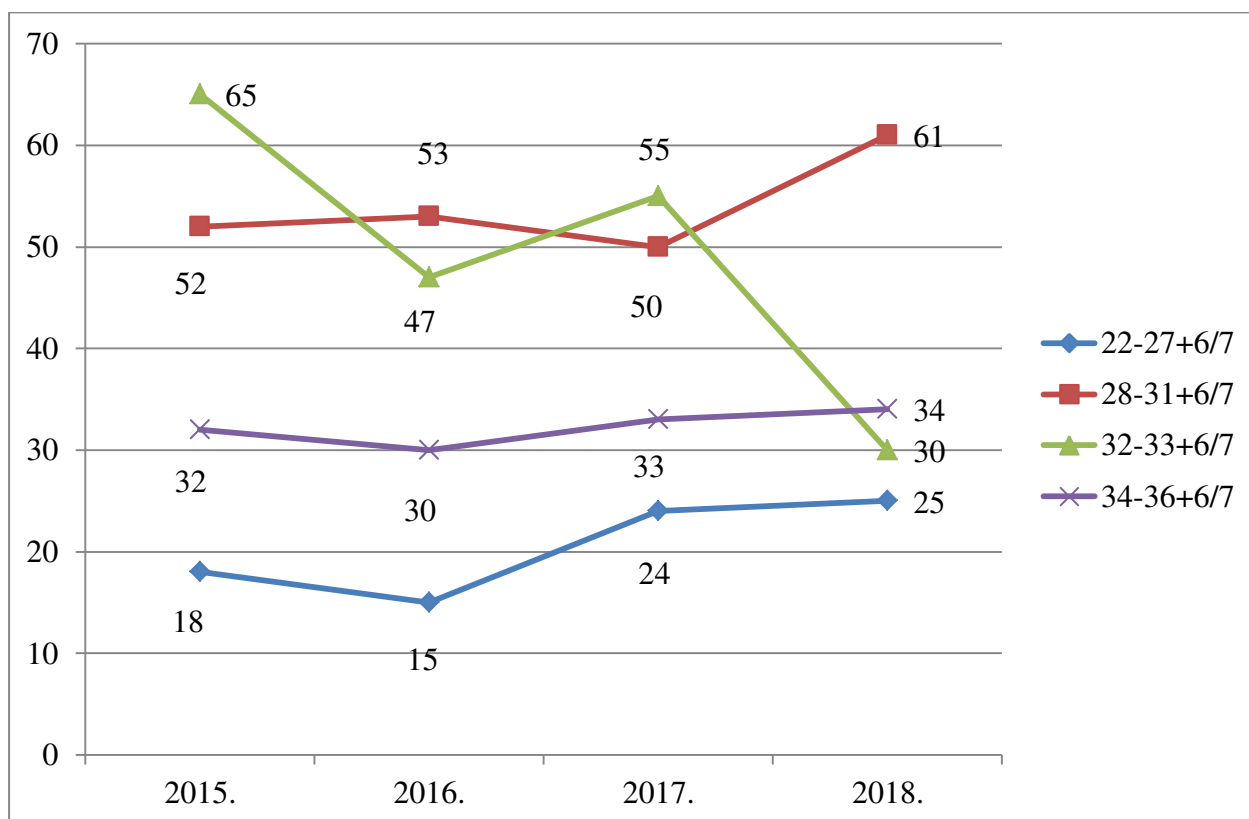
**Tablica 5.** Razdioba načina rađanja jednoplodovih prijevremenih porođaja po stupnju nedonošenosti u KBC Split (2015. – 2018.)

	<b>2015.</b>	<b>2016.</b>	<b>2017.</b>	<b>2018.</b>	<b>*P</b>
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	
22-27 <sup>6/7</sup> tjedana					
SC	3 (18)	2 (15)	5 (24)	5 (25)	0,885
vaginalno	14 (82)	11(85)	16 (76)	15 (75)	
28-31 <sup>6/7</sup> tjedana					
SC	16 (52)	18 (53)	20 (50)	22 (61)	0,783
vaginalno	15 (48)	16 (47)	20 (50)	14 (39)	
32-33 <sup>6/7</sup> tjedana					
SC	15 (65)	14 (47)	18 (55)	7 (30)	0,109
vaginalno	8 (35)	16 (53)	15 (45)	16 (70)	
34-36 <sup>6/7</sup> tjedana					
SC	47 (32)	47 (30)	56 (33)	45 (34)	0,919
vaginalno	98 (68)	108 (70)	112 (67)	88 (66)	

\*  $\chi^2$  test, carski rez (SC)

U promatranom razdoblju nismo pronašli statistički značajnu razliku u dovršenju jednoplodovih prijevremenih trudnoća s obzirom na stupanj nedonošenosti; ekstremna nedonošenost ( $\chi^2=0,65$ ;  $P=0,885$ ), teška nedonešenost ( $\chi^2=1,08$ ;  $P=0,783$ ), umjerena nedonošenost ( $\chi^2 =6,05$ ;  $P=0,109$ ) i blaga nedonošenost ( $\chi^2 =0,49$ ;  $P=0,919$ ) (Tablica 5.).





**Slika 3.** Udio carskog reza u prijevremenim jednoplodnim porođajima prema kategorijama dobi trudnoće tijekom ispitivanog razdoblja u KBC Split (2015. – 2018.)

Grafički Slika 3. prikazuje udio carskog reza u prijevremenim jednoplodnim porođajima prema kategorijama dobi trudnoće tijekom ispitivanog razdoblja u KBC Split (2015. – 2018.)

**Tablica 6.** Razdioba novorođenčadi prema kategorijama porođajne mase u KBC Split (2015. – 2018.)

	<b>Vaginalno</b>	<b>SC</b>	<b>*P</b>
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	
500-999 (g)	56 (68)	26 (32)	
1000-1499 (g)	39 (37)	67 (63)	
1500-2499 (g)	161 (54)	139 (46)	<0,001
≥ 2500 (g)	326 (75)	108 (25)	

\* $\chi^2$  test

Postoji statistički značajna razlika u načinu porođaja djece s obzirom na njihovu porođajnu masu ( $\chi^2=70,85$ ;  $P<0,001$ ). Razlika se najviše uočava u skupini djece čija je porođajna masa  $\geq 2500$  grama. Najmanja razlika u načinu porođaja je u skupini djece čija je porođajna masa 1500-2499 grama (Tablica 6.).

