

# Carski rez kod teške nedonošenosti u KBC-u Split

---

**Tramontana, Matea**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*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:171:229167>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-05**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Matea Tramontana**

**CARSKI REZ KOD TEŠKE NEDONOŠENOSTI U KBC SPLIT**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2021./2022.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Zoran Meštrović, dr.med.**

**Split, srpanj 2022.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Matea Tramontana**

**CARSKI REZ KOD TEŠKE NEDONOŠENOSTI U KBC SPLIT**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2021./2022.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Zoran Meštrović, dr. med.**

**Split, srpanj 2022.**

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Prijevremeni porođaj .....</b>	<b>2</b>
1.1.1. Definicija prijevremenog porođaja.....	2
1.1.2. Podjela prijevremenog porođaja.....	2
1.1.2.1. Podjela prema kliničkim kriterijima.....	2
1.1.2.1.1. Spontani prijevremeni porođaj (SPP) .....	2
1.1.2.1.2. Prijevremeno prsnuće vodenjaka u trudnoći prije termina (PPROM) .....	2
1.1.2.1.3. Jatrogeni ili izborni prijevremeni porođaj.....	3
1.1.2.2. Podjela prema dobi trudnoće.....	3
1.1.3. Učestalost prijevremenog porođaja.....	4
1.1.4. Etiopatogeneza prijevremenog porođaja .....	4
1.1.5. Rizični čimbenici prijevremenog porođaja .....	5
1.1.6. Anatomija i fiziologija maternice.....	6
1.1.6.1. Građa, fiziologija i patofiziologija miometrija u prijevremenom porođaju ...	7
1.1.6.2. Fiziologija i patofiziologija vrata maternice u prijevremenom porođaju.....	7
1.1.7. Dijagnostika prijetećeg prijevremenog porođaja .....	8
1.1.8. Prevencija i profilaksa prijevremenog porođaja.....	8
1.1.9. Terapija prijetećeg prijevremenog porođaja .....	9
1.1.9.1. Tokolitici .....	9
1.1.9.2. Antibiotici.....	11
1.1.9.3. Kortikosteroidi .....	12
1.1.10. Prematuritet kao klinički problem.....	12
1.1.10.1. Posljedice prematuriteta u neonatalno doba.....	13
1.1.10.2. Kasne posljedice prematuriteta .....	13
1.1.11. Regionalna organizacija rodilišta s obzirom na prijevremeni porođaj.....	13
<b>1.2. Carski rez .....</b>	<b>14</b>
1.2.1. Povijest carskog reza.....	15
1.2.2. Incidencija carskog reza u Republici Hrvatskoj i svijetu.....	16
1.2.3. Operacijske tehnike kod carskog reza.....	17

1.2.3.1.	Standardna operacijska tehnika (Pfannenstiel) .....	17
1.2.3.2.	Klasični carski rez .....	17
1.2.3.3.	Operacijska tehnika carskog reza prema Misgav – Landachu .....	18
1.2.4.	Komplikacije carskog reza .....	18
1.2.4.1.	Maternalni morbiditet i mortalitet kod carskog reza .....	18
1.2.4.1.1.	Infekcije kirurške rane .....	19
1.2.4.1.2.	Endometritis .....	19
1.2.4.1.3.	Atonija uterusa .....	19
1.2.4.1.4.	Tromboembolijski incidenti .....	20
1.2.4.2.	Fetalni morbiditet i mortalitet kod carskog reza .....	20
1.2.4.3.	Podjela na elektivni i hitni carski rez .....	21
<b>1.3.</b>	<b>Modalitet prijevremenog porođaja.....</b>	<b>21</b>
1.3.1.	Vaginalni porođaj vs. carski rez u prijevremenom porođaju .....	21
<b>2.</b>	<b><i>CILJ ISTRAŽIVANJA.....</i></b>	<b>23</b>
2.1.	Cilj istraživanja .....	24
2.2.	Hipoteze.....	24
<b>3.</b>	<b><i>MATERIJALI I METODE.....</i></b>	<b>25</b>
3.1.	Etička načela .....	26
3.2.	Organizacija studije .....	26
3.3.	Ispitanice .....	26
3.4.	Opis istraživanja.....	27
3.5.	Statistička obrada podataka.....	27
<b>4.</b>	<b><i>REZULTATI.....</i></b>	<b>28</b>
4.1.	Analiza modaliteta dovršetka trudnoće kod svih porođaja i prijevremenih porođaja .....	29
4.2.	Analiza modaliteta dovršetka jednoplodovih nedonošenih trudnoća između 28. i 31. <sup>+6/7</sup> tjedna gestacije .....	34
<b>5.</b>	<b><i>RASPRAVA .....</i></b>	<b>41</b>
<b>6.</b>	<b><i>ZAKLJUČAK.....</i></b>	<b>46</b>

<b>7. LITERATURA.....</b>	<b>48</b>
<b>8. SAŽETAK.....</b>	<b>55</b>
<b>9. SUMMARY.....</b>	<b>58</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>61</b>

## **Zahvala**

*Neizmjerne hvala mom mentoru doc. dr. sc. Zoranu Meštroviću što me pristao voditi kroz zadnje poglavlje mog studiranja. Hvala na jednostavnosti, pristupačnosti, ljubaznosti i pruženoj stručnoj pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.*

*Hvala svim profesorima Medicinskog fakulteta u Splitu i liječnicima Kliničkog bolničkog centra Split na izdvojenom vremenu, prenesenom znanju i pruženim prilikama tijekom svih ovih godina.*

*Naposljetku, najveće hvala mojoj obitelji i prijateljima na neizmjernej ljubavi, potpori i pruženoj pomoći tijekom cijelog studiranja. Hvala im što su bili tu i vjerovali u mene, kada to sama nisam.*

## POPIS OZNAKA I KRATICA

**PP** – prijevremeni porođaj (engl. *preterm birth*)

**SPP** – spontani prijevremeni porođaj (engl. *spontaneous preterm birth*)

**PG** – prostaglandin (engl. *prostaglandins*)

**COX** – ciklooksigenaza (engl. *cyclooxygenase*)

**PGDH** – prostaglandin-dehidrogenaza (engl. *prostaglandin dehydrogenase*)

**UPA** – uterini protein aktivacije (engl. *uterine activation protein*)

**cAMP** – ciklički adenil-monofosfat (engl. *cyclic adenosine monophosphate*)

**NO** – dušikov monoksid (engl. *nitric oxide*)

**fFN** – fetalni fibronektin (engl. *fetal fibronectin*)

**17 $\alpha$ OHPC** – 17 $\alpha$ - hidroksiprogesteron kaproat (engl. *hydroxyprogesterone caproate*)

**FDA** – Agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*)

**RDS** – respiratorni distress sindrom (engl. *respiratory distress syndrome*)

**CV** – conjugata vera

**DVT** – duboka venska tromboza (engl. *deep vein thrombosis*)

**APGAR zbroj** – indeks vitalnosti novorođenčeta (engl. *Appearance, Pulse, Grimace, Activity and Respiration*)

**CRP** – c-reaktivni protein (engl. *c-reactive protein*)

**HELLP sindrom** – sindrom koji uključuje hemolizu, povišene jetrene enzime i snižen broj trombocita (engl. *Haemolysis, Elevated Liver enzymes, Low platelet count*)

**NICE** – Nacionalni institut zdravstvene i kliničke izvrsnosti (engl. *National Institute for Health and Care Excellence*)



## **1. UVOD**

## **1.1. Prijevremeni porođaj**

### **1.1.1. Definicija prijevremenog porođaja**

Prijevremeni porođaj (PP) je svaki porođaj koji se javlja u gestacijskoj dobi manjoj od 37 tjedana ili 259 dana od prvoga dana posljednje menstruacije, neovisno o porođajnoj masi ploda. Donja granica niske gestacijske dobi, koja se koristi za razlikovanje prijevremenog porođaja od spontanog pobačaja, razlikuje se ovisno o mjestu. U Republici Hrvatskoj ona iznosi 22 tjedna, dok u većini razvijenih zemalja svijeta iznosi 20 tjedana. Također, izvještaji o učestalosti prijevremenog porođaja razlikuju se među različitim rasama, etničkim skupinama, zemljama i institucijama. Smatra se da je 5 do 18 % svih trudnoća povezano s prijevremenim porođajem (1-3).

### **1.1.2. Podjela prijevremenog porođaja**

#### **1.1.2.1. Podjela prema kliničkim kriterijima**

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

SPP je porođaj prije navršenih 37 tjedana gestacije koji je započeo kontrakcijama maternice bez prethodnog prsnuća vodenjaka. Mehanizmi koji dovode do preuranjenih kontrakcija još nisu u potpunosti poznati. Pretpostavlja se da SPP predstavlja ranu idiopatsku aktivaciju normalnog porođaja ili je rezultat nekog patološkog procesa, uključujući upalu ili intrauterinu infekciju, uteroplacentalnu ishemiju ili krvarenje, pretjeranu rastegnutost miometrija i fetalnih ovojnica te prerano započetu endokrinu funkciju fetusa. Ova skupina čini 45 % svih prijevremenih porođaja (2-4).

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

Pri normalnom porođaju vodenjak spontano prsne tek kada je ušće maternice u potpunosti otvoreno. PPRM se definira kao porođaj koji započinje prsnućem plodovih ovojnica najmanje jedan sat prije početka trudova. Do 37. tjedna prijevremeno prsnuće

vodenjaka je rijetko i pojavljuje se u manje od 3 % trudnoća, najčešće između 34. i 36. tjedna gestacije. Kod terminskih trudnoća, ova pojava nije rijetkost i susreće se u oko 25 % trudnoća, a kontrakcije miometrija spontano započnu unutar 24 sata od prsnuća vodenjaka (1). Uzrok i mehanizam ruptуре membrane u većini slučajeva nije poznat, ali je sigurno asimptomatska intrauterina infekcija čest prethodnik te je odgovorna za 50 % slučajeva PPROM. Kod većine žena s PPROM porođaj spontano započinje unutar nekoliko dana, ali kod malog dijela žena trudovi mogu izostati nekoliko dana ili tjedana. Pri takvim trudnoćama može se razviti niz poremećaja i u trudnica i u djece (5-7).

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

Za razliku od SPP i PPROM, koji su najčešće posljedica intrauterine infekcije, jatrogeni ili izborni prijevremeni porođaj je medicinski induciran porođaj. Javlja se u oko 25 % svih prijevremenih porođaja s varijacijama od 8,7 % do 35,2 %, ovisno o proučavanoj populaciji. Prekid trudnoće indiciran je zbog dva razloga (3,4). Prvo, ako nastavak intrauterinog razvoja nosi veći rizik za fetus nego prematuritet te ako nastavak trudnoće može uzrokovati pogoršanje zdravstvenog stanja majke. Među najčešćim medicinskim indikacijama za indukciju porođaja su eklampsija, preeklampsija, abrupcija posteljice, intrauterini zastoј u rastu i fetalni distress. Također, još uvijek postoje rijetki slučajevi jatrogene nedonošćadi, kada se ženama s netočnim datumom elektivno inducira porođaj prije 37. tjedna trudnoće (8,9).

#### **1.1.2.2. Podjela prema dobi trudnoće**

Prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije, prijevremeni porođaj kategoriziran je u četiri skupine s obzirom na dob trudnoće, a to su:

1. Prijevremeni porođaj ekstremno niske gestacije (22-27<sup>+6/7</sup> tjedana) – ekstremna nedonošenost;
2. Prijevremeni porođaj vrlo niske gestacije (28-31<sup>+6/7</sup> tjedana) – teška nedonošenost;
3. Rani prijevremeni porođaj (32-33<sup>+6/7</sup> tjedana) – umjerena nedonošenost;
4. Kasni prijevremeni porođaj (34-36<sup>+6/7</sup> tjedana) – blaga nedonošenost (9).

Klasifikacija prema gestacijskoj dobi pri rođenju smatra se referentnim standardom koji se odnosi na neonatalni ishod i prognozu, zajedno s porođajnom težinom (2).

U većini slučajeva, infekcije su odgovorne za tešku nedonošenost, dok su stres i način života glavni uzročnici umjerene i blage nedonošenosti, a ekstrema nedonošenost je posljedica

kombinacije ova dva stanja. Najviše prijevremenih porođaja je u razdoblju između 34. i 36. tjedana gestacije (60-70 %), oko 20 % se događa u razdoblju između 32. i 33. tjedna, 15 % između 28. i 31. tjedna te 5 % u razdoblju manjem od 28 tjedana (9,10).

### **1.1.3. Učestalost prijevremenog porođaja**

Prema procjeni Svjetske zdravstvene organizacije, svake godine rođeno je otprilike 130 milijuna novorođenčadi, a od toga su 15 milijuna nedonoščad, što predstavlja stopu prijevremenog poroda 11,1 %. Učestalost prijevremenog porođaja konstantno raste u svim zemljama svijeta, ali ona ovisi o lokalizaciji. Stope prijevremenog porođaja veće su u nerazvijenim zemljama svijeta te je najveća zabilježena stopa u Africi odnosno Maliju gdje iznosi 18,6 % te u južnoj Aziji (12,8%). Visoki apsolutni broj prijevremenih porođaja u nerazvijenim zemljama dijelom je povezan s visokom plodnošću i velikim ukupnim brojem porođaja (11,12).

Također, stopa prijevremenog porođaja raste u većini industrijaliziranih zemlja svijeta unatoč poznavanju čimbenika rizika i mehanizama povezanih s prijevremenim porođajem te uvođenjem mnogih javnozdravstvenih i medicinskih intervencija za smanjenje učestalosti PP. Ona iznosi 12-13 % u SAD - u, a u drugim visokorazvijenim zemljama iznosi 5-9 %. Smatra se da je u tim sredinama rast udjela prijevremenog porođaja posljedica povećanja medicinski induciranih porođaja (1-3).

### **1.1.4. Etiopatogeneza prijevremenog porođaja**

Porođaj započinje tjednima prije nego što traje razdoblje uspješno pokrenutih kontrakcija miometrija. Da bi porođaj bio uspješan, treba doći do sazrijevanja fetalnih organskih sustava potrebnih za izvanmaternični život i do prilagodbe majčinog organizma na poslijeporođajno razdoblje (14).

Patogeneza prijevremenog porođaja nije u potpunosti shvaćena. Ranije se smatralo da je PP samo porod koji je nastupio ranije od termina. Ta pretpostavka je razumljiva jer terminski porođaj i PP dijele slične kliničke događaje, kao što su povećana kontraktilnost miometrija, sazrijevanje (dilatacija) vrata maternice, aktivacija decidue i ruptura korioamnionskih

membrana. Danas se smatra da je proces aktivacije miometrija popraćen pomakom u signaliziranju iz protu-upalnog u pro-upalno stanje miometrija, za što su odgovorne razne biološki aktivne molekule, a najvažniji su interleukin 1, 6 i 8, receptori za oksitocin i prostaglandine. Sazrijevanje cerviksa posredovano je promjenama u proteinima ekstracelularnog matriksa što uključuje gubitak kolagenih veza. Tako se smanjuje čvrstoća cerviksa koja je ključna za dilataciju (3,13).

Početak terminskog porođaja povezuje se sa sazrijevanjem osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda fetusa koja luči kortizol. Kortizol ima važnu ulogu u aktivaciji miometrija te regulaciji razgradnje i sinteze uterostimulirajućih prostaglandina, PG-F<sub>2α</sub> i PG-E<sub>2</sub> (15).

Središnju ulogu u prijevremenom pokretanju zajedničkog puta porođaja ima kortikotropin oslobađajući hormon (CRH, engl. *corticotropin-releasing hormon*) koji se proizvodi u posteljici. CRH potiče stvaranje kortizola u nadbubrežnoj žlijezdi, mijenja omjer prostaglandinske sintetaze (COX 1, COX 2) i prostaglandinske-dehidrogenaze (PGDH) te je uključen u proces ubrzane sinteze estrogena. Napredovanjem trudnoće smanjuje se koncentracija proteina plazme koji veže CRH, a time se povećava razina biorasploživog kortikotropina. Kod fizioloških trudnoća razina CRH je najveća u vrijeme porođaja, a kod PP koncentracija je eksponencijalno veća zbog nekog patološkog procesa kao što je intrauterino krvarenje ili okultna intrauterina infekcija (2,15).

### **1.1.5. Rizični čimbenici prijevremenog porođaja**

Rizični čimbenici PP dijele se na primarne i sekundarne (16).

Primarni rizični čimbenici prisutni su prije začeća i odnose se na demografske osobine majke te stil života. Dob majke manja od 17 i veća od 35 godina, nizak indeks tjelesne mase, crna rasa, nizak socioekonomski status i nizak stupanj obrazovanja, pušenje, konzumacija alkohola i opijata te smanjena tjelesna aktivnost, neki su od primarni rizičnih čimbenika. Također, majke s prethodnim prijevremenim porođajem, anomalijama maternice, malim razmakom između trudnoća i lošom prenatalnom skrbi imaju povećan rizik za prijevremeni porođaj (2,4).