**Tablica 7.** Osnovne karakteristike roditelja i njihove nedonoščadi u KBC Split (2015. – 2018.)

	Vaginalni porođaj	Carski rez	<i>P</i>
Dob (godine)	29,32±3,27	31,20±3,76	‡0,131
Paritet			
prvorotke	183 (50%)	183 (50%)	
drugorotke i višerotke	399 (72%)	157 (28%)	*0,001
Stav glavom	550 (68%)	263(32%)	*0,050
Stav zatkom	32 (29%)	77 (71%)	
Masa (gr)	2451,21±341,7	2130,22±278,1	‡0,081
Duljina (cm)	45,25±2,12	44,4±3,71	‡0,548

‡ Student T test   \* $\chi^2$  test

Nismo pronašli statistički značajnu razliku u dobi majki koje su rađale vaginalno i carskim rezom (30,64±4,23 vs. 31,16±3,76;  $t=-1,14$ ;  $P=0,131$ ). Također nismo našli ni razliku u porođajnoj masi (2451,21±341,7 vs. 2130,22±278,1;  $t=-1,125$ ;  $P=0,081$ ) te duljini (45,25±2,12 vs. 44,4±3,71;  $t=0,6$ ;  $P=0,55$ ) djece koja su rođena vaginalno i carskim rezom. Koristeći  $\chi^2$  test pronašli smo značajnu razliku u paritetu ( $\chi^2$  test=44,91;  $P<0,001$ ) te vodećoj česti u porođaju ( $\chi^2=60,55$ ;  $P<0,050$ ) (Tablica 7.).

**Tablica 8.** APGAR zbroj i pH vrijednost iz pupčane arterije nedonoščadi obzirom na način porođaja u KBC Split (2015.-2018.)

	Vaginalno	SC	*P
	N (%)	N (%)	
pH			
<7,0	2 (40)	3 (60)	
7,0-7,19	21 (62)	13 (38)	<0,001
7,20-7,39	244 (62)	150 (38)	
≥7,40	66 (87)	10 (13)	
APGAR			
0-3	44 (75)	15 (25)	
4-7	72 (34)	142 (66)	<0,001
8-10	466 (72)	183 (28)	

\* $\chi^2$  test

Koristeći  $\chi^2$  test smo dokazali da postoji statistički značajna razlika u pH krvi iz pupčane arterije novorođenčadi između djece rođene vaginalno i carskim rezom ( $\chi^2=19,17$ ;  $P<0,001$ ). Koristeći se istim testom dokazali smo da postoji razlika u APGAR zbroju djece između istraživanih skupina ( $\chi^2=104,22$ ;  $P<0,001$ ) (Tablica 8.).

**Tablica 9.** Usporedba čimbenika vezanih uz vaginalni porođaj nedonoščadi u KBC Split (2015. – 2018.)

	22-27 <sup>6/7</sup>	28-31 <sup>6/7</sup>	32-33 <sup>6/7</sup>	34-36 <sup>6/7</sup>	*P
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
Porodaj stimuliran DRIP-om	21 (38)	34(52)	35(64)	278(68)	<0,001
Porodaj bez stimulacije DRIP-om	35 (62)	31(48)	20(36)	128(32)	
Porodaj uz urez međice	1 (2)	20 (31)	25 (45)	191(47)	<0,001
Porodaj bez ureza međice	55 (98)	45 (69)	30 (55)	215 (53)	
Ručno ljuštenje posteljice	3(5)	1(2)	2 (4)	4 (1)	0,075
Treće porođajno doba bez ručnog ljuštenja posteljice	53 (95)	64 (98)	53 (96)	402 (99)	
Eksploracija materišta	2 (4)	1 (2)	1 (2)	4 (1)	0,468
Treće porođajno doba bez eksploracije materišta	54 (96)	64 (98)	54 (98)	402 (99)	

\* $\chi^2$  test

Pronašli smo statistički značajnu razliku u korištenju otopine sintocinona ( $\chi^2=24,09$ ;  $P<0,001$ ), ureza međice ( $\chi^2=45,07$ ;  $P<0,001$ ) s obzirom na stupanj nedonošenosti. Nismo pronašli razliku u ručnom ljuštenju posteljice ( $\chi^2=6,89$ ;  $P=0,075$ ) između istraživanih skupina te ručne eksploracije materišta u vaginalnim porođajima nedonošene djece ( $\chi^2=2,54$ ;  $P=0,468$ ). (Tablica 9.).

**Tablica 10.** Uporaba prostaglandinskog (PG) gela kod prijevremenog prsnuća vodenjaka u nedonošenim trudnoćama

	22. - 27. <sup>6/7</sup>	28. - 31. <sup>6/7</sup>	32. -33. <sup>6/7</sup>	34. -36. <sup>6/7</sup>	* <i>P</i>
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	
Porodaj carskim rezom					
PG gel	3(15)	16(43)	11(30)	46(20)	0,013
Vaginalni porodaj					
PG gel	17(85)	21(57)	26(70)	179(80)	

\* $\chi^2$  test

U žena kod kojih je došlo do prijevremenog prsnuća vodenjaka koje su tokom porođaja koristile prostaglandinski gel pronašli smo statistički značajnu razliku u načinu završetka porođaja ( $\chi^2=10,67$ ;  $P=0,013$ ) (Tablica 10.).

**Tablica 11.** Učestalost poremetnji trudnoće kod jedноплодovih prijevremenih porođaja obzirom na način porođaja u KBC Split (2015. – 2018.)

	Vaginalni porođaj	Carski rez	*P
	N (%)	N (%)	
GDM	23 (53)	20 (47)	0,745
IDDM	3 (43)	4 (57)	0,782
Preeklampsija	8 (22)	28 (78)	0,014
Sindrom HELLP	2 (11)	16 (89)	0,011
Kolestaza trudnoće	9 (53)	8 (47)	0,862

\* $\chi^2$  test Gestacijski dijabetes melitus (GDM); Inzulin ovisni dijabetes melitus (IDDM)

U žena koje su tijekom trudnoće razvile kliničke simptome preeklampsije ( $\chi^2= 6,02$ ;  $P=0,014$ ) i HELLP sindrom ( $\chi^2= 6,42$ ;  $P=0,011$ ) pronašli smo statistički značajnu razliku u načinu završetka trudnoće. U žena koje su tijekom trudnoće razvile kliničke simptome GDM ( $\chi^2=0,11$ ;  $P=0,745$ ), IDDM ( $\chi^2=0,08$ ;  $P=0,782$ ) te kolestaze ( $\chi^2=0,03$ ;  $P=0,862$ ) nismo pronašli statistički značajnu razliku u načinu porođaja (Tablica 11.).

## **5. RASPRAVA**



U provedenom istraživanju promatrali smo učestalost carskog reza kao načina porođaja jednoplodovih nedonošenih trudnoća u KBC Split. Zanimalo nas je ima li razlike u učestalosti dovršetka trudnoće carskim rezom s obzirom na stupanj nedonošenosti u razdoblju od 2015.-2018. godine.

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da je ukupna stopa carskog reza u Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split u promatranom razdoblju bila stalna, od 24,1% 2015. godine do 26,8% 2018. godine. Ovakva stopa carskog reza je iznad preporučene stope Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) od 15 %, ali uvelike prati trend promjena koje se događaju u suvremenoj perinatologiji. Stopa carskog reza svuda u svijetu raste zbog velikog broja medicinskih i paramedicinskih razloga. Klinika za ženske bolesti i porode KBC Split je tercijarna ustanova perinatalne skrbi u RH te politikom transporta “*in utero*“ skrbi za najrizičnije trudnoće sa šireg područja koje obuhvaća oko milijun stanovnika. U tom kontekstu je stopa carskog reza u KBC Split u granicama očekivanog i nije značajno veća od prosječne stope u Republici Hrvatskoj.

U promatranom razdoblju nismo našli razliku učestalosti prijevremenog porođaja kod jednoplodovih i blizanačkih trudnoća, kao ni sveukupno. Troplodne trudnoće su vrlo rijetke, pa statistička analiza s ovako malim brojevima (ukupno 10) nije opravdana. Najviša zabilježena stopa prijevremenog porođaja je bila 2017. godine i iznosila je 7,58%. Slične rezultate nalazimo i u drugim tercijarnim centrima perinatalne skrbi u RH gdje iznosi oko 6%. Analizom perinatalnih podataka ostalih zemalja EU stopa prijevremenih porođaja je najviša na Cipru (10%), a najniža na Islandu (5,2%) (25). Najveća zabilježena stopa žena mlađih od 20 godina koje su rodile prijevremeno je u Slovačkoj, a starijih od 35 u Italiji (25). SAD su jedina razvijena zemlja među deset s najvećim udjelom prijevremenog porođaja, što se pripisuje kategoriji izbornog (jatrogenog) PP-a (24).

Sljedeći dio istraživanja se odnosio samo na jednoplodove nedonošene trudnoće. Nismo našli razliku u učestalosti nedonošenosti po tjednima trudnoće u promatranom razdoblju, pa smo nedonošene jednoplodove trudnoće grupirali u četiri skupine temeljem stupnja nedonošenosti: a) ekstremna (22-27<sup>6/7</sup> tjedana), b) teška (28 – 31<sup>6/7</sup> tjedana), c) umjerena (32 – 33<sup>6/7</sup> tjedana), i d) blaga (34-36<sup>6/7</sup> tjedana) (18,23).

Treba istaknuti da u literaturi postoje i druge podjele nedonošenosti. Ovu smo izabrali kao najkorišteniju, čime smo htjeli postići najveću usporedivost dobivenih rezultata. Pokazali smo da nema statistički značajne razlike u učestalosti pojedinih tipova nedonošenosti između promatranih godina u istraživanom razdoblju. U svakoj od promatranih godina najmanja je bila učestalost ekstremne, a najveća blage nedonošenosti (56). Ovi rezultati su u suglasju s

većinom literaturnih navoda (56). U medicinskoj dokumentaciji ne postoje podaci o mogućem jatrogenom prematuritetu u svakom od promatranih stupnjeva nedonošenosti, što smatramo jednom od manjkavosti naše studije. Buduća istraživanja će se vrlo vjerojatno temeljiti na ovom čimbeniku, pa bi medicinska dokumentacija trebala obavezno sadržavati i ovaj podatak.

U sljedećoj smo fazi istraživali način porođaja u svakoj skupini nedonošenosti. Niti u jednom stupnju nedonošenosti nismo pronašli statistički značajnu razliku u stopi carskog reza u promatranom razdoblju, odnosno u svakom razdoblju postoji sličan omjer dovršetka trudnoće carskim rezom i vaginalno. Promatrajući rezultate vidljivo je da je najmanja stopa carskog reza u ekstremnoj i blagoj, dok je najveća u teškoj i umjerenoj nedonošenosti.

Ekstremno nedonošena djeca se suočavaju s nizom akutnih i kroničnih bolesti (61). Liječenje i prevencija tih stanja dodatno mogu povećati rizik. Upoznavanje oba roditelja sa svim aspektima perinatalnog ishoda prije odluke o načinu završetka trudnoće je od ogromne važnosti (62).

U nekim sustavima perinatalne skrbi roditeljima nedonošene djece se omogućava izbor između prijema u jedinicu intenzivne skrbi te palijativne “*comfort care*“ opcije (61,62). Većina roditelja se odlučuje za prijam u jedinicu intenzivne skrbi, čak i kada su upoznati sa rizicima ovakvog postupka. Suočavanje oba roditelja s bioetičkim principima je vrlo važno u donošenju odluke o daljnjem tretmanu i liječenju ove djece (61,62).

U promatranom razdoblju nema razlike u frekvenciji prijevremenih porođaja, nema razlike u učestalosti pojedinih stupnjeva nedonošenosti te načinu završetka trudnoće. U literaturi se nalaze diferentni rezultati, od kojih su neki podudarni, a drugi oprečni našima. U Velikoj Britaniji je stopa carskog reza u skupini od 28 do 32 tjedna 69%, što je bitno više nego u našem istraživanju. S druge je strane stopa carskog reza za trudnoće s manje od 28 tjedana 25%, što se podudara sa našim rezultatima (17).