Za razliku od primarnih rizičnih čimbenika, sekundarni se javljaju tek tijekom trudnoće. Među najznačajnijim čimbenicima su: različite vaginalne infekcije, eklampsija i preeklampsija, višestruke trudnoće, hidramniom i krvarenja tijekom trudnoće.

Prediktivna vrijednost čimbenika rizika je mala i korištenjem ovog sustava vrednovanja može se identificirati manje od 50 % žena koje će imati PP (16,17).

### 1.1.6. Anatomija i fiziologija maternice

Maternica (*lat. uterus, grč. hystera*) je ženski reproduktivni organi koji ima važnu ulogu u procesima implantacije, gestacije, menstruacije i porođaju (18).

Riječ je o šupljem organu kruškolikog oblika, a njezina šupljina na koronarnom presjeku ima oblik obrnutog trokuta. Smještena je u maloj zdjelici u medijalnoj liniji neposredno iza mokraćnog mjehura i ispred rektuma. Može zauzimati različite položaje, a najčešće leži u antefleksiranom i anvertiranom položaju u 50 % žena. Glavni anatomske segmenti maternice su tijelo (*lat. corpus uteri*) s fundusom u gornjem dijelu (*lat. fundus uteri*) i vrat (*lat. cervix uteri*). Međusobno su povezani suženjem (*lat. isthmus uteri*) koje anatomske pripada trupu, a funkcionalno materničnom vratu. Stijenka maternice se sastoji od tri sloja: perimetrija (*lat. perimetrium*), miometrija (*lat. miometrium*) i endometrija (*lat. endometrium*). Debljina i struktura endometrija, kao i veličina i oblik maternice, ovisi o djelovanju hormona, ali i broju porođaja (19-21).

Glavna krvna žila koja opskrbljuje maternicu krvlju je parna arterija maternice (*lat. arteria uterina*), najveća abdominalna grana unutarnje ilijačne arterije (*lat. arteria iliaca interna*). Svaka arterija maternice, u razini isthmusa, se grana na uzlaznu (*lat. ramus superior*) i silaznu granu (*lat. ramus inferior*). Uzlazna grana prati lateralni rub maternice i daje osam parova ogranaka tzv. lučne arterije (*lat. arteriae arcuatae*) koje anastomoziraju sa istoimenim arterijama kontralateralne strane na prednjoj i stražnjoj površini. Od površinskih arterija polaze ogranci za miometrija (*lat. arteriae radiales*) i bazilarna arterija (*lat. arteriae basillares*) za opskrbu endometrija koja slijepo završava kao spiralna arterija (*lat. arteriae spinales*) bez kapilara te kasnije sudjeluje u oblikovanju uteroplacentalne cirkulacije. Vene prate arterije i djelomično formiraju venske spletove (*lat. plexi venosi uterini*) koji se dreniraju u unutarnju ilijačnu venu (*lat. vena iliaca interna*) (20).

Inervacija unutarnjih zdjelčnih organa potječe od autonomnog živčanog sustava. Parasimpatička vlakna za inervaciju uterusa potječu iz sakralnog dijela kralježničke moždine (S2-S4) dok simpatička vlakna oblikuju veliki uterini živčani splet u visini petog lumbalnog kralješka i hipogastrični splet koji daje ogranke za inervaciju maternice i vrata (20).

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

Mišićni sloj maternice je najdeblji dio stijenke, a građen je od četiri sloja glatkih mišićnih stanica između kojih se nalazi vezivno tkivo. Snopovi mišićnih vlakana isprepliću se u različitim smjerovima. U području fundusa muskulatura je uzdužno poredana, na trupu spiralno, a prema istmusu i vratu maternice kružnog je oblika. Na završnim dijelovima maternice udio mišićja se smanjuje, a zamjenjuje ga vezivno tkivo. Ovakva građa omogućava normalnu funkciju muskulature tijekom gestacije i pri porođaju. Maternica se funkcionalno dijeli na kontrakcijski dio odnosno trup, koji se za vrijeme porođaja steže, i distrakcijski dio, istmus i vrat koji se opuštaju. Tijekom trudnoće muskulatura raste te se snopovi izdužuju i zadebljavaju pod utjecajem hormonalne aktivnosti (22).

Osim morfoloških promjena, miometrij mijenja i svoja električna svojstva kako bi postao osjetljiviji na podražaje koji stimuliraju trudove. Maternica se nalazi u fazi mirovanja sve do porođaja. Smatra se da središnju ulogu u tom procesu ima progesteron koji smanjuje ekspresiju uterinih proteina aktivacije (UPA) i regulira relaksacijske mehanizme. UPA povećavaju sposobnost miometrija da odgovori na kontraktilne agoniste. Među najznačajnijima su PG receptori, posebice receptori PGE<sub>2</sub> i PGF<sub>2α</sub>. Oni su važna komponenta procesa koji pokreće prijevremeni porod. PG svoj učinak ostvaruju putem drugog glasnika odnosno aktivacijom cikličkog adenil-monofosfata (cAMP), iona kalcija i fosfaditilinozitola. Ekspresija ovih receptora varira, a posebno je povećana za vrijeme trudnoće (23,24).

Također, važnu ulogu u terminskom i PP imaju međustanične spojnice (*lat. gap junctions*), građene od proteina koneksina. Njihov broj se značajno povećava prije porođaja što omogućava brže i jednostavnije provođenje električne aktivnosti kroz miometrij (14,25).

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

Osim miometrija, vrat maternice prolazi kroz brojne promjene tijekom trudnoće. U drugoj polovici gestacije dolazi do sazrijevanja cerviksa koje je posredovano promjenama u proteinima ekstracelularnog matriksa. Time se smanjuje njegova čvrstoća, a to je ključno za proces dilatacije tijekom porođaja (3). Sazrijevanje cerviksa je aktivni biokemijski proces koji se odvija neovisno o kontrakcijama maternice, a sličan je upalnoj reakciji. Smatra se da različiti humoralni agensi sudjeluju u ovom procesu, od kojih su najvažniji progesteron i dušikov monoksid (NO). Na kraju trudnoće raste koncentracija NO-a u cerviksu te dolazi do aktivacije

metaloenzima. Također, povećana koncentracija PG im značajnu ulogu u reorganizaciji kolagenih vlakana. Ako dođe do porasta njihove koncentracije prije termina kao posljedica nekog patološkog procesa, nastupa PP (23).

### **1.1.7. Dijagnostika prijetjećeg prijevremenog porođaja**

Postavljanje dijagnoze prijetjećeg PP veliki je izazov u današnjoj opstetriciji. Ne postoji jedinstvena dijagnostička metoda koja sa sigurnošću može predvidjeti PP (2). Trudnice se dijele u dvije skupine, one s visokim i one s niskim rizikom za PP, na temelju postojanja čimbenika rizika vezanih uz osobnu anamnezu, opstetričku anamnezu, socijalno-ekonomske uvijete života i tijek aktualne trudnoće. Stoga većina pokušaja za postavljanje dijagnoze se svodi na određivanje faktora rizika već pri prvom pregledu u trudnoći iako je njihova prediktivna vrijednost mala (16,26).

Najtočnije predviđanje PP postiže se kombinacijom nekoliko metoda, uključujući kliničku procjenu dužine cerviksa, određivanje biokemijskih markera i elektromiografija uterusa. Digitalna palpacija ili mjerenje cervikalne dužine i oblika putem ultrazvuka u drugom tromjesečju osobito je važno u žena s prethodnim PP. Smatra se da rano skraćenje cerviksa uzrokuje povećan rizik za PP, a granična vrijednost dužine cerviksa je 25 mm u 24. tjednu gestacije (27,28). Određivanje koncentracije biokemijskih markera, posebno fetalnog fibronektina (fFN) u cervikovaginalnoj tekućini, izrazito je važno za postavljanje dijagnoze. Povećana koncentracija fFN pokazatelj je PP, iako njegova pozitivna prediktivna vrijednost nije visoka. Međutim, trudnice s negativnim nalazom imaju značajno manji rizik od PP unutar tjedan dana (29,30).

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

Postavljanje rane dijagnoze i prevencija su ključne za redukciju incidencije PP.

Prvi korak u prevenciji je osigurati ranu i redovitu prenatalnu skrb koja se sastoji od edukacije pacijentica, promjene stila života i pravilne kontrole trudnoće. Ostale metode koje se koriste u profilaksi prijevremenog porođaja su cervikalna serklaža, progesteron i antibiotici (31,32).



Prema novim smjernicama, cervikalna serklaža se preporučuje žena s prethodnim PP, s minimalno tri prethodna kasna spontana pobačaja te s dijagnostičiranom insuficijencijom vrata maternice odnosno s cerviksom kraćim od 25 mm prije navršenog 24. tjedna gestacije. Iako je učinkovitost ove metode upitna, široko je prihvaćena u opstetričkoj medicinskoj praksi. Smatra se da serklaža cerviksa u navedenoj skupini trudnica može smanjiti stopu PP za 30 % te uz to može smanjiti perinatalni mortalitet i morbiditet. Komplikacije su relativno rijetke, ali potencijalno opasne. Stoga je serklažu cerviksa, kao metodu prevencije PP, opravdano izvoditi isključivo prema smjernicama (3,33).

Progesteron ( $17\alpha$ OHPC -  $17\alpha$ -hidroksiprogesteron kaproat) je profilaktička terapija PP jer zadržava miometriju u stanju mirovanja i usporava promjene cerviksa. Primjena progesterona u asimptomatskih žena sa skraćenim cerviksom u drugom tromjesečju smanjuje stopu PP za 45 % (3,33).

### **1.1.9. Terapija prijetjećeg prijevremenog porođaja**

#### **1.1.9.1. Tokolitici**

Liječenje PP se svodi na simptomatsko zaustavljanje već započetih trudova radi zaštite majke i djeteta. U tu svrhu, koriste se lijekovi s tokolitičkim učinkom. Nekoliko je načina prekidanja kontrakcija maternice:

1. Prekid stvaranja i oslobađanja tvari koje potiču kontrakciju;
2. Blokiranje vezanja poticatelja kontrakcije za receptore na mišićnim stanicama;
3. Smanjenje unutarstanične koncentracije slobodnog iona kalcija;
4. Prekid međustanične komunikacije (16).

Danas je poznat veliki broj tokolitika. Njihova učinkovitost ovisi o vremenu postavljanja dijagnoze PP i njenoj točnosti. Osnovni cilj tokolitičke terapije je odgoditi porođaj zbog primjene kortikosteroida i omogućiti siguran transport *in utero* do tercijarnog centra. Brojna istraživanja pokazala su da tokolitici mogu nepotrebno ugroziti život djeteta i majke posebno ako se istovremeno kombinira više lijekova (34,35).

#### *Etilni alkohol*

Etilni alkohol najstariji je tokolitik koji inhibira izlučivanje oksitocina i vazopresina. Njegova je klinička primjena u potpunosti prekinuta zbog štetnih učinaka na plod (16).

### *Agonisti $\beta_2$ receptora*

Osnovni mehanizam djelovanja  $\beta_2$  agonista temelji se na aktivaciji adenil ciklaze čime dolazi do porasta unutarstanične koncentracije cAMP koji veže kalcij u sarkoplazmatski retikul. Na taj način dolazi do relaksacije glatkih mišićnih stanica miometrija (36-38).

Idealni tokolitik iz ove skupine trebao bi djelovati samo na  $\beta_2$ -receptore koji se nalaze na stanicama miometrija te produžiti trudnoću bez neželjenih nuspojava za majku i dijete. Međutim,  $\beta$ -mimetici stimuliraju simpatičke  $\beta_2$ -receptore na bronhima, krvnim žilama i stanicama Langerhansovih otoka gušterače te dolazi do nastanka brojnih nuspojava. Najznačajnije nuspojave nastaju zbog pozitivnog ionotropnog i batmotropnog djelovanja na miokard, hipotenzija, hipokalemija i hiperglikemija. Također, plućni edem se može pojaviti u otprilike 3 % trudnica te je povezan s majčinim mortalitetom. Ovi lijekovi prolaze kroz placentu i mogu uzrokovati fetalnu tahikardiju, hipoglikemiju i hiperinzulinemiju nakon porođaja (36,37).

Ritodrin je osnovni predstavnik ove skupine lijekova, najselektivniji i jedini odobren u SAD – u od strane FDA (engl. *Food and Drug Administration*). Ostali korišteni  $\beta$ -mimetici su fenoterol i terbutalin (16).

### *Inhibitori sinteze prostaglandina (PG)*

Prostaglandini su dobro poznati induktori kontrakcije maternice jer povećavaju broj međustaničnih spojnica (*lat. gap junctions*) i koncentraciju unutarstaničnog kalcija. Stoga je prijevremene trudove moguće odgoditi primjenom brojnih nesteroidnih protuupalnih lijekova koji inhibiraju lanac enzima potrebnih za sintezu PG. Jedan od najčešće korištenih inhibitora sinteze PG je indometacin, koji se može primijeniti oralnim ili rektalnim putem. Njegovu upotrebu treba ograničiti na trudnoće do navršenog 32. tjedna gestacije te nije preporučena dugoročna terapija zbog ozbiljnih neonatalnih komplikacija. Brojna istraživanja su pokazala da se najbolji tokolitički učinak postiže kombiniranom primjenom  $\beta$ -mimetika i antiprostaglandina (16,34).

### *Antagonisti kalcija*

Ova skupina lijekova ometa prijenos iona kalcija kroz staničnu membranu putem blokade kalcijevih kanala te posljedično dovode do smanjenja njegove unutarstanične koncentracije i relaksacije miometrija (34). Nifedipin je najčešće korišteni lijek za inhibiciju

PP. Primjenjuje se peroralno u dnevnoj dozi od 30 – 60 mg. Antagonisti kalcija imaju bolji tokolitički učinak od  $\beta$  - mimetika, manje nuspojava te nižu stopu neonatalnih komplikacija. Međutim, ne preporuča se njihova upotreba u bolesnicima s prethodno dijagnosticiranim bolestima kardiovaskularnog sustava zbog povećanog rizika za razvoj plućnog edema i zatajenje srca (39,40).

#### *Antagonisti oksitocina i vazopresina*

Ovi lijekovi su selektivni analozi oksitocinskih i vazopresinskih receptora te reverzibilno blokiraju intracitoplazmatsko oslobađanje kalcija i smanjuju sintezu PG, a njihov učinak ovisi o koncentraciji receptora na maternici. Smatraju se idealnim tokoliticima zbog niskog profila nuspojava za majku i dijete u usporedbi s drugim tokoliticima. Jedini lijek iz ove skupine koji se koristi u kliničkoj praksi je atosiban, iako još uvijek nije odobren u SAD – u od strane FDA (34,41).

#### *Dušikov (II) oksid (NO)*

NO je snažni vazodilatator te je uključen u brojne procese u organizmu. Tijekom trudnoće regulira funkciju miometrija i inhibira sazrijevanje vrata maternice. Zbog toga je primijećen njegov tokolitički učinak, ali se ne koristi u kliničkoj praksi zbog nedostatka studija koje potvrđuju njegovu učinkovitost (34).

### **1.1.9.2. Antibiotici**

Intrauterina infekcija je jedan od najznačajnijih rizičnih čimbenika PP osobito prije navršenog 30. tjedna gestacije (31). Profilaktička antibiotska terapija nije opravdana kod spontanog prijevremenog porođaja jer nema dovoljno dokaza o njenoj korisnosti. Kontinuirana upotreba antibiotika nikad se ne provodi zbog mogućeg razvoja rezistentnih patogena. Primjena antibiotika kada je dokazana infekcija kao uzroka PP ili preventivno poslije PPRM dokazano smanjuje stopu PP, korioamnionitisa i neonatalnog morbiditeta (34). PPRM je jedina klinički dokazana indikacija za korištenje antibiotika u terapiji prijetjećeg PP. U te svrhe, najčešće se upotrebljavaju antibiotici širokog spektra: beta laktami (ampicilin, amoksicilin s klavulanskom kiselinom), cefalosporini druge i treće generacije (ceftriakson) te makrolidni antibiotici (eritromicin) (42,43).

### **1.1.9.3. Kortikosteroidi**

Antenatalna primjena kortikosteroida u majki s prijetućim PP smanjuje pojavnost respiratornog distres sindroma (RDS) koji je glavni uzrok rane neonatalne smrtnosti. Osim toga, kortikosteroidno liječenje smanjuje rizik od intracerebralnog krvarenja i nekrotizirajućeg enterokolitisa. Kortikosteroidi se kao terapija PP primjenjuju isključivo s ciljem poticanja sazrijevanja fetalnih pluća. Oni djeluju na pneumocite tipa 2 u alveolama fetusa te ih potiču na intenzivnu sintezu i otpuštanje surfaktanta. To je složena smjesa lipida i apoproteina koja smanjuje površinsku napetost alveoli te sprječava njihov kolaps za vrijeme ekspirija.