Vjerojatno je ključan razlog za nisku stopu carskog reza u ekstremnoj nedonošenosti stav porodničara i iskustvo pojedine institucije vezano uz realnu šansu preživljenja ploda. Većina ustanova djeci rođenoj u dobi manjoj od 26 tjedana osigurava tzv. “*comfort care*“, mada se može ponuditi i prijam u jedinicu intenzivnog liječenja (61,62). U KBC Split se svakom novorođenčetu iznad 500 g i s više od 22. tjedna pristupa aktivno. Iskustvo nas uči da je realna granica preživljavanja bez teških neuroloških posljedica u KBC Split iznad porođajne mase od 750 g. Vremenom ta granica postaje sve manja i približava se granici porođaja i pobačaja. Postavlja se i pitanje najniže dobi trudnoće u kojoj je preživljavanje i teoretski moguće. Iako je granica prijevremenog porođaja i pobačaja u RH 22 navršena tjedna, činjenica je da se surfaktant u plodnoj vodi pojavljuje s 26 tjedana, te da većina autora smatra

kako preživljenje ispod te gestacijske dobi nije realno (31). Navedeno se podudara s fazama razvoja pluća i početka formiranja funkcionalnih alveola (31). Razlog za nešto višu stopu carskog reza u teškoj i umjerenom nedonošenosti možemo pronaći u češćim anomalijama položaja, držanja i stava fetusa (stav zatkom, poprečni položaj, defleksijski stavovi) u ovoj gestacijskoj dobi, ali i (ne)opravdanom uvjerenju većine porodničara o navodnom zaštitnom učinku carskog reza na perinatalni ishod. Strah liječnika od kasnijih tužbi zbog neželjenih ishoda, u današnje vrijeme predstavlja jedan od najznačajnijih čimbenika u donošenju konačne odluke (16,17,56).

APGAR zbroj je jednostavan sustav bodovanja brze procjene vitalnosti djeteta. Čini ga pet čimbenika: boja kože, frekvencija srca, refleksna podražljivost, mišićni tonus i disanje. Rutinski se određuje u prvoj i petoj minuti, iako ocjena u dvadesetoj minuti najbolje korelira s neurološkim ishodom.

Tijekom istraživanja je 582 od 922 (63,1%) je imalo zabilježen APGAR zbroj u prvoj minuti. Analizom rezultata smo pokazali da postoji statistički značajna razlika u APGAR zbroju između djece rođene vaginalno i carskim rezom. Od 649 djece koje su ušli u kategoriju najboljeg zbroja (8-10) njih 466 (72%) je rođeno vaginalno, a 183 (28%) carskim rezom. Slične rezultate je u svojoj retrospektivnoj studiji dobio Sevenik sa suradnicima(63). Rezultate oprečne našima objavljuje Alfirević sa suradnicima koji nisu našli statistički značajnu razliku u APGAR zbroju između nedonoščadi rođene carskim rezom i vaginalno (16). Postoji više mogućih razloga za takvo nesuglasje rezultata. Alfirević je promatrao isključivo APGAR u petoj minuti nakon rođenja, dok je naša studija uzimala u obzir samo onu iz prve minute. Drugi mogući razlog može biti subjektivni čimbenik obzirom da je APGAR zbroj rezultat iskustva, osobne procjene i institucijskih specifičnosti u ocjenjivanju.

Određivanje pH vrijednosti iz pupčane arterije novorođenčadi je objektivnan način utvrđivanja acido baznog statusa ploda i vrlo konkretna mjera stupnja fetalne acidoze i/ili asfiksije u porođaju. Relativno je siguran pokazatelj kasnijeg neurološkog i motoričkog razvoja djece (64). Iako su debate, u vezi toga koja bi referentna pH vrijednost trebala označavati klinički „značajnu acidemiju“, još uvijek aktualne, najčešće se vrijednost pH manja od 7.20 prema Breschteru smatra biljgom acidoze ploda. (65).

U našem je istraživanju 333 od 922 (36%) nedonoščadi imalo zabilježenu vrijednost pH iz krvi pupkovine. Značajna acidemija je nađena u 39 (11,7%) novorođenčadi, dok ih je 88,3% imalo vrijednost koja se smatra urednom. Analizom rezultata smo pronašli statistički značajnu razliku u pH iz pupkovine s obzirom na način dovršetka porođaja. Od 194 djece koje spadaju u optimalni pH interval (7,20-7,39) 244 (62%) je rođeno vaginalno, a 150 (38%)

carskim rezom. Razlika je još izraženija u intervalu s pH većim od 7,40, gdje je omjer 87% naprama 13% u korist vaginalnog porođaja. Drugačije rezultate je pokazalo istraživanje Roja Rahimi sa suradnicima. Izmjeren je pH svakom od 150 novorođenčadi koji su ušli u njihovu studiju, a rezultati nisu pronašli značajniju statističku razliku u pH s obzirom na način porođaja (66). Moguća razlika može biti u strukturi studije, obzirom da je Rahimi kao kriterije isključenja koristio hitne carske rezove, dijabetes, hipertenziju i prijevremeni porođaj. Mali uzorak i relativno niska incidencija patološke vrijednosti pH iz pupkovine dodatni su razlog njihovog klinički neočekivanog rezultata. Najveću meta analizu je proveo Alfirević sa suradnicima koji nije našao statistički značajnu razliku u porođajnoj asfiksiji mjereno preko pH izmjenjenog iz pupkovine između jednoplodne nedonošene djece rođene vaginalno i carskim rezom. Isti autor nije našao ni razliku u perinatalnoj smrtnosti i prijemu nedonoščadi u jedinicu intenzivne skrbi (15). Naše je istraživanje pokazalo da u djece rođene carskim rezom postoji statistički značajno veća učestalost niskog pH iz pupkovine. Dobivene rezultate treba uzeti s rezervom obzirom na mali broj ispitanica u skupinama (dvije u jednoj te tri u drugoj). Moguće objašnjenje uključuje mogućnost zakašnjele intervencije ili je dokaz da metode kojima je postavljena indikacija za carski rez nisu bile dovoljno objektivne u prepoznavanju akutne fetalne patnje. U današnje vrijeme kvalitetne i dostupne intrapartalne skrbi, prije svega kardiokografskim nadzorom, teško je vjerovati da je kasna intervencija rezultirala lošim perinatalnim ishodom. Značajno više novorođenčadi s niskom APGAR ocjenom u odnosu na onu s niskom vrijednosti pH iz pupkovine jasno pokazuju superiornost objektivne pH-metrije nad subjektivnim ocjenjivanjem po APGAR-ovoj. Važno je sjetiti se da APGAR zbroj služi ocjeni vitalnosti ploda, što se ne podudara uvijek s hipoksijom i posljedičnom acidozom u porođaju. Poistovjetiti lošu APGAR ocjenu s hipoksičnom patnjom fetusa u porođaju i posljedičnom acidozom koja se mjeri preko pH iz pupkovine, predstavlja potpuno pogrešan način izjednačavanja dvije metode koje na različiti način ocjenjuju različite čimbenike perinatalnog ishoda. U Klinici za ženske bolesti i porođaje KBC Split je 2010. godine uvedena metoda određivanja pH iz pupkovine radi objektivizacije događanja u porođaju. U idealnim bi okolnostima trebalo pH iz pupkovine odrediti u svim porođajima, ali se to u Klinici uspijeva u 85-90%. Ovaj se postupak u tercijarnim centrima u RH rutinski provodi samo u Splitu, a u drugima je obično rezerviran za porođaje carskim rezom ili neke specifične situacije. Na takav način indiciran rijetko obuhvaća više od 30% porođaja. U nadolazećem vremenu postupak bi trebao postati rutinski u svim rodilištima. Slična je i preporuka Američkog udruženja ginekologa i opstetričara (engl. *American College of Obstetricians and Gynecologists* - ACOG) (67).

U trudnoći se ponekad javljaju bolesti koje mogu imati utjecaj na majku i na dijete. U našem istraživanju smo analizirali pojavnost GDM, IDDM, preeklampsije, kolestaze i HELLP sindroma. Udruženi s PP-om su samo preeklampsija (28/36; 78%) i HELLP sindrom (16/18; 89%) češće završavali carskim rezom. U literaturi postoji mnoštvo radova koji istražuju utjecaj preeklampsije i HELLP sindroma na način dovršetka trudnoće. Kim sa suradnicima dolazi do rezultata istoznačnih našima. Proučavajući populaciju trudnica s HELLP sindromom, došao je do zaključka da je razlika u učestalosti carskog reza statistički značajna u odnosu na PP-e bez dodatnih komplikacija ( $P < 0.05$ ) (68). Preeklampsija i HELLP sindrom imaju negativan utjecaj na zdravlje majke tako i ukupni perinatalni ishod. Ranijim javljanjem imaju i znatno više komplikacija, pa ne čudi potreba hitnog dovršenja trudnoća s tim komplikacijama u dobi trudnoće koja odgovara razdoblju PP-a. Kada se indicira u interesu majke dob trudnoće je manje bitan čimbenik, a time je veći stupanj nezrelosti češći (69). Važno je naglasiti kako na konačni ishod za plod stupanj nezrelosti predstavlja veći rizik nego poremećaj trudnoće zbog kojeg je ranije dovršenje trudnoće bilo neophodno (70).

Indukcija porođaja s poticanjem trudova je regularan i svakodnevnan opstetrički postupak koji uključuje oko 20% porođaja. Uspjeh indukcije je povezan sa lokalnim nalazom prije indukcije i dobi trudnoće. Jedna od raspoloživih metoda je korištenje prostaglandina u formi gela ili tablete. Takav je oblik indukcije rezerviran za indukcije porođaja s „nezrelim lokalnim nalazom“, one u latentnoj fazi prvog porođajnog doba, ili kod prijevremenog prsnuća vodenjaka prije termina (PPROM). U istraživanju koje smo proveli pronašli smo statistički značajnu razliku u načinu dovršenja trudnoće s obzirom na to jesu li trudnice koristile prostaglandinski gel ili ne. Od 319 ispitanica koje su koristile prostaglandinske pripravke, njih 24% je rodilo carskim rezom a ostale (76%) vaginalno.

Čak 71% indukcija pripravcima prostaglandina je bilo u razdoblju blage nedonošenosti (34. - 36.<sup>6/7</sup> tjedana). Rezultate istovjetne našima dobio je i Kim sa suradnicima u svojoj retrospektivnoj kohortnoj studiji. Od 155 promatranih ispitanica 57% je rodilo vaginalno, a 43% carskim rezom, od čega je 62,8% bilo u dobi trudnoće od 34. -36.<sup>6/7</sup> tjedna (71). Slične ishode, ali na znatno većoj populaciji je opisao i Sievert. Na njegovom je uzorku uspješnost vaginalnog porođaja bila 62,8% (72).

Analizirajući paritet žena s PP-om u kontekstu načina rađanja ustanovili smo da postoji statistički značajna razlika među ispitanicama. Podjednak broj prvorođanke je rađalo vaginalno i carskim rezom (183 vs. 183), dok je statistički značajno više drugorođanke i višerođanke rađalo vaginalno (399 vs. 157). Derbent i suradnici su pokazali kako multipare češće rađaju vaginalnim putem (71.4%) nego carskim rezom (28.6%)(73). Osim što je poznato da se

promjene koje se događaju u mekom dijelu porođajnog kanala brže događaju kod višerotki, epidemiološka istraživanja su pokazala da su preeklampsija i HELLP češće kod prvotki što svakako može doprinijeti uočenoj razlici (69).

Osnovna prednost naše studije pred sličnima u literaturi je relativno velik broj ispitanica. Osnovnu zamjerku predstavlja nepotpuna, a ponegdje i neprecizna medicinska dokumentacija (najviše izraženo kod APGAR zbroja i vrijednosti pH iz pupkovine). Digitalizacijom vođenja medicinske dokumentacije navedeni bi nedostaci bili lako rješivi. Nažalost, KBC Split još nema potpuno razvijen i funkcionalan informatički sustav pohrane medicinske dokumentacije čime je kvaliteta i provedba ovog i sličnih istraživanja limitirana. Još je značajniji negativni utjecaj koji papirnato i ručno vođena administracija ima na opcije analize cjelokupnog rada, uočavanje mogućih sistemskih pogreški i na ograničenja unaprjeđenja poslovanja koja bi iz boljih baza podataka mogla proizaći.

## **6. ZAKLJUČAK**

1. U promatranom razdoblju učestalost prijevremenog porođaja je bila stalna kako jednoplodovih tako i višeplodovih trudnoća.
2. Nije bilo razlike u učestalosti pojedinih stupnjeva nedonošenosti jednoplodovih trudnoća.
3. Nema razlike u učestalosti carskog reza s obzirom na stupanj nedonošenosti.
4. Stopa carskog reza u prijevremenim jednoplodovim porođajima je nepromijenjena.
5. Nije bilo razlike u dobi majki, masi i duljini nedonošene djece rođene vaginalno i carskim rezom.
6. Prvorotke češće rađaju nedonošenu djecu carskim rezom.
7. Nedonošena djeca rođena vaginalno imaju niži APGAR zbroj, dok ona rođena carskim rezom imaju niži pH iz umbilikalne arterije.
8. Trudnice koje su koristile prostaglandinski gel su češće rađale vaginalno nego carskim rezom.
9. Žene koje su tijekom trudnoće pobolijevale od preeklampsije i HELLP su češće rađale carskim rezom.