Postoji sve više dokaza o utjecaju povećane izloženosti kortikosteroidima tijekom intrauterinog razvoja na fetalni rast, kasniji neurorazvoj i razvoj nekih bolesti u odrasloj dobi.

Danas se najčešće primjenjuje betametazon, dvije doze od 12 mg u razmaku od 24 sata, ili deksametazon, 6 mg u razmaku od 12 sati, između 24. i 34. tjedna trudnoće (44).

### **1.1.10. Prematuritet kao klinički problem**

PP glavni je uzrok globalnog perinatalnog mortaliteta i morbiditeta. Iako većina nedonoščadi preživi zahvaljujući tehnološkim dostignućima, općepoznato je da su, u usporedbi s donošenom djecom, podložnija raznim bolestima te da su pod povećanim rizikom od kratkoročnih i dugoročnih komplikacija koje su u izravnoj vezi s gestacijskom dobi (2,3). Manja gestacijska dob povezana je s većom vjerojatnošću za razvoj svih komplikacija. Mozak i pluća su posebno osjetljivi na posljedice PP, što dovodi do visoke stope neuroloških oštećenja i RDS. Dodatno nedonoščad imaju povećan rizik mogućih infekcija, intraventrikularnog krvarenja, gastrointestinalnih komplikacija te intelektualnih i psihomotornih poremetnji (11,45).

PP jedan je od najvećih javnozdravstvenih problema današnjice. Sve su veći troškovi pružanja neonatalne intenzivne njege te socijalnog i ekonomskog opterećenja invaliditetom za obitelj i društvo u cjelini. Također, zdravstveni sustav je opterećen dugoročnim posljedicama PP koji ugrožava zdravlje budućih generacija. Pretpostavlja se da nedonošena djeca nose doživotni rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti i drugih metaboličkih poremećaja u odrasloj dobi (2,46).

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

Prematuritet je najvažniji uzrok smrti tijekom prvog mjeseca života te je povezan s gotovo 75 % svih pedijatrijskih smrti u neonatalnom razdoblju. Preživljenje ove visokorizične populacije postupno se poboljšalo posljednjih godina zahvaljujući napretku medicine (38). Unatoč tim poboljšanjima, otprilike jedno od četvero ekstremno teške nedonoščadi umre tijekom porođaja u bolnici. Visoka stopa smrtnosti prepisuje se komplikacijama vezanim uz nedonošenost koje su odraz nezrelosti više organskih sustava. Respiratorni distress sindrom je najčešći uzrok umiranja prijevremeno rođene djece, a predstavlja stanje u kojem pluća novorođenčeta nisu dovoljno razvijena da bi vršila izmjenu plinova na alveolarnoj površini s posljedičnom hipoksijom i hipoksemijom. Zbog toga dolazi do oštećenja drugih organskih sustava koji su osjetljivi na hipoksiju, posebno oštećenje mozga i razvoj periventrikularne leukomalacije s trajnim neurološkim posljedicama (47,48).

#### **1.1.10.2. Kasne posljedice prematuriteta**

Među dugoročnim posljedicama nedonošenosti, najizraženija su neurorazvojna oštećenja koja mogu imati široki raspon ishoda. Periventrikularna leukomalacija dovodi do trajnih neuroloških posljedica ovisno o svome opsegu. Često je praćena sljepoćom, gluhoćom, odstupanjem u kognitivnom razvoju i cerebralnom paralizom. Također, kao što je već navedeno, nedonoščad imaju povećan rizik za razvoj ozbiljnih bolesti odrasle dobi, kardiovaskularne bolesti i metabolički poremećaji (46-48).

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

Stopa PP konstantno raste u svim zemljama svijeta, a time i učestalost njegovih posljedica. Stoga se javlja potreba za boljim razvojem intenzivne skrbi o novorođenčadi odnosno regionalizacijom perinatalne skrbi. Osnovni cilj regionalizacije perinatalne zdravstvene zaštite je osigurati odgovarajuću skrb za majku i dijete te smanjiti stopu perinatalnog mortaliteta. Svaka zemlja ima specifična pravila za organizaciju neonatalne skrbi, a ustanove se, s obzirom na stručne mogućnosti, dijele u tri razine:

- I. Najmanja i najčešća razina intenzivne neonatalne skrbi koja osigurava rutinsku njegu zdrave novorođenčadi i liječenje lakše bolesne novorođenčadi. Također, u ovim ustanovama moguća je stabilizacija rizične novorođenčadi prije transporta u centre više razine.
- II. Lokalna neonatalna jedinica (engl. *Local Neonatal Unit* - LNU) osigurava svu medicinsku potporu novorođenčadi kao i na prvoj razini uz mogućnost kratkotrajne strojne ventilacije.
- III. Jedinica intenzivne njege novorođenčadi (engl. *Neonatal Intensive Care Unit* – NICU III) osigurava sveobuhvatno intenzivno liječenje najteže bolesne novorođenčadi s mogućnošću kirurškog liječenja.

Brojna istraživanja su pokazala da je perinatalni mortalitet izravno proporcionalan razini pružene skrbi. Stoga je neonatalna smrtnost djece rođene u tercijarnim centrima znatno niža nego smrtnost djece rođene u središtima bez intenzivne skrbi.

Najbolji perinatalni ishod rizičnih trudnoća postiže se transportom trudnica iz udaljenih krajeva u najbliži tercijarni centar. Takva vrsta prijevoza naziva se transport „*in utero*“. Druga vrsta prijevoza je transport „k sebi“ ili „*ex utero*“ koji podrazumijeva transport novorođenčeta iz rodilišta nižeg stupnja u opremljenu pedijatrijsku ustanovu s mogućnošću intenzivne njege. Smatra se da je bolji ishod djece pri intrauterinom transportu, a transport „k sebi“ predstavlja isključivo rezervno rješenje u slučaju hitnoće ili tehničkih poteškoća (49).

## 1.2. Carski rez

Carski rez predstavlja široko rasprostranjenu kiruršku metodu dovršenja trudnoće odnosno porođaja djeteta kroz abdomen prerezivanjem prednje trbušne stijenke (laparotomija) i uterusa (histerotomija) majke. To je vjerojatno jedna od najstarijih i najizvođenijih abdominalnih operacija u žene.

Postoje brojni zapisi o primjeni ovog zahvata od prapovijesti i u vrlo različitim kulturama. Zahvaljujući napretku medicine te zahvaljujući društvenim i kulturološkim promjenama u drugoj polovici 19. stoljeća, mijenja se stav liječnika i pacijenata te dolazi do evolucije carskog reza. Uvođenjem prakse antiseptike, usavršavanjem tehnike šivanja, napretkom kirurgije, anestezije i transfuzijske medicine, carski rez postaje gotovo siguran zahvat te učestalost njegovog izvođenja postepeno raste tijekom idućeg stoljeća. Danas je udio porođaja dovršenih carskim rezom izrazito visok u svim zemljama svijeta. Time je porasla i

incidencija njegovih posljedica pri čemu sve više dobiva na značaju klinički problem trudnoće i porođaja nakon carskog reza (50,51).

Nekada se smatralo da je carski rez alternativa vaginalnom porođaju. Međutim, on se izvodi samo ako ima bolji ishod za majku i dijete u odnosu na porođaj prirodnim putem. Zbog smanjenog rizika, proširile su se medicinske indikacije za kirurški dovršetak trudnoće.

Indikacije se dijele na apsolutne, relativne i proširene.

Apsolutne indikacije su odgovorne za manje od 10 % svih porođaja carskim rezom. One se odnose na trudnoće koje nije moguće dovršiti na drugi način. Najvažnija apsolutna indikacija je suženje zdjelice IV. stupnja kod kojeg je *conjugata vera* (CV) manja od 6 cm. U ostale apsolutne indikacije ubrajamo druge anatomske malformacije zdjelice majke, suženje rodnice, zdjelčne tumore, rupturu uterusa, korioamnionitis, infekcije posteljice i/ili fetusa te situacije opasne po život koje mogu dovest do hipoksije te posljedične acidoze i/ili asfiksije.

Većina carskih rezova se izvodi zbog relativnih indikacija kod kojih porođaj prirodnim putem nije isključen, ali je carski rez sigurnija opcija. Najčešća relativna indikacija je suženje zdjelice III. stupnja gdje je CV između 6 i 8 cm. Osim toga u relativne indikacije ubraja se: *placenta previa*, abrupcija posteljice, eklampsija i HELLP sindrom, patološki kardiotokografski nalaz koji može biti pokazatelj akutne hipoksije, izostanak napredovanja porođaja, prethodni carski rez, nepovoljni ishod ranijeg porođaja ili teške bolesti majke koje ne dopuštaju drugi porođaj.

Proširene indikacije uključuju stanja akutne ugroženosti djeteta, kao što su intrauterina asfiksija, prolaps pupkovine i PP dovoljno zrelog novorođenčeta (52,53).

### 1.2.1. Povijest carskog reza

Carski rez je oduvijek bio atraktivna tema ne samo opstetičarima, već i povjesničarima, znanstvenicima, umjetnicima i laicima. Zapisi o njegovoj primjeni postoje od prapovijesti te se spominje u Zapadnoj i istočnim civilizacijama, a danas je riječ o široko rasprostranjenoj metodi dovršetka trudnoće (50).

Podrijetlo samog naziva zahvata nije u potpunosti razjašnjeno. Smatralo se da naziv „carski“ potječe od Gaja Julija Cezara koji je, prema legendi, rođen putem carskog reza. Danas se to smatra netočnim jer je njegova majka živjela još nekoliko godina nakon porođaja. Sve do 17. stoljeća, carski rez je bio skoro uvijek smrtonosan. Najlogičnije objašnjenje naziva „carski“

potječe iz 7. stoljeća, za vrijeme vladavine Nume Pompilija, kada je donesen zakon, *Lex regia*, prema kojem „utrobu svake umrle trudnice pri porodu treba zasjeći ne bi li se pokušalo osloboditi i spasiti čedo“. Kasnije je ovaj zakon bio poznat pod nazivom *Lex caesarea* koji potječe od latinske riječi *caedere* što znači rezati. Samom latinskom nazivu *sectio caesare*, koji u doslovnom prijevodu znači izrezano rezanje, pridružen je hrvatski naziv carski rez (50).

Povijesno gledajući postoje tri vremenska razdoblja pojave carskog reza. Nakon prvog, mitološkog razdoblja, slijedi novi vijek koji obuhvaća razdoblje od 1500. do 1876. godine. Tada se, po prvi put, izvode operacije na živoj trudnici koje su uspješno spasile život majke i djeteta. Ovo razdoblje obilježeno je visokom stopom smrtnosti majki koje su umirale zbog septične infekcije ili iskrvarenja kao posljedice lošeg poznavanja kirurških tehnika i sterilizacijskih postupaka. Prvi zabilježeni uspješni carski rez u svijetu izveo je J. Trautmann 1610. godine, a na našim područjima prvi carski rez izveo je vojni kirurg u Osijeku 1694. godine. Tijekom trećeg razdoblja dolazi do evolucije carskog reza zbog tehničkog usavršavanja zahvata. Talijan E. Porro 1876. godine uvodi radikalnu ideju histerektomije s obostranim odstranjenjem jajnika i jajovoda, radi smanjenja mortaliteta majki zbog iskrvarenja. Kasnije su, Kehrler i Sanger, utvrdili da je amputacija maternice nepotrebna te uvode metodu šivanja maternice u dva sloja. Tako je nastao tzv. Sangerov ili klasični carski rez. Značajan doprinos u razvoju kirurške tehnike carskog reza imao je J. Pfannenstiel, koji je predložio metodu transverzalne incizije maternice (50).

Tijekom 20. stoljeća provode se brojna eksperimentalna istraživanja za daljnji kirurški, anesteziološki i mikrobiološki napredak s ciljem smanjenja perioperacijskih i postoperacijskih komplikacija (50).

### **1.2.2. Incidencija carskog reza u Republici Hrvatskoj i svijetu**

Carski rez je jedna od najizvođenijih operacija u žena diljem svijeta. Stopa carskog reza značajno se razlikuje između i unutar zemalja. Prema podacima SZO, globalna procjena stope iznosi oko 15 %, u rasponu od 3, 5% u Africi do 29, 2% u Latinskoj Americi i Kolumbiji (54). Tijekom posljednjih 50 godina, u razvijenim i nerazvijenim zemljama, zabilježen je porast broja porođaja dovršenih carskim rezom u žena svih dobnih skupina, rasa i gestacijske dobi. Tako se 1950 – ih godina u SAD – u samo 5 % porođaja dovršavalo carskim rezom, a do 2011. godine taj broj je porastao na 30 %. Danas stopa carskog reza u SAD – u iznosi 32, 2 % , a u Europi 25 % . Udio carskog reza, kao načina dovršetka porođaja, u kontinuiranom je porastu koji se



više ne može povezati isključivo s medicinskim indikacijama. Smatra se da je carski rez postupak gotovo bez rizika s posljedičnim povećanjem broja carskih rezova na zahtjev majke (50-52,54).

Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ), Hrvatska prati trendove i bilježi porast broja carskih rezova, ali je ispod europskog prosjeka. 1981. godine učestalost je iznosila 1, 7% , 1998. godine 8, 7 % , 2005. godine 16, 3 % , a 2017. godine 24, 9 % (55).

### **1.2.3. Operacijske tehnike kod carskog reza**

#### **1.2.3.1. Standardna operacijska tehnika (Pfannenstiel)**

Danas se oko 90 % ginekoloških operacija izvodi standardnom tehnikom reza trbušne stijenke tzv. rez prema Pfannenstiel – u (Kerr – u, Pfannenstiel – Kerr – u ili pubični rez). Riječ je o suprapubičnom transverzalnom rezu kože koji se nastavlja lateralno prema *spina iliaca anterior superior* i završava 2 – 3 cm medijalno od nje. Veličina reza obično iznosi otprilike 14 cm, ali se može dodatno proširiti u slučaju potrebe za boljim pregledom male zdjelice. Nakon incizije kože, radi se poprječni rez fascija, mišića i parijetalne potrbušnice kako bi se pristupilo maternici u području donjeg uterinog segmenta. Kod ove metode potrebno je zatvoriti trbušnu stijenk u šivanjem u svim slojevima, uključujući potkožje i peritonej koji se šivaju pojedinačnim ili produžnim šavovima svaki u jednom sloju. Ovakva vrsta šivanja smanjuje mogućnost rupture stijenke maternice pri kasnijem vaginalnom porođaju i ima bolji estetski učinak. Osim toga, smatra se da je poprječni rez povezan s manje izraženom postoperativnom boli i s rjeđom pojavom kile (51,56,57).

#### **1.2.3.2. Klasični carski rez**

Klasični ili korporalni carski rez najstarija je kirurška tehnika koja se danas rijetko koristi. Jedino kod poprječnog položaja djeteta kada je vodeća čest rame ili kada je pristup donjem uterinom segmentu onemogućen zbog predležućeg mioma ili raka cerviksa. Ova metoda podrazumijeva rez fundusa maternice u medijalnoj liniji gdje je mišićna masa najdeblja. Veliki je broj komplikacija povezan s ovom kirurškom tehnikom. Kao posljedica, snažnih kontrakcija miometrija u četvrtom porođajnom razdoblju, rez otežano zarasta i česte su infekcije (51,57).

### **1.2.3.3. Operacijska tehnika carskog reza prema Misgav – Landachu**

Misgav – Landach tehnika je najnovija kirurška tehnika carskog reza. Riječ je o modifikaciji Joel – Cohen metode, a u kliničku praksu ju je uveo M. Stark. Joel – Cohen tehnika je prva modifikacija standardne operacijske tehnike po Pfannenstiel – u, pri kojoj se radi tupa poprječna incizija trbušne stijenke 5 cm iznad preponske simfize bez šivanja potrbušnice i potkožja, sa šivanjem perimetrija i mišićja zajedno u jednom sloju (51). Ova kirurška metoda vrlo je atraktivna zbog svoje jednostavnosti za razliku od Pfannenstiel tehnike. Također, dobar je primjer kirurškog minimalizma zbog kraćeg trajanja zahvata, manje traume tkiva, bržeg oporavka i manje postoperativne boli (57,58).

### **1.2.4. Komplikacije carskog reza**

Carski rez je kirurški zahvat s brojnim mogućim komplikacijama kako za majku, tako i za dijete. Najčešće intraoperativne ili akutne komplikacije su anesteziološke, zatim kirurške, u koje spadaju ozljede organa, uterocervikalne laceracije s krvarenjem i atonija maternice. Učestalost ovih komplikacija kreće se između 12 i 15 %, a operativni rizici tijekom elektivnog carskog reza su upola manji u odnosu na rizike povezane s hitnim carskim rezom. Također, česte su i postoperativne komplikacije, koje uključuju postoperativnu bol, infekciju trbušnog reza, endometritis, miometritis i tromboembolijske bolesti. U usporedbi sa spontanim vaginalnim porođajem, porođaj carskim rezom povezan je s povećanim morbiditetom i mortalitetom majki i novorođenčadi (52,59).