## **7. LITERATURA**

1. Jacob L, Taskan S, Macharey G, Sechet I, Ziller V, Kostev K. Impact of caesarean section on mode of delivery, pregnancy-induced and pregnancy-associated disorders, and complications in the subsequent pregnancy in Germany. *Ger Med Sci.* 2016;14:06.
2. Temmerman M. Caesarean section surgical techniques: all equally safe. *Lancet.* 2016;388(10039):8-9.
3. Mylonas I, Friese K. Indications for and Risks of Elective Cesarean Section. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(29-30):489-95.
4. Mittal S, Pardeshi S, Mayadeo N, Mane J. Trends in cesarean delivery: rate and indications. *J Obstet Gynaecol India.* 2014;64(4):251-4.
5. Barber EL, Lundsberg LS, Belanger K, Pettker CM, Funai EF, Illuzzi JL. Indications contributing to the increasing cesarean delivery rate. *Obstet Gynecol.* 2011;118(1):29-38.
6. Ni L, Elsharty A, McConachie I. Cesarean birth - What's in a name? *Int J Obstet Anesth.* 2018;34:5-9.
7. Sherrod MM. The History of Cesarean Birth From 1900 to 2016. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2017;46(4):628-36.
8. Betran AP, Ye J, Moller AB, Zhang J, Gulmezoglu AM, Torloni MR. The Increasing Trend in Cesarean Section Rates: Global, Regional and National Estimates: 1990-2014. *PLoS One.* 2016;11(2):e0148343.
9. Boatin AA, Schlottheuber A, Betran AP, Moller AB, Barros AJD, Boerma T, et al. Within country inequalities in caesarean section rates: observational study of 72 low and middle income countries. *BMJ.* 2018;360:55.
10. Hofmeyr GJ, Mathai M, Shah A, Novikova N. Techniques for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD004662.
11. Quinlan JD, Murphy NJ. Cesarean delivery: counseling issues and complication management. *Am Fam Physician.* 2015;91(3):178-84.
12. Kallianidis AF, Schutte JM, van RJ, van den Akker T. Maternal mortality after cesarean section in the Netherlands. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;229:148-52.
13. Signore C, Klebanoff M. Neonatal morbidity and mortality after elective cesarean delivery. *Clin Perinatol.* 2008;35(2):361-71.
14. Salmeen K, Brincat C. Time from consent to cesarean delivery during labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(3):212-6.

15. Benzouina S, Boubkraoui M, Mrabet M, Chahid N, Kharbach A, El-Hassani A, i sur. Fetal outcome in emergency versus elective cesarean sections at Souissi Maternity Hospital, Rabat, Morocco. *Pan Afr Med J.* 2016;23:197.
16. Alfirevic Z, Milan SJ, Livio S. Caesarean section versus vaginal delivery for preterm birth in singletons. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(6):CD000078.
17. Drife J. Mode of delivery in the early preterm infant (<28 weeks). *BJOG.* 2006;113 Suppl 3:81-5.
18. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science.* 2014;345(6198):760-5.
19. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008;371(9606):75-84.
20. Ananth CV, Vintzileos AM. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006;19(12):773-82.
21. Muglia LJ, Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. *N Engl J Med.* 2010;362(6):529-35.
22. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008;371(9606):75-84.
23. Damus K. Prevention of preterm birth: a renewed national priority. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2008;20(6):590-6.
24. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, i sur. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health.* 2013;10 Suppl 1:S2.
25. Delnord M, Blondel B, Zeitlin J. What contributes to disparities in the preterm birth rate in European countries. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015;27(2):133-42.
26. Challis JRG, Matthews SG, Gibb W, Lye SJ. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. *Endocr Rev.* 2000;21(5):514-50.
27. Robinson JN, Regan JA, Norwitz ER. The epidemiology of preterm labor. *Semin Perinatol.* 2001;25(4):204-14.
28. Norwitz ER, Robinson JN, Challis JR. The control of labor. *N Engl J Med.* 1999;341(9):660-6.
29. Robinson JN, Norwitz ER, Cohen AP, McElrath TF, Lieberman ES. Episiotomy, operative vaginal delivery, and significant perinatal trauma in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181:1180-4.

30. Norwitz ER, Robinson JN. A systematic approach to the management of preterm labor. *Semin Perinatol.* 2001;25(4):223-35.
31. Gabbe S, Niebyl J, Simpson J, Landon M, Galan H, Jauniaux E, i sur. *Obstetrics:Normal and Problem Pregnancies.* 7. Izdanje. New York, Philadelphia: Elsevier; 2016.
32. Olson DM, Zaragoza DB, Shallow MC, Cook JL, Mitchell BF, Grigsby P, i sur. Myometrial activation and preterm labour: evidence supporting a role for the prostaglandin F receptor--a review. *Placenta.* 2003;24 Suppl A:S47-S54.
33. Matsumoto T, Sagawa N, Yoshida M, Mori T, Tanaka I, Mukoyama M, i sur. The prostaglandin E2 and F2 alpha receptor genes are expressed in human myometrium and are down-regulated during pregnancy. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997;238(3):838-41.
34. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, i sur. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med.* 2003;348(24):2379-85.
35. Skoll A, St LP, Amiri N, Delisle MF, Lalji S. The evaluation of the fetal fibronectin test for prediction of preterm delivery in symptomatic patients. *J Obstet Gynaecol Can.* 2006;28(3):206-13.
36. Agrawal V, Hirsch E. Intrauterine infection and preterm labor. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012;17(1):12-9.
37. Berghella V, Hayes E, Visintine J, Baxter JK. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(4):CD006843.
38. Robinson JN, Economy KE, Feinberg BR, Norwitz ER. Cervical hydrosography in pregnancy to assess cervical length by transabdominal ultrasound. *Obstet Gynecol.* 2000;96(6):1023-5.
39. Ancel PY. Perspectives in the prevention of premature birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;117 Suppl 1:S2-S5.
40. Ness A, Visintine J, Ricci E, Berghella V. 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):426-7.
41. Condon JC, Jeyasuria P, Faust JM, Wilson JW, Mendelson CR. A decline in the levels of progesterone receptor coactivators in the pregnant uterus at term may antagonize progesterone receptor function and contribute to the initiation of parturition. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(16):9518-23.