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

Carski rez je rizična operacija jer stopa smrtnosti majki iznosi 0,022 % te je pet puta veća nego nakon vaginalnog porođaja (0,004 %). Osim toga, maternalni mortalitet je izraženiji kod hitnog carskog reza u odnosu na elektivni carski rez. Polovica smrtnih slučajeva povezana je s intraoperativnim komplikacijama, dok je druga polovica rezultat komplikacija koje su uzrokovale indicirani hitni carskog reza, kao preeklampsija, plućna embolija, embolija amnionske tekućine i krvarenje (59).

#### 1.2.4.1.1. *Infekcije kirurške rane*

Infekcija kirurške rane je najčešća komplikacija carskog reza koja se javlja tijekom prvih deset dana nakon porođaja. Obično se manifestira crvenilom okolne kože, bolnošću, ponekad s gnojnim iscjetkom i povišenom tjelesnom temperaturom. Poboljšani higijenski uvjeti, sterilni postupci i profilaktička primjena antibiotika, koja se daje svim trudnicama prije carskog reza, smanjili su učestalost infekcije s 85 % na 5 %. Najčešće korišteni antibiotici su ampicilin i cefalosporini I. generacije (59).

#### 1.2.4.1.2. *Endometritis*

Endometritis je upala sluznice maternice koja se obično javlja tri dana poslije porođaja. Klinički se očituje općom slabošću, bolno osjetljivom maternicom i vrućicom (temperatura veća od 38 °C izmjerena u dva puta unutar 24 sata), a laboratorijski nalazi ukazuju na akutnu infekciju s leukocitozom uz skretanje u lijevo te porast koncentracije C reaktivnog proteina (CRP). Gotovo uvijek infekcija nastaje ascendentnim putem i uzrokovana je bakterijama. Među najčešće uzročnike ubrajaju se beta – hemolitički streptokok grupe B, stafilokoki na koži i *Escherichia coli*. Liječenje uključuje higijensko - dijetetske mjere, simptomatsko liječenje (analgetici, antipiretici) i primjenu antibiotika, cefalosporina III. generacije ili antibiotika širokog spektra (klindamicin, aminoglikozidi) (59).

#### 1.2.4.1.3. *Atonija uterusa*

Atonija maternice se definira kao neadekvatna kontrakcija maternice u trećem porođajnom razdoblju. Kontrakcija i relaksacija miometrijskih vlakana nakon porođaja su važne radi kompresije vaskulature maternice te posljedično za zaustavljanje protoka krvi od 800 ml/min u posteljici. Atonija maternice uvelike doprinosi stopi majčinog mortaliteta jer je najčešći uzrok postporođajnog krvarenja. Njezina učestalost iznosi 35,7 %, a rjeđa je kod elektivnog carskog reza nego hitnog. Procjena čimbenika rizika je ključna u identifikaciji žena s povećanim rizikom od atonije uterusa, čime je omogućeno uvođenje preventivnih metoda, porođaj na mjestima s dostupnim transfuzijskim i anesteziološkim uređajima te aktivno vođenje treće faze porođaja koje uključuje upotrebu uterotonika, rano stezanje pupkovine i kontroliranu

trakciju pupčane vrpce. Ako se radi o obilnom, vitalno ugrožavajućem krvarenju, koje ne prestaje na konzervativne metode, indicirana je laparotomija i histerektomija (60).

#### 1.2.4.1.4. Tromboembolijski incidenti

Trudnoća i postporođajno razdoblje su obilježeni hiperkoaguabilnosti krvi s posljedično povećanim rizikom od tromboembolije, koja je jedan od vodećih uzroka smrti majke u razvijenim zemljama.

Duboka venska tromboza (DVT) je tri do pet puta češća nakon porođaja carskim rezom nego vaginalnim putem. Obično su zahvaćene vene donjih ekstremiteta i/ili vene zdjelice. Klinički se manifestira jednostranim otokom, crvenilom i bolnošću te su palpabilne vene zadebljane, tvrde i vrpčastog oblika što ukazuje na upalnu reakciju. DVT može napredovati u plućnu emboliju ako se ne liječi.

Američko društvo liječnika za bolesti prsnog koša (engl. *The American College of Chest Physicians*) dijeli trudnice, koje idu na carski rez, u tri kategorije s obzirom na postojanje rizika za razvoj tromboembolijskog incidenta. U prvu skupinu se ubrajaju žene bez dodatnih čimbenika rizika za DVT osim postpartalnog stanja i operativnog porođaja, a tretman za njih uključuje samo pregled u ambulanti. Za drugu skupinu, žene s jednim dodatnim čimbenikom rizika, preporuča se farmakološka profilaksa, heparinom niske molekularne težine, i mehanička kompresija. Također, u trudnica s najviše čimbenika rizika treba provoditi farmakološku i mehaničku profilaksu. Farmakološku terapiju treba ukinuti barem 24 sata prije planiranog carskog reza i nastaviti šest do 12 sati nakon porođaja (59,61).

#### 1.2.4.2. Fetalni morbiditet i mortalitet kod carskog reza

Elektivni carski rez je povezan s povećanjem ukupne stope neonatalne smrtnosti, ali smanjenjem ukupne stope perinatalne smrtnosti. U SAD – u, rizik za neonatalni mortalitet nakon carskog reza, elektivnog i hitnog, skoro dva puta veći u usporedbi s vaginalnim porođajem. Također, stopa neonatalnog morbiditeta varira ovisno o načinu porođaja pri čemu je u dojenčadi rođene carskim rezom veća vjerojatnost da će se razviti RDS i plućna hipertenzija.

S obzirom da je carski rez indiciran u slučajevima nepravilnih stavova ili većeg djeteta radi prevencije porođajne traume, povećan je rizik od ozljede vodeće česti djeteta skalpelom, frakture lubanje i dugih kostiju s ozljedama perifernih živaca. Učestalost ovih ozljeda nije česta i rijetko je potrebno kirurško zbrinjavanje.

Djeca porođena carskim rezom imaju veću vjerojatnost niske APGAR ocjene vitalnost u odnosu na djecu porođenu prirodnim putem. To je posljedica tehničke izvedbe same operacije i anestezije ili lošeg općeg stanja djeteta prije zahvata što je indiciralo kirurški zahvat (62,63).

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

Carski rez se može raditi kao elektivni ili hitni zahvat.

Elektivni carski rez je planirani kirurški zahvat koji se obavlja prije početka trudova i nakon preoperativne pripreme kako bi se osigurala najbolja kvaliteta opstetričke, anestetičke, neonatalne i medicinske usluge. Anamneza, klinički pregled i laboratorijska obrada provode se podobnije i redovitije. Porodničar trudnici treba objasniti indikacije zahvata, sve prednosti i moguće komplikacije. Na taj način, trudnica se može na vrijeme psihički i fizički pripremiti za operaciju. Prethodni carski rez i fetalna makrosomija su najčešće indikacije za elektivni carski rez.

Hitni carski rez je kirurški zahvat koji nije planiran te se izvodi zbog pojave komplikacija koje akutno ugrožavaju život majke i/ili djeteta u trudnoći ili tijekom prethodno započetog porođaja. Najčešće se radi o fetalnom distresu ili krvarenju. Hitni carski rez ima značajno više fetalnih komplikacija nego elektivni carski rez zbog brzine i hitnoće izvođenja zahvata. Također, incidencija hitnog carskog reza je veća u odnosu na elektivni kao posljedica nedovoljne prenatalne skrbi i lošeg sustava usmjeravanja trudnica. Rano prepoznavanje i upućivanje majki za koje se pretpostavlja da će imati carski rez, može smanjiti učestalost hitnog carskog reza i fetalnih komplikacija (64).

### **1.3. Modalitet prijevremenog porođaja**

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

Vode se brojne rasprave o optimalnom načinu dovršenja prijevremenog porođaja. Smatra se da planirani carski rez u PP može biti protektivan i da može spriječiti potrebu za intrapartalnom hitnom operacijom s povezanim komplikacijama, ali također, može biti prilično traumatičan te povezan s visokim morbiditetom za majku i plod. Optimalan način porođaja nedonoščadi s cefaličnom ili kefaličnom prezentacijom ostaje kontroverzan.

Cochrane studija (2012.) nije dokazala prednost carskog reza naspram vaginalnom porođaju te je pokazala da nema razlike u stopi neonatalne asfiksije, RDS i APGAR zbroja u

petoj minuti s obzirom na ocjenu fetalnog rasta. Također, kasnije je utvrđeno da nedonoščad gestacijske dobi iznad 34. tjedna imaju puno bolji ishod ako su porođena vaginalnim putem, za razliku od nedonoščadi ranije dobi u kojih nema razlike. Osim toga, carski rez u prijevremenim trudnoćama posebno je problematičan s obzirom na kiruršku tehniku. U ranijoj gestacijskoj dobi, donji segmenti uterusa nisu u potpunosti formirani te je potrebno napraviti vertikalni rez u gornjem dijelu maternice. Tada se mogu javiti daljnje komplikacije koje uključuju povećan gubitak krvi i povećan rizik od rupture maternice u kasnijoj trudnoći. Unatoč tome, incidencija carskog reza konstantno raste bez obzira na dob trudnoće. Anomalije stava, položaja, prezentacije i držanja fetusa češće su u prijevremenim trudnoćama te doprinose povećanju incidencije carskog reza.

Vaginalni porođaj je optimalni način dovršetka porođaja u slučaju izostanka indikacija, a to se odnosi i na nedonošene trudnoće. Nedonošenost nije indikacija za carski rez. Stoga bi konačna odluka o načinu dovršetka porođaja trebala biti objektivna, uzevši u obzir sve indikacije, kontraindikacije i potencijalne komplikacije, kako bi ishod porođaja bio bolji (65,66).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

## 2.1. Cilj istraživanja

Osnovni cilj ovog istraživanja je istražiti učestalost dovršetka jednoplodovih nedonošenih trudnoća između 28. i 31.<sup>+6/7</sup> tjedna gestacije carskim rezom te utvrditi povezanost biranog načina dovršetka trudnoće s osnovnim obilježjima majke i novorođenčadi.

## 2.2. Hipoteze

1. U istraživanom razdoblju incidencija prijevremenog porođaja nije se značajno promijenila.
2. Incidencija carskog reza kod prijevremenog porođaja nije se značajno mijenjala u istraživanom razdoblju.
3. Primijećen je porast učestalosti carskog reza kod teške nedonošenosti.
4. U slučaju prijevremenog porođaja niže dobi trudnoće veći je udio porođaja dovršenih carskim rezom.
5. Prvorotkinje češće prijevremeno rađaju carskim rezom u usporedbi s višerotkinjama.
6. Udio carskog reza veći je u novorođenčadi s nižom APGAR ocjenom vitalnosti (APGAR < 8).
7. Udio carskog reza veći je u nedonoščadi sa sniženom vrijednosti pH iz arterijske krvi pupkovine.
8. Incidencija carskog reza je veća uz prisutnost poremetnji trudnoće.



### **3. MATERIJALI I METODE**

### 3.1. Etička načela

Tijekom i nakon istraživanja štite se prava i osobni podatci ispitanika u skladu sa Zakonom o zaštiti prava bolesnika (NN169/04, 37/08) i Zakonom o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka (NN 42/18), a istraživanje je usklađeno s odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN55/08, 139/15) te pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964-2013. Etičko povjerenstvo KBC-a Split, studiju naslovnog istraživanja odbilo je riješenjem br. 2181-147/0106/M.S.-22-02. Za provođenje istraživanja nije potreban obrazac Informiranog pristanka za ispitanike.

### 3.2. Organizacija studije

Provedena je retrospektivna studija koja je prema ustroju kvalitativna, a po intervenciji i obradi podataka deskriptivnog tipa. Podatci su dobiveni popisnom metodom iz Rađaonskog protokola Klinike za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Split.

### 3.3. Ispitanice

Prvi dio istraživanja uključuje sve roditelje i novorođenčad iz svih porođaja i prijevremenih porođaja u Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Split u razdoblju od siječnja 2015. do prosinca 2021. godine.

Drugi dio istraživanja uključuje sve trudnice i novorođenčad iz jednopolodovih prijevremenih porođaja vrlo niske gestacijske dobi (28 – 31<sup>+6/7</sup> tjedna) tijekom sedmogodišnjeg razdoblja (2015. – 2021. godine) te su iz istraživanja isključene višeplođove trudnoće, mrtvorodena i malformirana nedonoščad.

Prikupljeni su podatci o načinu dovršetka trudnoće, koji se definira kao vaginalni porođaj ili carski rez, i navršenim tjednima trudnoće u kategoriji vrlo niske gestacijske dobi (28 – 31<sup>+6/7</sup> tjedana) prema podijeli Svjetske zdravstvene organizacije. Dob trudnoće se prikazuje kao navršeni tjedni od prvog dana posljednje menstruaciji koji su korigirani prema ultrazvučnom nalazu iz prvog tromjesečja ako je razlika veća od tjedan dana. Promatrana su osnovna obilježja majki kao što su životna dob i paritet. Paritet majki podijeljen je na prvoroćkinje i višeroćkinje. Prikupljeni su podatci o najčešćim poremetnjama trudnoće (dijabetes melitus tip 1, gestacijski dijabetes melitus, HELLP sindrom, preeklampsija, hipertenzija u trudnoći, kolestaza, fetalni zastoj u rastu). Promatrana obilježja novorođenčadi su spol, porođajna masa (g), porođajna duljina (cm), APGAR zbroj u prvoj minuti i pH

vrijednost arterijske krvi pupkovine. Porođajna masa je izmjerena neposredno nakon rođenja na vagi (Libela Celje, Slovenija) i zaokružena na najbližu 50 gramsku vrijednost. Duljina novorođenčadi se mjeri u formacijskom koritu te je zaokružena na vrijednost najbližeg centimetra.

### **3.4. Opis istraživanja**

U prvom dijelu istraživanja analiziraju se podaci dobiveni iz Rađaonskog protokola o svim jednoplodovim i višeploidovim porođajima, prijevremenim porođajima i načinu dovršetka trudnoće na Klinici za ženske bolesti i porode KBC – a Split u razdoblju između 2015. i 2021. godine. Cilj je istražiti incidenciju ukupnog broja prijevremenog porođaja, pojedinih kategorija prijevremenog porođaja prema podjeli Svjetske zdravstvene organizacije te istražiti stopu carskog reza.

U drugom, glavnom, dijelu istraživanja analiziraju se podatci samo probranih trudnoća što uključuje samo trudnice i novorođenčad iz jednoplodovih prijevremenih porođaja vrlo niske gestacijske dobi (28. – 31.<sup>+6/7</sup> tjedna) uzimajući u obzir kriterije isključenja. Cilj je istražiti učestalost carskog reza kod teške nedonošenosti te utvrditi povezanost biranog načina dovršetka trudnoće s osnovnim obilježjima majke i novorođenčadi.

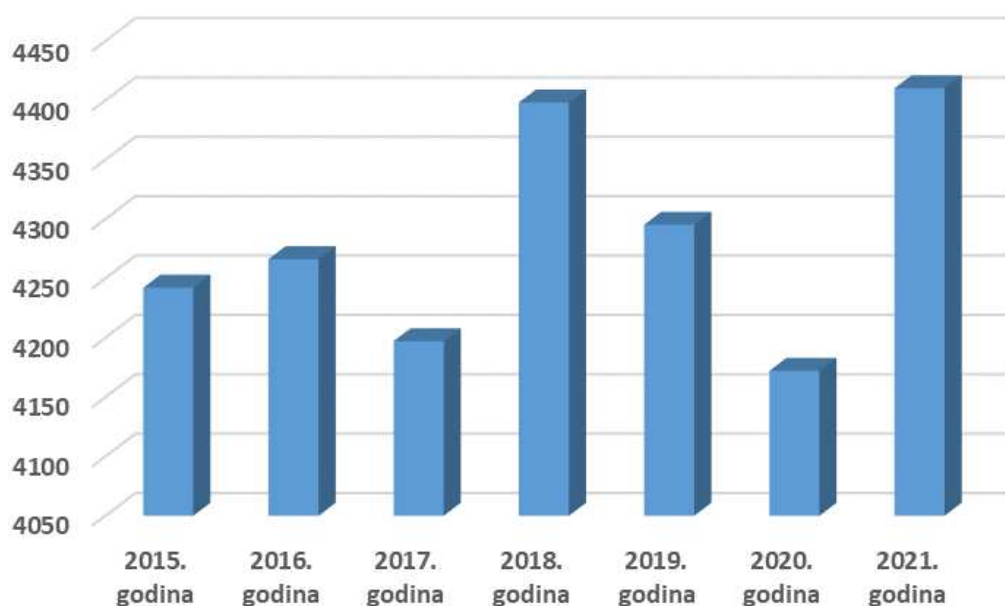
### **3.5. Statistička obrada podataka**

Sve potrebne statističke analize dobivenih podataka su napravljene s programom MedCalc prilagođenim za sučelje Windows, verzije 19.1.2. (MedCalc Software, Ostend, Belgija). Kvalitativne varijable su prikazane u obliku cijelih brojeva i postotaka (N, %), a za procjenu statističkih razlika se koristio hi-kvadrat test i Fisherov egzaktni test. Također, kvantitativne varijable su prikazane u obliku srednje vrijednosti i standardne devijacije, kao i medijana i interkvartilnog raspona, ovisno o rezultatu normalnosti distribucije podataka procijenjene D'Agostino-Pearson testom. Tako su se razlike između varijabli s normalnom distribucijom procjenjivale t-testom za nezavisne uzorke, dok su se vrijednosti APGAR indeksa, koji nije imao normalnu distribuciju podataka, procjenjivale Mann-Whitney U testom. Statistička značajnost u ovom istraživanju je postavljena na  $P < 0,05$ .

## **4. REZULTATI**

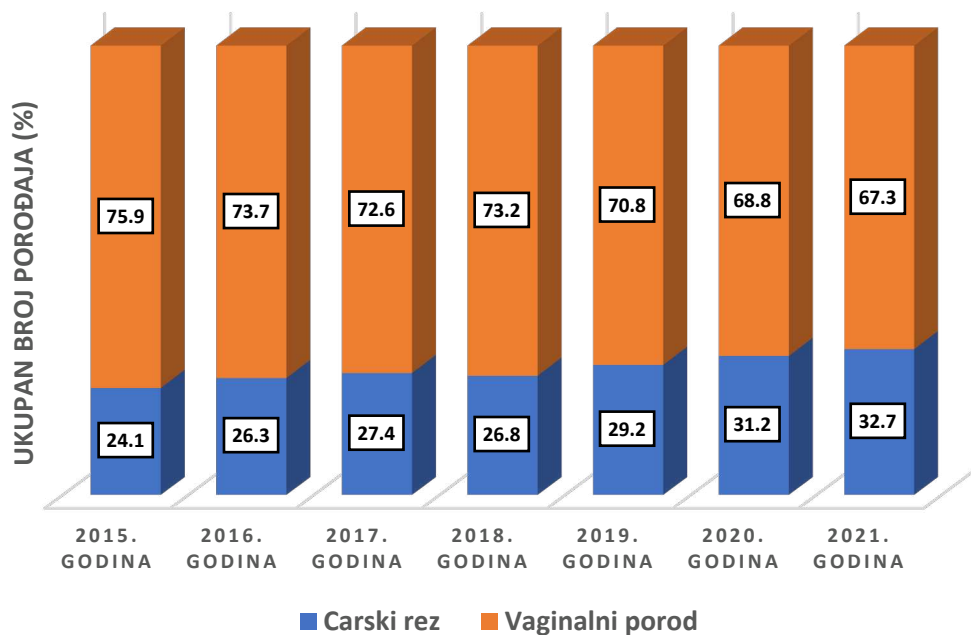
#### 4.1. Analiza modaliteta dovršetka trudnoće kod svih porođaja i prijevremenih porođaja

U razdoblju od 1. siječnja 2015. do 31. prosinca 2021. u KBC – u Split zabilježeno je 29 980 porođaja. Ukupan broj porođaja minimalno se mijenjao tijekom ispitivanog razdoblja uz blagi pad 2020. godine (N=4172). Najveći broj porođaja je zabilježen 2021. godine (N=4410) (Slika 1.).



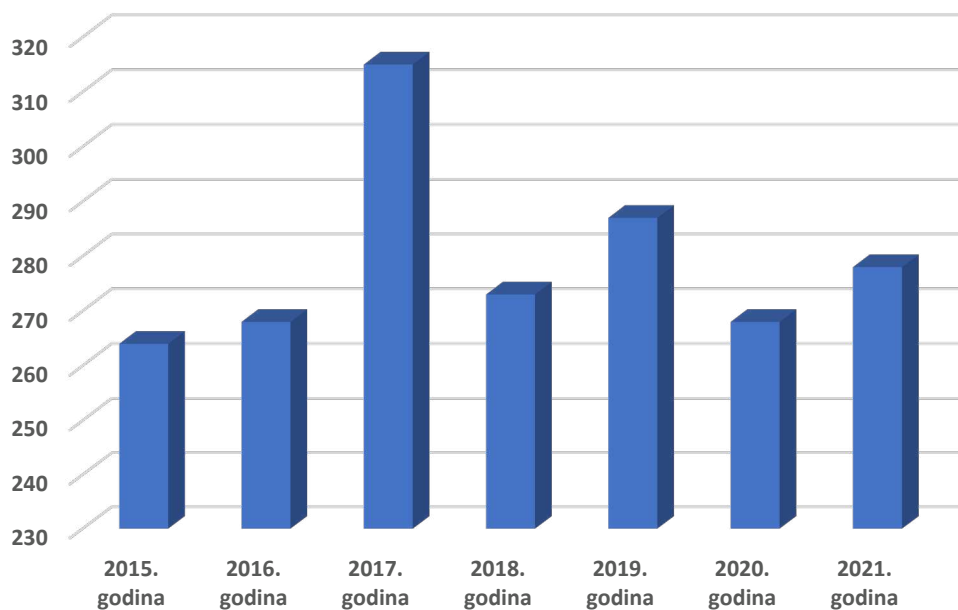
**Slika 1.** Raspodjela ukupnog broja porođaja u ispitivanom razdoblju

Na Slici 2. prikazana je raspodjela porođaja s obzirom na način dovršetka trudnoće. Tijekom promatranog razdoblja, učestalost porođaja dovršenih carskim rezom postupno je rasla. Godine 2015. zabilježena je najniža incidencija carskog reza (N=1022, 24,1 %) dok je 2021. godine iznosila 32,7 % (N=1442).



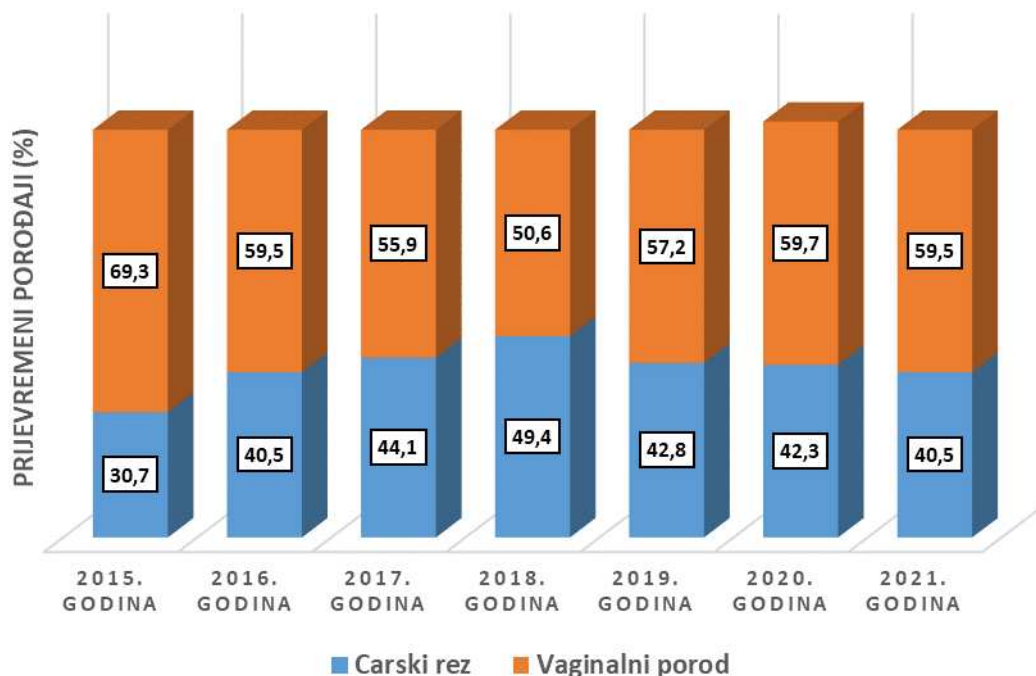
**Slika 2.** Raspodjela porođaja u ispitivanom razdoblju s obzirom na način dovršetka trudnoće

U promatranom sedmogodišnjem razdoblju, ukupan broj svih jednoplodovih i višeplođovih prijevremenih porođaja iznosio je 1953. Ukupan broj svih prijevremenih porođaja neznatno se mijenjao tijekom ispitivanog razdoblja. Najviše ih je bilo 2017. godine (N=315), a najmanje 2015. godine (N=264) (Slika 3.).



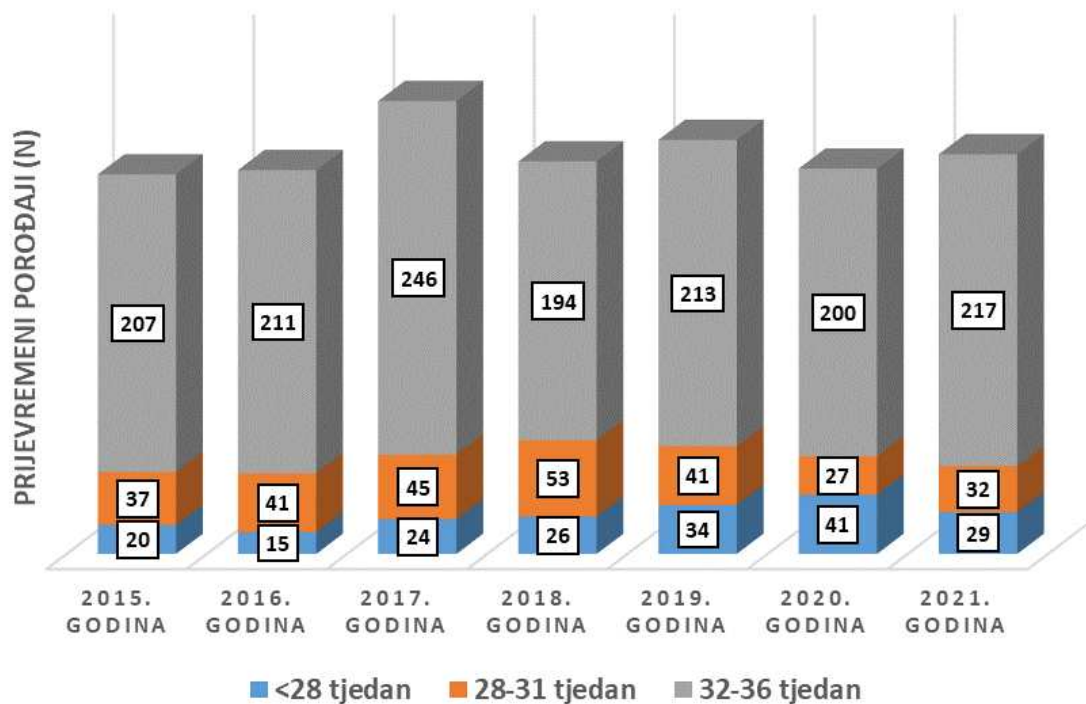
**Slika 3.** Prijevremeni porođaji u ispitivanom razdoblju

Slika 4. prikazuje raspodjelu svih prijevremenih porođaja s obzirom na način dovršetka trudnoće. Tijekom cijelog promatranog razdoblja, učestalost porođaja dovršenih vaginalnim putem veća je nego učestalost porođaja dovršenih carskim rezom. Najveća razlika u modalitetu dovršetka porođaja zabilježena je 2015. godine kada je udio carskog reza iznosi 30,7 %, a udio vaginalnog porođaja 69,3 %. Ta se razlika, tijekom ispitivanog razdoblja, postupno smanjivala, a najmanja je bila 2018. godine kada se stopa carskog reza (50,6 %) i vaginalnog porođaja (49,4 %) gotovo izjednačila. Stopa carskog reza kod PP nije se značajno mijenjao. Najviša incidencija zabilježena je 2018. godine (49,4 %), a najniža 2016. i 2021. godine kada je bila jednaka (40,5 %).



**Slika 4.** Raspodjela prijevremenih porođaja u ispitivanom razdoblju s obzirom na način dovršetka trudnoće

Raspodjela svih jednoplodovih i višeplodovih prijevremenih trudnoća prema stupanju nedonošenosti prikazuje Slika 5. Tijekom promatranog razdoblja, najmanji broj PP bio je u kategoriji ekstremno niske gestacijske dobi između 22. i 27.<sup>+6/7</sup> tjedna (ekstremna nedonošenost), a najveći u dobi od 32.-36.<sup>+6/7</sup> tjedna (umjerena i blaga nedonošenost).



**Slika 5.** Raspodjela prijevremenih porođaja u ispitivanom razdoblju s obzirom na stupanj nedonešenosti

Slika 6. Prikazuje incidenciju carskog reza kao metode dovršetka prijevremenog porođaja s obzirom na gestacijsku dob. U svim promatranim godinama, udio carskog reza najveći je u kategoriji prijevremenog porođaja vrlo niske gestacijske dobi (28 – 31<sup>+6/7</sup> tjedna) čija je incidencija blago rasla uz iznimku 2017. godine (55,6 %) i 2019. godine (53,7 %) kada je došlo do pada u odnosu na prethodnu godinu. Najveći udio carskog reza kod teške nedonošenosti zabilježen je 2021. godine (87,5 %). Također, učestalost carskog reza postupno se povećavala kod umjerene i blage nedonošenosti (32 – 36<sup>+6/7</sup> tjedna) te je 2021. godine (58,5 %) najveća zabilježena. U kategoriji prijevremenog porođaja ekstremno niske dobi gestacije (22 – 27<sup>+6/7</sup> tjedna) učestalost carskog reza nije se značajno mijenjala tijekom ispitivanog razdoblja.

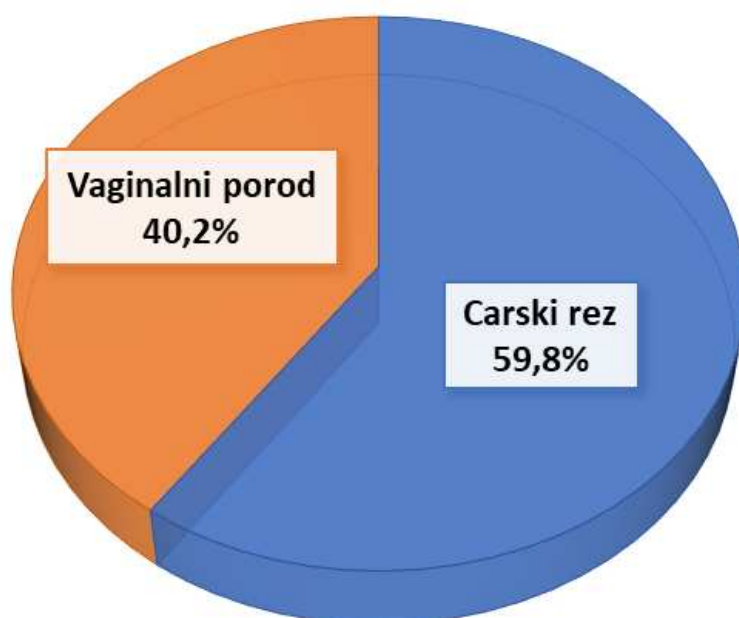




**Slika 6.** Raspodjela prijevremenih porođaja u ispitivanom razdoblju s obzirom na udio carskog reza kao metode završetka trudnoće

#### 4.2. Analiza modaliteta dovršetka jednoplodovih nedonošenih trudnoća između 28. i 31.<sup>+6/7</sup> tjedna gestacije

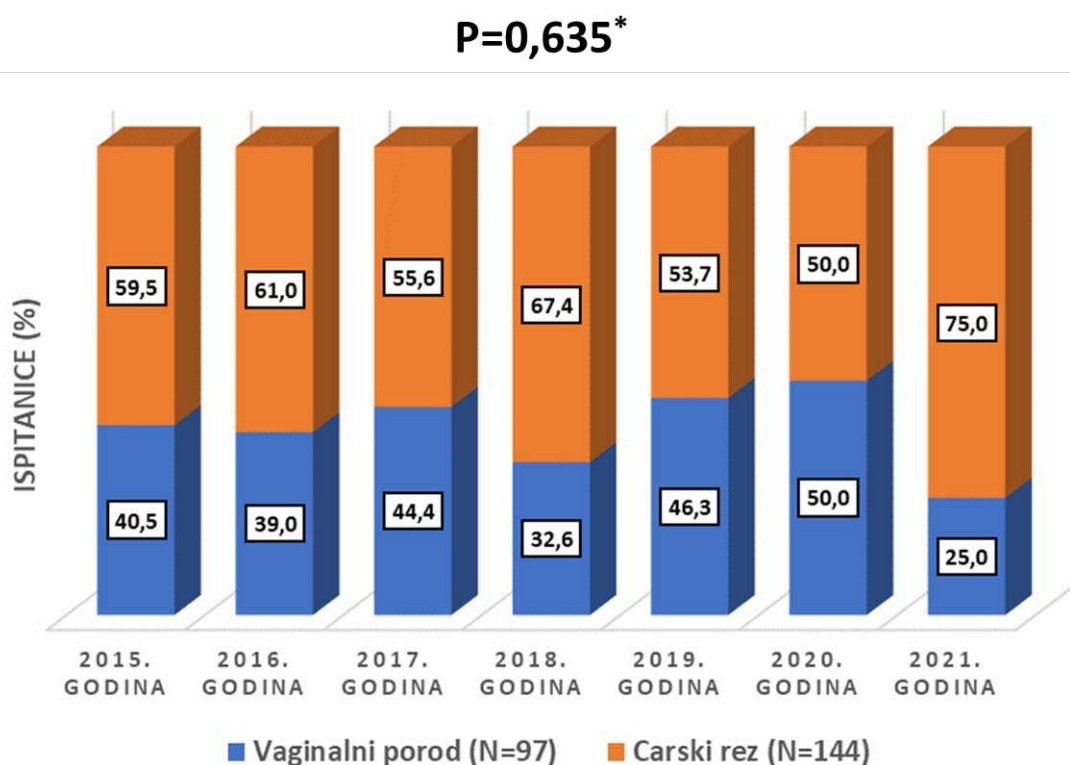
U razdoblju od 1. siječnja 2015. do 31. prosinca 2021. godine u KBC – u Split, od ukupnog broja jednoplodovih prijevremenih porođaj između 28. i 31.<sup>+6/7</sup> tjedna trudnoće, carskim rezom su dovršena 144 (59,8 %) porođaja, a vaginalnim putem 97 (40,2 %) porođaja. Carski rez je već ranije imala 21 ispitanica, dok je hitni carski rez bio učinjen u ukupno 107 roditelja (Slika 7.).