42. Chen C, Opazo JC, Erez O, Uddin M, Santolaya-Forgas J, Goodman M, et al. The human progesterone receptor shows evidence of adaptive evolution associated with its ability to act as a transcription factor. *Mol Phylogenet Evol.* 2008;47(2):637-49.
43. Hubinont C, Debieve F. Prevention of preterm labour: 2011 update on tocolysis. *J Pregnancy.* 2011;2011:941057.
44. Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, Klein RW, Zollinger TW, Golichowski AM. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol.* 2009;113(3):585-94.
45. Anotayanonth S, Subhedar NV, Garner P, Neilson JP, Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD004352.
46. Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP. Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(2):134-20.
47. Al-Omari WR, Al-Shammaa HB, Al-Tikriti EM, Ahmed KW. Atosiban and nifedipine in acute tocolysis: a comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;128(1-2):129-34.
48. Seelbach-Goebel B. Antibiotic Therapy for Premature Rupture of Membranes and Preterm Labor and Effect on Fetal Outcome. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2013;73(12):1218-27.
49. Cousens S, Blencowe H, Gravett M, Lawn JE. Antibiotics for pre-term pre-labour rupture of membranes: prevention of neonatal deaths due to complications of pre-term birth and infection. *Int J Epidemiol.* 2010;39 Suppl 1:i134-i143.
50. Edmond K, Zaidi A. New approaches to preventing, diagnosing, and treating neonatal sepsis. *PLoS Med.* 2010;7(3):e1000213.
51. Schrag S, Schuchat A. Prevention of neonatal sepsis. *Clin Perinatol.* 2005;32(3):601-15.
52. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD004454.
53. Patel RM. Short- and Long-Term Outcomes for Extremely Preterm Infants. *Am J Perinatol.* 2016;33(3):318-28.
54. Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, Brett CM, Cladis F, Davis PJ. Outcomes for extremely premature infants. *Anesth Analg.* 2015;120(6):1337-51.

55. Schug TT, Erlebacher A, Leibowitz S, Ma L, Muglia LJ, Rando OJ, i sur. Fetal programming and environmental exposures: implications for prenatal care and preterm birth. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1276:37-46.
56. Kardum D, Filipović Grčić B, Muller A, Dessardo S. Outcomes of very low birth weight infants born by vaginal delivery versus cesarean section. *Signa Vitae.* 2016;14(2):46-50.
57. Nikolić E., Filipović Grčić B, Dražančić A. Transport ugrožene novorođenčadi "k sebi" i regionalna organizacija perinatalne zdravstvene zaštite. *Gynaecol Perinatol.* 2002;11:25-34.
58. Hohlagschwandtner M, Husslein P, Klebermass K, Weninger M, Nardi A, Langer M. Perinatal mortality and morbidity. Comparison between maternal transport, neonatal transport and inpatient antenatal treatment. *Arch Gynecol Obstet.* 2001;265(3):113-8.
59. Terzidou V, Bennett PR. Preterm labour. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2002;14(2):105-13.
60. Simoes R, Cavalli RC, Bernardo WM, Salomao AJ, Baracat EC. Cesarean delivery and prematurity. *Rev Assoc Med Bras.* 2015;61(6):489-94.
61. Kaempf JW, Tomlinson MW, Tuohey J. Extremely premature birth and the choice of neonatal intensive care versus palliative comfort care: an 18-year single-center experience. *J Perinatol.* 2016;36(3):190-5.
62. Boss RD. Palliative care for extremely premature infants and their families. *Dev Disabil Res Rev.* 2010;16(4):296-301.
63. Svenvik M, Brudin L, Blomberg M. Preterm Birth: A Prominent Risk Factor for Low Apgar Scores. *Biomed Res Int.* 2015;2015:978079.
64. Seth B, Datta V, Bhakhri BK. Umbilical artery pH at birth and neurobehavioral outcome in early preterm infants: A cohort study. *J Pediatr Neurosci.* 2014;9(1):7-10.
65. Bretscher J, Saling E. pH values in the human fetus during labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1967;97(7):906-11.
66. Rahimi R, Akbarian Rad Z, Zahed Pasha Y, Haghshenas Mojaveri M. The effect of mode of delivery on the umbilical artery pH. *Caspian J Pediatr.* 2016;2(1):113-7.
67. ACOG Committee Opinion No. 348, November 2006: Umbilical cord blood gas and acid-base analysis. *Obstet Gynecol.* 2006;108(5):1319-22.

68. Kim HY, Sohn YS, Lim JH, Kim EH, Kwon JY, Park YW, i sur. Neonatal outcome after preterm delivery in HELLP syndrome. *Yonsei Med J.* 2006;47(3):393-8.
69. Alanis MC, Robinson CJ, Hulsey TC, Ebeling M, Johnson DD. Early-onset severe preeclampsia: induction of labor vs elective cesarean delivery and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(3):262-6.
70. Yildirim G, Gungorduk K, Aslan H, Gul A, Bayraktar M, Ceylan Y. Comparison of perinatal and maternal outcomes of severe preeclampsia, eclampsia, and HELLP syndrome. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2011;12(2):90-6.
71. Kim YM, Park JY, Sung JH, Choi SJ, Oh SY, Roh CR, i sur. Predicting factors for success of vaginal delivery in preterm induction with prostaglandin E2. *Obstet Gynecol Sci.* 2017;60(2):163-9.
72. Sievert RA, Kuper SG, Jauk VC, Parrish M, Biggio JR, Harper LM. Predictors of vaginal delivery in medically indicated early preterm induction of labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(3):375.
73. Derbent AU, Karabulut A, Yildirim M, Simavli SA, Turhan NO. Evaluation of risk factors in cesarean delivery among multiparous women with a history of vaginal delivery. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2012;13(1):15-20.

## **8. SAŽETAK**



**Cilj istraživanja:** Istražiti učestalost dovršetka jedноплодovih nedonošenih trudnoća carskim rezom.

**Ispitanici i metode:** Istraživano razdoblje obuhvaća period od 01.01.2015.-31.12.2018. Podaci su prikupljeni su popisnom metodom iz pisanih rađioničkih protokola Klinike za ženske bolesti i porođaje KBC-a Split.