**Slika 7.** Raspodjela prijevremenih poroda s obzirom na način završetka trudnoće u ispitivanoj populaciji

Slika 8. prikazuje raspodjelu načina dovršetka jednoplodovih prijevremenih trudnoća s obzirom na ispitivane godine u ukupnoj populaciji. Statističkom analizom nije pronađena razlika u učestalosti načina dovršetka trudnoće ( $P=0,635$ ). U 2015. godini, od ukupnog broja prijevremenih porođaja, carskim rezom su dovršena 22 (59,5 %) prijevremena porođaja dok je vaginalnim putem dovršeno 15 (40,5 %) prijevremenih porođaja. Tijekom promatranog razdoblja, učestalost carskog reza se postupno povećavala do 2018. godine, kada je iznosila

67,4 % (N=29), uz iznimku 2017. godine kada je došlo do blagog pada (55,6 %). Iduće dvije godine udio carskog reza nastavio se smanjivati do 2021. kada je porastao na 75%. Tijekom cijelog promatranog razdoblja, učestalost carskog reza kod teške nedonošenosti je veća nego učestalost porođaja vaginalnim putem. Najveća razlika u modalitetu dovršetka porođaja bila je 2021. godine. Tada je napravljeno 75 % carskih rezova i 25 % vaginalnih porođaja.

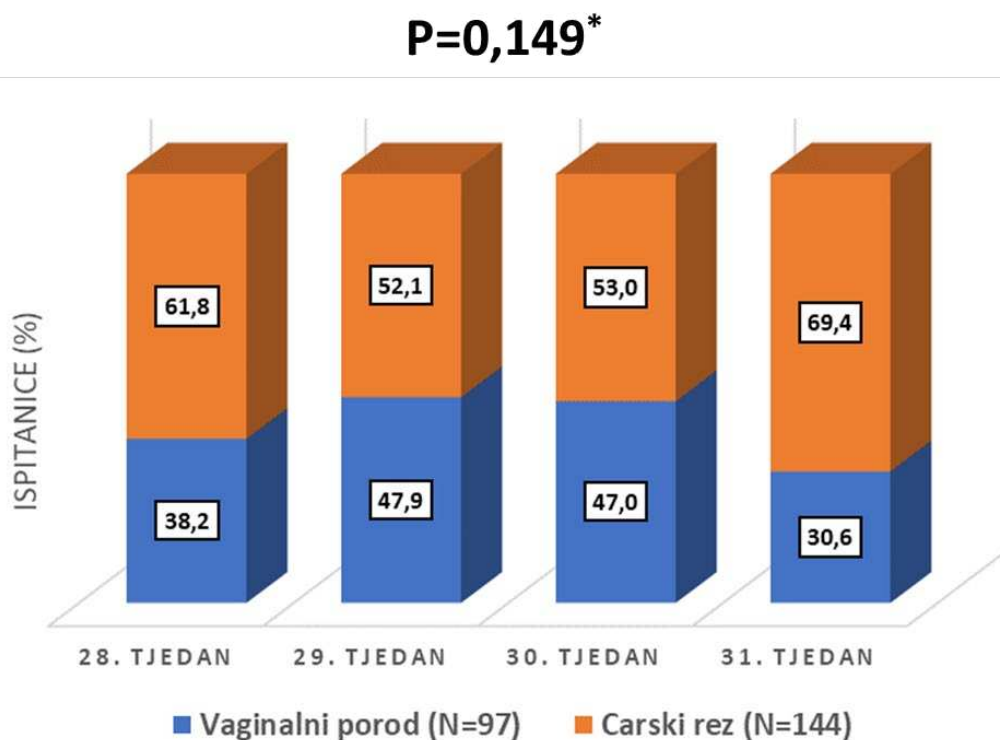


**Slika 8.** Raspodjela načina dovršetka poroda s obzirom na ispitivane godine u ukupnoj populaciji

\* hi-kvadrat test

Raspodjelu načina dovršetka prijevremene trudnoće s obzirom na gestacijsku dob prikazuje Slika 9. Statistički značajna razlika modaliteta dovršetka jednoplodovih prijevremenih porođaja vrlo niske gestacijske dobi s obzirom na navršeni tjedan gestacije nije pronađena upotrebom hi-kvadrat testa ( $P=0,149$ ). Tijekom promatranih godina, najmanje prijevremenih porođaja bilo je u gestacijskoj dobi od 29<sup>+6/7</sup> tjedana (N=48; 19,9%), a najviše u

dobi od 31<sup>+6/7</sup> tjedna (N=72; 29,9%). Udio dovršenih prijevremenih porođaja carskim rezom najviši je također, u 31<sup>+6/7</sup> tjednu (69,4 %) te je duplo veći od udjela prijevremenih porođaja dovršenih vaginalnim putem.



**Slika 9.** Raspodjela načina dovršetka poroda s obzirom na tjedne gestacije u ukupnoj populaciji

\* hi-kvadrat test

Osnovne karakteristike i komorbiditeti majki s obzirom na način dovršetka porođaja navedeni su u Tablici 1. Postoji statistički značajna razlika u dobi majki koje su radile vaginalnim putem i carskim rezom ( $30,02 \pm 5,6$  vs.  $31 \pm 5,2$ ;  $P=0,024$ ) dok razlika u paritetu majki nije značajna ( $P=0,082$ ). Analizom dostupnih podataka pronađena je statistički značajna razlika u modalitetu dovršetka porođaja u žena koje su tijekom trudnoće razvile simptome hipertenzije ( $P=0,017$ ), preeklampsije ( $P<0,001$ ) i HELLP sindroma ( $P=0,018$ ). Carski rez je češće birani način dovršetka trudnoće kod žena s navedenim simptomima. Također, statistički značajna razlika u produljenom postporođajnom krvarenju ( $P=0,063$ ) nije pronađena s obzirom na način dovršetka porođaja. Fetalni zastoj u rastu češći je u slučaju carskog reza (20,1 %) te

postoji značajna razlika s obzirom na način dovršetka porođaja ( $P < 0,001$ ). Kod nekih ostalih bolesti, koje su svojstvene trudnoći, nije pronađena statistički značajna razlika u načinu dovršetka jednoplodovih prijevremenih porođaja, a to su gestacijski dijabetes ( $P = 0,650$ ), šećerna bolest tip 1 ( $P = 0,411$ ), eklampsija ( $P = 0,244$ ), kolestaza ( $P = 0,223$ ) i trombofilija ( $P = 0,622$ ).

**Tablica 1.** Osnovne karakteristike i komorbiditeti majki s obzirom na način dovršetka poroda

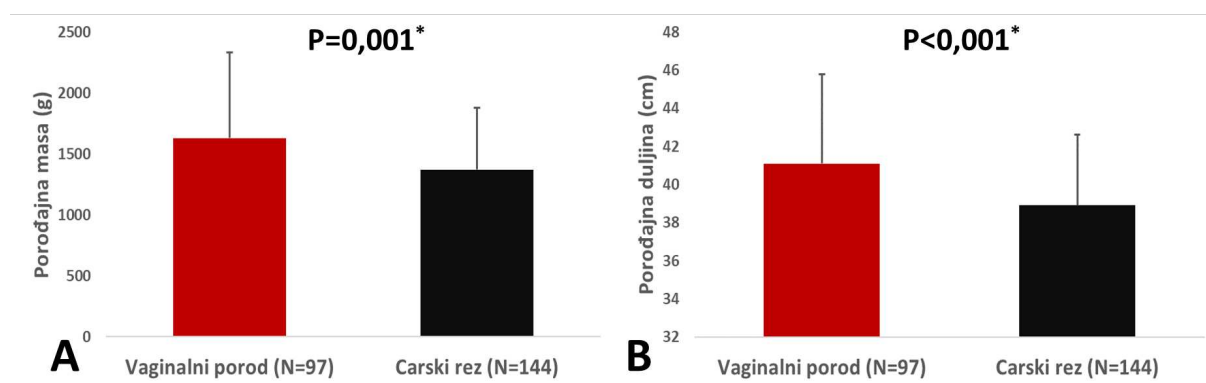
Parametar	Vaginalni porod (N=97)	Carski rez (N=144)	Ukupno (N=241)	P*
Dob (godine)	30,02 ± 5,6	31,6 ± 5,2	31,0 ± 5,4	0,024
Paritet				
Prvorotkinje	49 (50,5)	89 (61,8)	138 (57,3)	0,082
Višerotkinje	48 (49,5)	55 (38,2)	103 (42,7)	
<b>Komorbiditeti majke</b>				
Gestacijska šećerna bolest	1 (1,0)	4 (2,8)	5 (2,1)	0,650
Šećerna bolest tipa 1	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,4)	0,411
Fetalni zastoj u rastu	5 (5,2)	29 (20,1)	34 (14,1)	<0,001
Hipertenzija	1 (1,0)	12 (8,3)	13 (5,4)	0,017
Preeklampsija	2 (2,1)	25 (17,4)	27 (11,2)	<0,001
Eklampsija	0 (0,0)	2 (1,4)	2 (0,8)	0,244
HELLP sindrom	0 (0,0)	8 (5,6)	8 (3,3)	0,018
Kolestaza	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0,223
Trombofilija	3 (3,3)	3 (2,1)	6 (2,5)	0,622
Predležća posteljica	0 (0,0)	3 (2,1)	3 (1,2)	0,275
Oligohidramnij	2 (2,1)	9 (6,2)	11 (4,6)	0,207
Polihidramnij	2 (2,1)	5 (3,5)	7 (2,9)	0,704
Hipotireoza	3 (3,1)	5 (3,5)	8 (3,3)	0,998
Hipertireoza	1 (1,0)	4 (2,8)	5 (2,1)	0,650
Prijevremeno prsnuće vodenjaka	27 (27,8)	35 (24,3)	62 (25,7)	0,539
Produljeno krvarenje	6 (6,2)	2 (1,4)	8 (3,3)	0,063

**HELLP- Haemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count**

Podaci su prikazani kao N (%) ili kao srednja vrijednost ± SD

\* hi-kvadrat test / Fisherov egzaktni test / t-test za nezavisne uzorke

Slika 10. prikazuje antropometrijske značajke novorođenčadi s obzirom na način dovršetka porođaja. Nedonoščad porođena vaginalnim putem imaju značajno veću porođajnu masu u usporedbi s novorođenčadi porođene carskim rezom ( $1633,39 \pm 704,4$  g vs.  $1373,75 \pm 508,3$  g;  $P=0,001$ ) (Slika 10A). Osim toga, pronađena je statistički značajna razlika u porođajnoj duljini nedonoščadi porođene vaginalnim putem i carskim rezom ( $41,13 \pm 4,69$  cm vs.  $38,88 \pm 3,77$  cm;  $P<0,001$ ) (Slika 10B).



**Slika 10.** Porođajna masa (A) i porođajna duljina (B) u nedonešene djece s obzirom na način završetka poroda

\* t-test za nezavisne uzorke

Osnovne karakteristike djece s obzirom na modalitet dovršetka prijevremenog porođaja prikazane su u Tablici 2. Unutar cijele promatrane skupine nedonoščadi nije pronađena statistički značajna razlika među djecom rođene vaginalnim putem i carskim rezom s obzirom na spol ( $P=0,776$ ). Koristeći hi-kvadrat test pronašli smo značajnu razliku u izmjerenoj vrijednosti pH krvi pupčane arterije nedonoščadi s obzirom na način dovršetka trudnoće ( $P=0,008$ ). Kod novorođenčadi porođene vaginalnim putem pH vrijednost pupkovine je veća nego kod novorođenčadi porođene carskim rezom ( $7,35 \pm 0,1$  vs.  $7,30 \pm 0,11$ ). Udio novorođenčadi sa sniženom vrijednosti pH veći je kod carskog reza.

**Tablica 2.** Osnovne karakteristike djece s obzirom na način dovršetka poroda

Parametar	Vaginalni porod (N=97)	Carski rez (N=144)	Ukupno (N=241)	P*
Spol				
Muški	53 (54,6)	76 (52,8)	129 (53,5)	0,776
Ženski	44 (45,4)	68 (47,2)	112 (46,5)	
Centili (tjelesna težina) †				
<5	2 (2,5)	19 (15,3)	21 (10,3)	0,022
5-10	5 (6,3)	20 (16,1)	25 (12,3)	
10-90	69 (87,3)	80 (64,6)	149 (73,4)	
90-95	2 (2,5)	5 (4,0)	7 (3,4)	
>95	1 (1,3)	0 (0,0)	1 (0,5)	
pH pupčane arterije §	7,35 ± 0,1	7,30 ± 0,11	7,32 ± 0,11	0,008

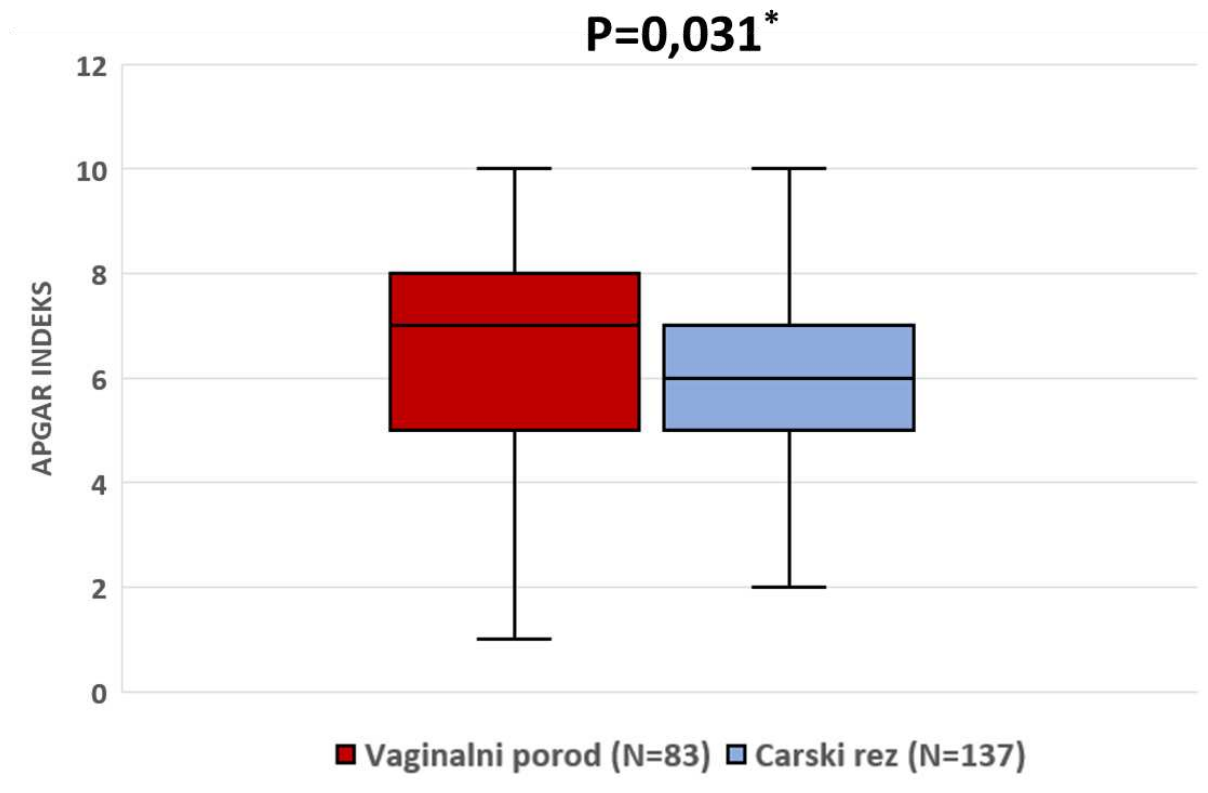
Podaci su prikazani kao N (%) / srednja vrijednost ± SD

\* hi-kvadrat test / t-test za nezavisne uzorke

† nedostatak podataka (vaginalni porod N=79; carski rez N=124)

§ nedostatak podataka (vaginalni porod N=52; carski rez N=90)

Vitalnost novorođenčadi po porođaju se ocjenjuje prema APGAR – ovoj ljestvici. Analizom dostupnih podataka utvrđeno je da je APGAR zbroj značajno veći kod vaginalnog prijevremenog porođaja nego kod carskog reza (P=0,031). Središnja vrijednost, medijan APGAR zbroja kod porođaja vaginalnim putem iznosi 7 (interkvartilni raspon 5 – 8) dok kod porođaja carskim rezom iznosi 6 (interkvartilni raspon 5 – 7) (Slika 11.).



**Slika 11.** APGAR indeks u nedonešene djece s obzirom na način završetka poroda

\* Mann-Whitney U test



## **5. RASPRAVA**

Prijevremeni porođaj, njegova učestalost na pojedinim dijelovima svijeta i njegove posljedice, kako na individualnoj, tako i na globalnoj razini, predmet su istraživanja brojnih znanstvenih radova. Razlog tomu je što je prematuritet vodeći uzrok smrti tijekom prvog mjeseca života te značajno doprinosi dugoročnom pobolu ukupne populacije. Prema procjeni Svjetske zdravstvene organizacije, stopa prijevremenog porođaja u svijetu iznosi 11,1 %, a taj broj varira među zemljama u rasponu od 5 % do 18 %. Blencowe H. i sur. u svom istraživanju navode da stopa PP konstantno raste u zemljama s pouzdanim podacima (11). Rezultati našeg istraživanja pokazuju da se incidencija prijevremenog porođaja u Klinici za ženske bolesti i porode KBC – a Split u razdoblju od 2015. do 2021. godine nije značajno mijenjala te iznosi oko 6 – 7 %.

U literaturi postoje brojne podjele prijevremenog porođaja, ali se klasifikacija prema gestacijskoj dobi pri rođenju smatra referentnim standardom koji se odnosi na neonatalni ishod i prognozu, zajedno s porođajnom težinom. Moutquin JM. i sur. u svom istraživanju navode da je stopa prijevremenog porođaja najveća u razdoblju između 32. i 36.<sup>+6/7</sup> tjedna gestacije te u Kanadi iznosi 85 %. Između 28. i 31.<sup>+6/7</sup> tjedna stopa prijevremenog porođaja iznosi 10 %, a u razdoblju manjem od 28 tjedana iznosi 5 % (9). Rezultati našeg istraživanja podudaraju se s prethodno navedenim istraživanjem. Tijekom promatranog razdoblja, zabilježen je najmanji broj prijevremenih porođaja kod ekstremne nedonošenosti dok je najveći bio kod umjerene i blage nedonošenosti.

U glavnom dijelu provedenog istraživanja proučavali smo skupinu jednoplodovih prijevremenih porođaja vrlo niske gestacijske dobi (28 – 31<sup>+6/7</sup> tjedna). Osnovna svrha ovog istraživanja bila je istražiti učestalost carskog reza kod teške nedonošenosti u Klinici za ženske bolesti i porode u KBC – u Split u razdoblju od 1. siječnja 2015. do 31. prosinca 2021. godine. Tijekom promatranog razdoblja zabilježeno je ukupno 241 prijevremeni porođaj između 28. i 31.<sup>+6/7</sup> tjedna trudnoće. Od toga je 59,8 % porođaja dovršeno carskim rezom, a 40,2 % vaginalnim putem. Analizom podataka utvrđeno je da je učestalost carskog reza kod teške nedonošenosti veća u odnosu na vaginalni porođaj u svakoj promatranj godini. Dobiveni rezultati podudaraju se s podacima iz dostupne literature. Drife J. u svom radu analizira trend dovršetka prijevremenih porođaja vrlo niske i ekstremno niske gestacije carskim rezom u Ujedinjenom Kraljevstvu zbog pretpostavke da planirani carski rez može biti protektivan kod nedonošenosti i da može smanjiti stopu fetalnog i neonatalnog mortaliteta. Navodi da je 2006. godine incidencija carskog reza u dobi između 28. i 31.<sup>+6/7</sup> tjedna iznosila 69 %. Razlog tako

visoke učestalosti carskog reza u teškoj nedonošenosti može biti češća pojava anomalija prezentacije, položaja, stava i držanja fetusa u toj gestacijskoj dobi (66).

Prema jednoj britanskoj studiji (1993.), udio prijevremenih porođaja dovršenih carskim rezom je veći u kategorijama niže gestacijske dobi jer smanjuje stopu neonatalne smrtnosti kod nedonoščadi rođene prije 32. tjedna gestacije ili vrlo male porođajne težine (< 1500 g) s kefalichnom prezentacijom (67). Rezultati našeg istraživanja podudaraju se s navedenom studijom. Udio porođaja dovršenih carskim rezom najveći je kod teške nedonošenost (28. – 31.<sup>+6/7</sup> tjedana) čija incidencija blago raste tijekom promatranog razdoblja. U ekstremnoj nedonošenosti (22. – 27.<sup>+6/7</sup> tjedana) stopa carskog reza je najmanja te se neznatno mijenja. Međutim, u drugom dijelu našeg istraživanja promatrajući samo skupinu jednoplodovih prijevremenih porođaja vrlo niske gestacijske dobi (28. – 31.<sup>+6/7</sup> tjedana) nije pronađena značajna razlika u modalitetu porođaja s obzirom na gestacijsku dob. Najvjerojatnije je to posljedica uske promatrane kategorije odnosno samo jedne kategorije prijevremenog porođaja. Tijekom promatranog razdoblja u KBC – u Split, najveći broj prijevremenih porođaja bio je u 31. tjednu gestacije (72; 29,9 %), a najmanje u 29. tjednu (48; 19,9 %).

U modernoj perinatologiji vode se brojne rasprave o optimalnom načinu dovršetka prijevremenog porođaja. Cochrane studija iz 2012. godine nije dokazala prednost carskog reza naspram vaginalnom porođaju (65). Prema NICE smjernicama (engl. *National Institute for Health and Care Excellence*), vaginalni porođaj je optimalni način dovršetka trudnoće kada nema indikacija za carski rez, što se odnosi i na nedonošene trudnoće (66). Prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije optimalni udio porođaja dovršenih carskim rezom je između 10 % i 15 %. Smatra se da se stopa smrtnosti majke i novorođenčadi smanjuje kada stopa carskog reza u populaciji iznosi približno 10 %, a ako je veća od 15 % nema dokaza o smanjenju mortaliteta. Unatoč tome, broj porođaja dovršenih carskim rezom konstantno raste. Tako je u SAD – u 1950 – ih godina stopa carskog reza iznosila 5 %, 2011. godine 30 %, a danas iznosi 32,2 % (54). Naše istraživanje pokazuje da KBC Split tijekom sedmogodišnjeg razdoblja prati trendove porasta ukupne stope carskog reza. Udio porođaja dovršenih carskim rezom postupno raste. Godine 2015. incidencija carskog reza iznosila je 24,1 %, a 2021. godine iznosi 32,7 %. Ove vrijednosti su iznad preporučene stope Svjetske zdravstvene organizacije.

U sljedećem dijelu istraživanja proučavali smo povezanost biranog načina dovršetka trudnoće s obilježjima majki i novorođenčadi.

Analizom prikupljenih podataka uočena je statistički značajna razlika u dobi majki koje su rađale vaginalno ( $30,02 \pm 5,6$ ) i carskim rezom ( $31 \pm 5,2$ ). Starija životna dob majke povezana je s većom učestalošću carskog reza u odnosu na vaginalni porođaj. Dobiveni rezultati

se podudaraju s znanstvenim radom Mylonas – a i sur. u kojem navode da je trudnoća visokorizična ako je majka starija od 35 godina, a u Njemačkoj udio tih trudnica iznosi 22 % (52).

Nije pronađena statistički značajnu razliku u modalitetu dovršetka trudnoće analizom pariteta žena s prijevremenim porođajem vrlo niske gestacijske dobi. Najveći je broj prvorođkinja s prijevremenim porođajem vrlo niske gestacijske (138; 57,3 %) te među njima veći je udio carskog reza (64,5 %) nego vaginalnog porođaja (35,5 %), ali bez statističkog značenja. Također, zabilježen je veći udio višerotkinja porođenih carskim rezom u gestacijskoj dobi između 28. i 31. tjedna. Dobiveni rezultati se ne podudaraju s podacima turske studije, prema kojoj višerotkinje učestalije rađaju vaginalnim putem (71,4 %) u odnosu na carski rez (28,6 %) (68).

U istraživanju smo proučavali način dovršetka porođaja u žena koje su tijekom trudnoće ili nakon porođaja razvile komplikacije. Analizom dostupnih podataka pronađena je statistički značajna razlika u modalitetu porođaja u žena s dijagnosticiranom hipertenzijom, preeklampsijom i HELLP sindromom. U njih je učestalost carskog reza veća, posebice u slučaju preeklampsije gdje udio carskog reza iznosi 17,4 %, a udio vaginalnog porođaja 2,1 %. Uspoređujući rezultate s već dostupnom literaturom pronalazimo podudaranost. Kim i sur. u svom istraživanju dokazali su da postoji značajna razlika u modalitetu prijevremenog porođaja u trudnica s HELLP sindromom u usporedbi s trudnicama bez komplikacija te navode da je učestalost carskog reza veća u skupini s komorbiditetom. HELLP sindrom je povezan s izrazitim maternalnim i perinatalnim morbiditetom i mortalitetom te zahtjeva agresivno liječenje koje uključuje stabilizaciju majke i brzi porođaj, čak i u ranoj gestacijskoj dobi. Najčešće se radi o indiciranom hitnom carskom rezu (69).

U našem istraživanju, produljeno postporođajno krvarenje češće je kod vaginalnog prijevremenog porođaja (75 %) nego kod carskog reza, ali bez statistički značajne razlike. Nedostatak naše studije je relativno mali broj ispitanica s ovom komplikacijom (8 od 241) pa se dobiveni rezultati ne podudaraju s retrospektivnom studijom Hamm-a i sur., prema kojoj je postporođajno krvarenje značajno rjeđe kod vaginalnog porođaja u usporedbi s carskim rezom ( $P < 0,001$ ) (70).

Analizom porođajne mase i duljine nedonoščadi porođene carskim rezom i vaginalnim putem utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u modalitetu porođaja. Novorođenčad porođena vaginalnim putem imaju za skoro tristo grama veću porođajnu masu ( $1633,39 \pm 704,4$  vs.  $1373,75 \pm 508,3$ ) i za tri centimetra veću porođajnu duljinu ( $41,13 \pm 4,69$  vs.  $38,88 \pm 3,77$ ). Dobiveni rezultati su očekivani te dostupna literatura potvrđuje naše rezultate na porođajnu

masu (64). Za razliku od toga, nema dostupne literature koja analizira povezanost porođajne duljine s modalitetom porođaja, time naši rezultati dobivaju na značenju.

Acido – bazni status ploda može se odrediti mjerenjem pH vrijednosti arterijske krvi pupkovine. Ako je pH vrijednost manja od 7,20, važni je pokazatelj stupnja fetalne acidoze i asfiksije u porođaju koja se može povezati s kasnijim oštećenjem neurorazvoja djeteta (71). U hrvatskim rodilištima određivanje vrijednosti pH arterijske krvi pupkovine još uvijek nije rutinski postupak. Prema podacima studije Roje D. udio poduzetih postupaka određivanja pH vrijednosti u splitskom rodilištu za 2017. godinu iznosi 81,7 %. On je u svom istraživanju mjerio pH vrijednost svakom novorođenčetu koje je uključeno u studiju te nije pronašao značajnu razliku u izmjerenoj pH vrijednosti s obzirom na modalitet porođaja (72). U našem istraživanju samo 58,9 % (142 od 241) nedonoščadi ima zabilježenu pH vrijednost. Analizom dostupnih podataka pronađena je statistički značajna razlika u izmjerenoj pH vrijednosti arterijske krvi pupkovine nedonoščadi s obzirom na oblik dovršetka trudnoće ( $P=0,008$ ). Novorođenčad porođena carskim rezom imaju nižu pH vrijednost u odnosu na novorođenčad porođenu vaginalnim putem.

U posljednjem dijelu istraživanja analizirali smo ocjenu vitalnosti novorođenčadi po porođaju, koja se boduje prema APGAR- ovoj ljestvici, s obzirom na birani modalitet porođaja. Utvrđeno je da je učestalost niskog APGAR zbroja češća kod novorođenčadi porođene carskim rezom. Središnja vrijednost, medijan APGAR zbroja kod porođaja vaginalnim putem iznosi 7 (interkvartilni raspon 5 – 8) dok kod porođaja carskim rezom iznosi 6 (interkvartilni raspon 5 – 7). Uspoređujući rezultate sa studijom Santos-a NCP i sur. nalazimo slične rezultate (73).

Na kraju, iako je naše istraživanje pokazalo da se udio carskih rezova kod teške nedonošenosti u posljednjoj godini povećao u odnosu na prethodnu te da određena obilježja majki, starija životna dob i popratni komorbiditeti, i novorođenčadi utječu na birani način dovršetka trudnoće, potrebno je istaknuti ograničenja ovog istraživanja. Prvi nedostatak studije je ograničenje na samo jednu ustanovu odnosno Kliniku za ženske bolesti i porode KBC – a Split. Idući nedostatak je retrospektivni ustroj studije, odnosno korištenje medicinske dokumentacije, točnije Rađaonskog protokola, kao primarni izvor podataka, koja je nepotpun i ponekad neprecizn. U našoj studiji to je posebno izraženo kod podataka o vrijednosti pH arterijske krvi iz pupkovine i APGAR zbroj.

## **6. ZAKLJUČAK**

Analizom modaliteta dovršetka jedноплодovih nedonošenih trudnoća između 28. i 31.<sup>+6/7</sup> tjedna gestacije u razdoblju do 2015. godine do 2021. godine u KBC – u Split zaključili smo:

1. U promatranom razdoblju, učestalost prijevremenog porođaja niske gestacijske dobi nije se značajno mijenjala.
2. Carski rez (144; 59,8 %) kod teške nedonošenosti je češći u usporedbi s vaginalnim porođajem (97; 40,2 %), ali bez statističkog značenja.
3. Modalitet dovršetka jedноплодovih prijevremenih trudnoća nije se značajno mijenjao s obzirom na gestacijsku dob u razdoblju između 28. i 31.<sup>+6/7</sup> tjedna.
4. Učestalost carskog reza kod teške nedonošenosti je veća od vaginalnog porođaja za svaki navršeni tjedan gestacije.
5. Starija životna dob majke je povezana s većom stopom carskog reza u odnosu na vaginalni porođaj ( $31 \pm 5,2$  vs.  $30,02 \pm 5,6$ ).
6. U žena koje su tijekom trudnoće ili postpartalno razvile komplikacije, kao što su hipertenzija, preeklampsija ili HELLP sindrom, postoji značajna razlika s obzirom na način dovršetka porođaja. Udio carskog reza kod teške nedonošenosti je veći uz prisutnost poremetnji trudnoće.
7. Prosječna porođajna tjelesna masa i duljina novorođenčadi porođene vaginalnim putem su veće u odnosu na novorođenčad porođenu carskim rezom.
8. Incidencija carskog reza je veća u novorođenčadi sa sniženom pH vrijednosti arterijske krvi pupkovine.
9. Nedonoščad porođena carskim rezom imaju nižu APGAR ocjenu vitalnosti.