### **Rezultati:**

U promatranom razdoblju je bilo 1124 prijevremena porođaja, a od toga 922 jedноплодovih trudnoća. U istraživanom razdoblju nije bilo razlike u učestalosti prijevremenog porođaja između istraživanih godina ( $\chi^2=12,44$ ;  $P=0,053$ ). U promatranom razdoblju nismo našli razlike u učestalosti raznih stupnjeva nedonošenosti ( $\chi^2=4,03$ ;  $P=0,903$ ) kao ni u načinu dovršetka trudnoće; ekstremna nedonošenost ( $\chi^2=0,65$ ;  $P=0,885$ ), teška nedonošenost ( $\chi^2=1,07$ ;  $P=0,783$ ), umjerena nedonošenost ( $\chi^2=6,05$ ;  $P=0,109$ ), i blaga nedonošenost ( $\chi^2=0,49$ ;  $P=0,919$ ). Uočili smo razliku u načinu dovršetka trudnoće s obzirom na porođajnu masu djece ( $\chi^2=70,85$ ;  $P<0,001$ ). Nismo vidjeli razliku u dobi majki koje su rađale vaginalno i carskim rezom ( $t=-1,14$ ;  $p=0,13$ ), kao ni u razliku u porođajnoj masi ( $t=-1,125$ ;  $P=0,08$ ) i duljini djece ( $t=0,6$ ;  $p=0,548$ ). Pronašli smo razliku u paritetu majki ( $\chi^2$  test= $44,91$ ;  $P<0,001$ ) te vodećoj česti u porođaju ( $\chi^2=60,55$ ;  $P<0,050$ ). Dokazali smo razliku u kategorijama pH vrijednosti krvi iz pupčane arterije novorođenčadi djece rođene vaginalno i carskim rezom ( $\chi^2=19,17$ ;  $p<0,050$ ) te u APGAR zbroju djece između istraživanih skupina ( $\chi^2=104,22$ ;  $P<0,001$ ). U žena koje su tijekom trudnoće razvile kliničke simptome preeklampsije ( $\chi^2=6,02$ ;  $P=0,014$ ) i HELLP sindroma ( $\chi^2=6,42$ ;  $P=0,011$ ) pronašli smo statistički značajnu razliku u načinu završetka trudnoće. U žena koje su tijekom trudnoće razvile kliničke simptome GDM ( $\chi^2=0,11$ ;  $P=0,745$ ), IDDM ( $\chi^2=0,08$ ;  $P=0,782$ ), te kolestaze ( $\chi^2=0,03$ ;  $P=0,862$ ) nismo pronašli statistički značajnu razliku u načinu porođaja.

**Zaključci:** Naše istraživanje pokazalo je da u promatranom razdoblju nema razlike u učestalosti svih prijevremenih porođaja. Učestalost jedноплодovih nedonošenih trudnoća je u promatranom razdoblju stalna, kao i njihova razdioba po stupnju nedonošenosti. Nismo pronašli razlike u učestalosti dovršetka trudnoće carskim rezom s obzirom na stupanj nedonošenosti, ali smo pronašli razliku u odnosu na porođajnu masu djece. Način porođaja ima utjecaja na vrijednost zbroja po Apgarovoj te pH vrijednost iz pupčane arterije.

## **9. SUMMARY**

**Aim:** The aim of the study was to investigate does delivery mode has impact on perinatal outcome in singleton preterm birth.

**Material and methods:** This retrospective study included singleton preterm deliveries in the period from January 1, 2015 to December 31, 2018. Data were collected from the official delivery book of University Hospital of Split.

**Results:** In investigate period there was 1124 preterm births, and 922 singletons. There was no statistically significant difference in the preterm delivery rate ( $\chi^2=12.44$ ;  $P=0.053$ ). Also there were no difference in degree of prematurity ( $\chi^2=4.03$ ;  $P=0.903$ ), and in cesarean delivery rate in different degrees of prematurity; extreme ( $\chi^2=0.65$ ;  $P=0.885$ ), very ( $\chi^2=1.07$ ;  $P=0.783$ ), moderate ( $\chi^2=6.05$ ;  $P=0.109$ ), and mild ( $\chi^2=0.49$ ;  $P=0.919$ ). We found difference in birth weight ( $\chi^2=70.85$ ;  $P<0.001$ ) between investigated groups. There was a statistically significant difference in maternal age ( $t=-1,14$ ;  $P=0.13$ ), birth weight ( $t=-1.125$ ;  $P=0.08$ ) and length of newborns ( $t=0.6$ ;  $P=0.548$ ). We find difference in parity and ( $\chi^2$  test=44,91;  $P<0.001$ ) and presentation ( $\chi^2=60.55$ ;  $P<0.050$ ) between investigated groups. There was a statistically significant difference in the APGAR score ( $\chi^2=104.22$ ;  $P<0.001$ ) and umbilical artery pH ( $\chi^2=19.17$ ;  $P<0.050$ ) between study groups. In women with preeclampsia ( $\chi^2=6.02$ ;  $P=0.014$ ) and HELLP ( $\chi^2=6.42$ ;  $P=0.011$ ) we find difference in delivery mode between study groups.

**Conclusion:** Our research has shown that there is no difference in the incidence of all premature deliveries in the observed period. The frequency of uncommon premature pregnancies is constant in the observed period, as well as their distribution by degree of non-obesity. We did not find any differences in the incidence of pregnancy completion with Caesarean section due to the degree of inadequacy, but we found a difference in relation to the birth weight of children. The method of delivery has an effect on the value of the sum of Apgarus and the pH of the umbilical artery.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**Ime i prezime:** Luka Vulić

**Adresa:** Miroslava Krležje 4, 21000 Split

**Telefon:** 021 209 667

**Mobile:** 091 501 99 05

**Elektronička pošta:** luka.vulic@gmail.com

**Državljanstvo:** hrvatsko

**Datum i mjesto rođenja:** 08. rujna 1994. Zagreb, Republika Hrvatska

**Školovanje:** Osnovna škola: OŠ Sućidar 2001.- 2009.

Srednja škola: III. Gimnazija Split 2009.-2013.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu 2013.-2019.

**Publikacije:**

1. Z Benzon, S Benzon, SZ Tomas, IK Prusac, **L Vulić**, M Vulić, V Stefanovic. Immunohistochemical demonstration of RECK protein and interleukin-6 in fetal membranes from singleton pregnancies with late preterm delivery, intact membranes and histological chorioamnionitis. Biotechnic & Histochemistry. DOI 10.1080./10520295.2018.1511061
2. Vulić M, Lalić L, **Vulić L**, Roje D, Benzon Z, Meštrović Z. Discordant twin growth in dichorionic twin pregnancies and risk of preterm delivery in University Hospital Split – retrospective study, three year experience. Acta Clin Croat. 2017;56:1-5.

Materinji jezik: hrvatski

Strani jezici: engleski

Tehničke vještine i kompetencije: poznavanje rada na računalu, MS Office

Vozačka dozvola: B kategorija