## **7. LITERATURA**



1. Ananth CV, Vintzileos AM. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006;19:773-82.
2. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008;371:75-84.
3. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science.* 2014;345:760-5.
4. Muglia LJ, Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. *N Engl J Med.* 2010;362:529-35.
5. Mercer BM, Goldenberg RL, Meis PJ, et al. The preterm prediction study: prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:738-45.
6. Tucker JM, Goldenberg RL, Davis RO, Copper RL, Winkler CL, Hauth JC. Etiologies of preterm birth in an indigent population: is prevention a logical expectation? *Obstet Gynecol.* 1991;77:343-7.
7. Romero R, Quintero R, Oyarzun E, et al. Intraamniotic infection and the onset of labor in preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;159:661-66.
8. Ananth CV, Getahun D, Peltier MR, Salihu HM, Vintzileos AM. Recurrence of spontaneous versus medically indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:643-50.
9. Moutquin JM, Milot Roy V, Irion O. Preterm prevention: effectiveness of current strategies. *J Soc Obstet Gynaecol Can.* 1996;18:571-88.
10. Kramer MS, Demissie K, Yang H, Platt RW, Sauvé R, Liston R. The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. *JAMA.* 2000;284:843-9.
11. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health.* 2013. doi: 10.1186/1742-4755-10-S1-S2.
12. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet.* 2012;379:2162-72.
13. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG.* 2006;113:17-42.

14. Challis JRG, Matthews SG, Gibb W, Lye SJ. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. *Endocr Rev.* 2000;21:514-50.
15. Riley SC, Walton JC, Herlick JM, Challis JRG. The localization and distribution of corticotropin-releasing hormone in the human placenta and fetal membranes throughout gestation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72:1001-7.
16. Norwitz ER, Robinson JN, Challis JR. The control of labor. *N Engl J Med.* 1999;341:660-6.
17. Creasy RK, Gummer BA, Liggins GC. System for predicting spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 1980;55:692-5.
18. Roach MK, Andreotti RF. The Normal Female Pelvis. *Clin Obstet Gynecol.* 2017;60:3-10.
19. Cooke PS, Spencer TE, Bartol FF, Hayashi K. Uterine glands: development, function and experimental model systems. *Mol Hum Reprod.* 2013;19:547-58.
20. Ameer MA, Fagan SE, Sosa-Stanley JN, Peterson DC. Anatomy, abdomen and pelvis, uterus. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL). 2021.
21. Fidan U, Keskin U, Ulubay M, Öztürk M, Bodur S. Value of vaginal cervical position in estimating uterine anatomy. *Clin Anat.* 2017;30:404-8.
22. Tortora JG, Grabowski ES. Anatomy and physiology. John Wiley & Sons, New York. 2000;24-36.
23. Garfield RE, Saade G, Buhimschi C, Buhimschi I, Shi L, Shi SQ i sur. Control and assessment of the uterus and cervix during pregnancy and labour. *Hum Reprod Update.* 1998;4:673-95.
24. 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;24:47-54.
25. Sakai N, Tabb T, Garfield RE. Modulation of cell-to-cell coupling between myometrial cells of the human uterus during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167:472-80.
26. Copper RL, Goldenberg RL, Davis RO. Warning symptoms, uterine contractions, and cervical examination findings in women at risk of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162:748-54.
27. Iams, JD, Goldenberg RL, Meis PJ. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *N Engl J Med.* 1996;334:567-72.

28. Andrews WW, Copper RL, Hauth JC, Goldenberg RL, Neely C, DuBard M. Second-trimester cervical ultrasound: associations with increased risk for recurrent early, spontaneous delivery. *Obstet Gynecol.* 2000;95:222-26.
29. Goldenberg RL, Goepfert AR, Ramsey PS. Biochemical markers for the prediction of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:36-46.
30. 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;28:206-13.
31. Goldenberg RL, Rouse DJ. Prevention of premature birth. *N Engl J Med.* 1998;339:313-20.
32. Kogan MD, Alexander GR, Kotelchuck M, Nagey DA. Relation of the content of prenatal care to the risk of low birth weight: maternal reports of health behavior advice and initial prenatal care procedures. *JAMA.* 1994;271:1340-5.
33. Sentilhes L, Sénat MV, Ancel PY, Azria E, Benoist G, Blanc J i sur. Prevention of spontaneous preterm birth: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;210:217-24.
34. Hubinont C, Debieve F. Prevention of preterm labour: 2011 update on tocolysis. *J Pregnancy.* 2011;2011:941057.
35. Besinger RE, Niebyl JR. The safety and efficacy of tocolytic agents for the treatment of preterm labor. *Obstet Gynecol Surv.* 1990;45:415-40.
36. Goldenberg RL. The management of preterm labor. *Obstetrics & Gynecology.* 2002;100:1020-37.
37. The Canadian Preterm Labor Investigators Group. Treatment of preterm labor with the beta-adrenergic agonist ritodrine. *N Engl J Med.* 1992;327:308-12.
38. Anotayanonth S, Subhedar NV, Garner P, Neilson JP, Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;4:CD004352.
39. Van Geijn HP, Lenglet JE, Bolte AC. Nifedipine trials: effectiveness and safety aspects. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2005;112:79-83.
40. Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP. Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. *Am J of Obstet and Gynecol.* 2011;204:134-20.
41. Bernal AL. The regulation of uterine relaxation. *Seminars in Cell and Developmental Biology.* 2007;18:340-7.

42. Gibbs RS, Romero R, Hillier SL, Eschenbach DA, Sweet RL. A review of premature birth and subclinical infection. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166:1515-28.
43. Seelbach-Goebel B. Antibiotic Therapy for Premature Rupture of Membranes and Preterm Labor and Effect on Fetal Outcome. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2013;73:1218-27.
44. 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.
45. Damus K. Prevention of preterm birth: a renewed national priority. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2008;20:590-6.
46. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet.* 2008;371:261-9.
47. Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, Brett CM, Cladis F, Davis PJ. Outcomes for extremely premature infants. *Anesth Analg.* 2015;120:1337-51.
48. Patel RM. Short- and Long-Term Outcomes for Extremely Preterm Infants. *Am J Perinatol.* 2016;33:318-28.
49. Watson H, McLaren J, Carlisle N, Ratnavel N, Watts T, Zaima A i sur. All the right moves: why *in utero* transfer is both important for the baby and difficult to achieve and new strategies for change. *F1000Res.* 2020;9:979.
50. Muzur A. Kolumna: Carski rez. *Medix [Internet].* c2013.
51. Hofmeyr JG, Novikova N, Mathai M, Shah A. Techniques for cesarean section. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201:431-44.
52. Mylonas I, Friese K. Indications for and Risks of Elective Cesarean Section. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112:489-95.
53. Penn Z, Ghaem-Maghami S. Indications for caesarean section. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2001;15:1-15.
54. Boatin AA, Schlottheuber A, Betran AP, Moller AB, Barros AJD, Boerma T, i sur. Within country inequalities in caesarean section rates: observational study of 72 low and middle income countries. *BMJ.* 2018;360:55.
55. HZJZ. Izvješće za 2017. Porodi u zdravstvenim ustanovama u Hrvatskoj 2017. godine. *Ljetopis 2017. [Internet].* Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/>
56. Stark M, Chavkin Y, Kupfersztain C, Guedj P, Finkel AR. Evaluation of combinations of procedures in cesarean section. *Int J Gynaecol Obstet.* 1995;48:273-6.

57. Pandit SN, Khan RJ. Surgical techniques for performing caesarean section including CS at full dilatation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2013;27:179-95.
58. Xavier P, Ayres-De-Campos D, Reynolds A, Guimarães M, Costa-Santos C, Patrício B. The modified Misgav-Ladach versus the Pfannenstiel-Kerr technique for cesarean section: A randomized trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005;84:878-82.
59. Quinlan JD, Murphy NJ. Cesarean delivery: counseling issues and complication management. *Am Fam Physician.* 2015;91:178-84.
60. Breathnach F, Geary M. Uterine atony: definition, prevention, nonsurgical management and uterine tamponade. *Semin Perinatol.* 2009;33:82-7.
61. Matsumura Y, Yamamoto Y, Kikuchi I, Takahashi N, Matsuda Y, Saito T i sur. Early detection of thrombosis after cesarean section using changes in D-dimer levels. *Hypertens Res Pregnancy.* 2015;2:26-9.
62. Signore C, Klebanoff M. Neonatal morbidity and mortality after elective cesarean delivery. *Clin Perinatol.* 2008;35:361-71.
63. Singore C, Hemachandra A, Klebanoff M. Neonatal mortality and morbidity after elective cesarean delivery versus routine expectant management: a decision analysis. *Semin Perinatal.* 2006;30:288-95.
64. Benzouina S, Boubkraoui M, Mrabet M, Chahid N, Kharbach A, El-Hassani A, i sur. Fetal outcome in emergency versus elective caesarean sections at Souissi Maternity Hospital, Rabat, Morocco. *Pan Afr Med J.* 2016;23:197.
65. Alfirevic Z, Milan SJ, Livio S. Caesarean section versus vaginal delivery for preterm birth in singletons. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;6:CD000078.
66. Drife J. Mode of delivery in the early preterm infant (<28 weeks). *BJOG.* 2006;113 Suppl 3:81-5.
67. Gravenhorst JB, Schreuder AM, Veen S, Brand R, Verloove-Vanhorick SP, Verweij RA i sur. Breech delivery in very preterm and very low birthweight infants in the Netherlands. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993;100:411-5.
68. 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;13:15-20.
69. 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;47:393-8.

70. Hamm RF, Wang EY, Bastek JA, Srinivas SK. Assessing revitalize: should the definition of postpartum hemorrhage differ by mode of delivery?. *Am J Perinatal.* 2017;34:503-7.
71. 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;2:113-7.
72. Roje D. Fetalna hipoksija, CTG i carski rez: medicinsko-pravne dvojbe ili koliko imamo hipoksične djece. Zbornik radova s međunarodnog kongresa „1. hrvatski kongres medicinskog prava“, Pravni fakultet u Splitu, Sveučilište u Splitu:31-42.
73. Santos NCP, Vogt SE, Duarte ED, Pimenta AM, Madeira LM, Abren MNS. Factors associated with low Apgar in newborns in birth center. *Rev Bras Enferm.* 2019;72:297-304.

## **8. SAŽETAK**

**CILJ ISTRAŽIVANJA:** Cilj istraživanja je istražiti učestalost dovršetka jednoplodovih nedonošenih trudnoća između 28<sup>+6/7</sup> i 31<sup>+6/7</sup> tjedna gestacije carskim rezom te odrediti povezanost modaliteta dovršetka trudnoće s osnovnim obilježjima majke i novorođenčadi.

**MATERIJALI I METODE:** Istraživanje uključuje sve trudnice i novorođenčad iz prijevremenog porođaja niske gestacijske dobi (28 – 31<sup>+6/7</sup> tjedna) u Klinici za ženske bolesti i porode KBC – a Split u razdoblju od siječnja 2015. do prosinca 2021. godine. Uvidom u Rađaonski protokol Klinike dobiveni su podaci o načinu dovršetka trudnoće, dobi trudnoće u trenutku porođaja, paritetu, životnoj dobi majke i popratnim komorbiditetima, porođajnoj duljini i masi novorođenčadi, spolu, APGAR ocjeni i pH vrijednosti arterijske krvi iz pupkovine. Za procjenu statističke razlike se koristio hi-kvadrat test, Fisherov egzaktni test, t-test nezavisnosti uzoraka i Mann-Whitney U test, ovisno o promatranim varijablama.

**REZULTATI:** Za vrijeme promatranog razdoblja zabilježeno je 241 prijevremeni porođaj između 28. i 31. tjedna trudnoće. Dvije trećine porođaja je dovršeno carskim rezom (144; 59,8 %). Nije pronađena statistički značajna razlika u učestalosti načina dovršetka trudnoće u ispitivanom razdoblju ( $P=0,635$ ). Modalitet dovršetka jednoplodovih prijevremenih porođaja nije se značajno mijenjao s obzirom na gestacijsku dob ( $P=0,149$ ). Starija životna dob majke je povezana s većom učestalošću carskog reza u odnosu na vaginalni porođaj ( $31 \pm 5,2$  vs.  $30,02 \pm 5,6$ ). U žena koje su tijekom trudnoće razvile simptome hipertenzije ( $P=0,017$ ), preeklampsije ( $P<0,001$ ) i HELLP sindroma ( $P=0,018$ ), carski rez je češće birani način dovršetka porođaja. U slučaju gestacijskog dijabetesa ( $P=0,650$ ), šećerne bolesti tip 1 ( $P=0,411$ ), eklampsije ( $P=0,244$ ), kolestaze ( $P=0,223$ ), trombofilije ( $P=0,622$ ) i produljenog postporođajnog krvarenja ( $P=0,063$ ) nismo pronašli statistički značajnu razliku. Novorođenčad koja su porođena vaginalno imaju značajno veću porođajnu masu ( $1633,39 \pm 704,4$  vs.  $1373,75 \pm 508,3$ ;  $P=0,001$ ) i duljinu ( $41,13 \pm 4,69$  vs.  $38,88 \pm 3,77$ ;  $P<0,001$ ) u usporedbi s novorođenčadi porođene carskim rezom. Nismo pronašli statistički značajnu razliku u modalitetu dovršetka trudnoće s obzirom na spol ( $P=0,776$ ). Kod novorođenčadi porođene vaginalnim putem pH vrijednost pupkovine je veća nego kod novorođenčadi porođene carskim rezom ( $7,35 \pm 0,1$  vs.  $7,30 \pm 0,11$ ) kao i APGAR zbroj (7 vs. 6).

**ZAKLJUČAK:** Udio carskog reza kod teške nedonošenosti povećao se u posljednjoj godini u odnosu na prethodne. Češće je birani način dovršetka trudnoće, ali se njegov udio neznajno



mijenja s obzirom na promatranu gestacijsku dob. Starija životna dob majke i popratni komorbiditeti povezani su s većom učestalošću carskog reza u odnosu na vaginalni porođaj. Porođajna masa i duljina novorođenčadi, pH vrijednost krvi pupkovine i APGAR zbroj razlikuju se s obzirom na modalitet porođaja.

## **9. SUMMARY**

**DIPLOMA THESIS TITLE:** Caesarean section in the early preterm infant at University Hospital of Split.

**OBJECTIVES:** The aim of the study is to investigate the frequency of the caesarean section for singleton preterm birth between the 28<sup>th</sup> and 31<sup>th</sup> week of pregnancy and to determine the relationship of the selected mode of birth with maternal and fetal features.

**MATERIALS AND METHODS:** The study includes all pregnant women and neonates with gestation age of 28 – 31 weeks at University Hospital of Split (Clinic) in the period from January 1<sup>st</sup>, 2015, till December 31<sup>st</sup>, 2021. Clinical data about the mode of delivery, gestational age at birth, parity, maternal age, diagnosis of pregnancy related diseases, birth length and weight of newborns, sex, APGAR score and pH value of the umbilical arterial blood were obtained from the medical documentation. The chi-squared test, Fisher's exact test, t-sample independence test and Mann-Whitney U test, depending on the analysed variables, were used to assess the statistical difference.

**RESULTS:** During the observed period, 241 preterm births were recorded between the 28<sup>th</sup> and 31<sup>st</sup> week of pregnancy. Caesarean delivery was completed in the 144 (59.8 %) cases. No statistically significant difference was found in the mode of delivery during researched period ( $P=0.635$ ). The mode of delivery did not change significantly due to gestational age ( $P=0.149$ ). Older maternal age is associated with a higher frequency of caesarean section compared to vaginal delivery ( $31 \pm 5,2$  vs.  $30,02 \pm 5,6$ ). In the women who have developed symptoms of hypertension ( $P=0.017$ ), preeclampsia ( $P<0.001$ ) and HELLP syndrome ( $P=0.018$ ), caesarean section is more common mode of delivery. Different proportions in the mode of delivery were not found in the case of gestational diabetes ( $P=0.650$ ), type 1 diabetes ( $P=0.411$ ), eclampsia ( $P=0.244$ ), cholestasis ( $P=0.223$ ), thrombophilia ( $P=0.622$ ) and prolonged postpartum haemorrhage ( $P=0.063$ ). Newborns delivered vaginally had higher birth weight ( $1633,39 \pm 704,4$  vs.  $1373,75 \pm 508,3$ ) and birth length ( $41,13 \pm 4,69$  vs.  $38,88 \pm 3,77$ ) compared with neonates born by caesarean section. There was no statistically significant difference due to sex ( $P=0.776$ ). In newborns delivered vaginally, the pH value of the umbilical artery is higher than in newborns delivered by caesarean section ( $7,35 \pm 0,1$  vs.  $7,30 \pm 0,11$ ), as is the APGAR score (7 vs.6).

**CONCLUSION:** The incidence of caesarean section in the early preterm infant has increased during the last year compared to the previous years. Caesarean section is more often chosen mode of delivery versus vaginally delivery, but we did not find any difference in the incidence of pregnancy caesarean section due to gestational age. Older maternal age and presence of pregnancy related diseases are associated with higher incidence of caesarean section. The birth weight and length, the pH value of the umbilical arterial blood and APGAR score have impact on the mode of delivery.