Primarna, sekundarna i tercijarna prevencija prijevremenih porođaja

Bajt, Anamarija

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:822787

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA

Anamarija Bajt

Primarna, sekundarna i tercijarna prevencija prijevremenih poroda

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA

Anamarija Bajt

Primarna, sekundarna i tercijarna prevencija prijevremenih porođaja

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, Klinici za ženske bolesti i porode, pod vodstvom doc. dr. sc. Vesne Elveđi Gašparović, dr. med., i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016/2017.

Mentorica rada: doc. dr. sc. Vesna Elveđi Gašparović, dr. med.

Sadržaj

Sažetak

Summary

1. Uvod 1

2. Prijevremeni porođaj - definicija, uzroci i ishodi .....…3

2.1. Podjela prijevremenog porođaja 5

2.2. Čimbenici rizika prijevremenog porođaja 6

2.3. Ishodi prijevremenog porođaja 10

3. Strategije za prevenciju prijevremenog porođaja 12

3.1. Primarna prevencija prijevremenog porođaja 14

3.2. Sekundarna prevencija prijevremenog porođaja 17

3.3. Tercijarne intervencije za žene s neposrednim rizikom prijevremenog porođaja 19

4. Zaključak.....25

5. Zahvale. 26

6. Literatura.....27

7. Životopis 32

Sažetak

Primarna, sekundarna i tercijarna prevencija prijevremenog porođaja

Anamarija Bajt

Novorođenčad smatramo prijevremeno rođenom ako je trudnoća trajala manje od 37 tjedana gestacije. Prijevremeni porođaj može biti spontani, s netaknutim plodovim ovojnicama, zbog prijevremenog puknuća plodovih ovojnica (PROM), inducirani vaginalni porođaj ili prijevremeni porođaj carskim rezom zbog majčinskih ili fetalnih indikacija. Učestalost prijevremenih porođaja kreće se 5–12 %. Prijevremeni porođaj vodeći je uzrok perinatalnog morbiditeta i mortaliteta u razvijenim zemljama, a zamjećuje se konstantni trend povećanja njegove stope.

Intervencije za smanjenje stope prijevremenog porođaja te morbiditeta i mortaliteta prijevremeno rođene djece mogu biti primarne (usmjerene na sve žene), sekundarne (usmjerene na smanjenje postojećeg rizika) ili tercijarne (usmjerene na poboljšanje ishoda prijevremeno rođene djece). Strategije tercijarnih intervencija usmjerene su na razvoj tercijarnih centara koji zbrinjavaju teške poremećaje trudnoće te kvalitetno skrbe za prijevremeno rođenu djecu. Liječenje često uključuje antenatalno liječenje kortikosteroidima, tokolitičkim lijekovima i antibioticima. Te mjere smanjuju morbiditet i mortalitet, no mjere primarne i sekundarne prevencije od velikog su značenja za smanjenje čimbenikâ rizika, a time i potrebe za skupim liječenjem u centrima.

Ključne riječi: opstetricija, prijevremeni porođaj, prevencija

Summary

Primary, secondary and tertiary prevention of preterm labor

Anamarija Bajt

Newborns are considered preterm if they have less than 37 weeks of gestational age. Preterm labour can be spontaneous, with intact fetal membranes, premature rupture of fetal membranes, induced labour, or preterm labour by caesarian section for maternal or fetal indications. The incidence of preterm labour is 5–12 %. Preterm labour is the leading cause of perinatal morbidity and mortality in developed countries. A constant trend of increase of preterm labor rate has been noticed.

Interventions with an aim to decrease the rate of preterm labor, morbidity and mortality of preterm newborns can be primary (directed to all women), secondary (directed to decrease determined risk) or tertiary (directed to improve the outcome of preterm newborns). Strategies of tertiary interventions are the development of tertiary care centres with medical care of severe pregnancy complications and specialised care of preterm newborns. Antenatal treatment with corticosteroids, tocolytics and antibiotics are often used. These measures decrease morbidity and mortality, but primary and secondary prevention measures are directed towards decreasing risk factors, and consequentially decreasing the need for an expensive treatment in third level care centres.

Keywords: obstetrics, preterm labor, prevention

1. Uvod

Trudnoća traje 40 tjedana, računajući od prvog dana zadnje menstruacije. Porođaj nakon 37. tjedna smatra se terminskim porođajem, a spontanim prijevremenim porođajem smatra se porođaj prije 37. tjedna trudnoće. Definicija prijevremenog porođaja kao porođaja prije 37^{+0} navršenih gestacijskih tjedana (259 dana) u uporabi je 40 godina i prva ju je promovirala Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) na temelju statističke analize distribucije gestacijske dobi pri porođaju (1). *Prematurus* (nedonošče) ima nepotpuno razvijene različite organske sustave (osobito pluća) u vrijeme porođaja (2). Prijevremeno rođenu djecu dijelimo na ranoprijevremenorođenu (rođenu prije 32. tjedna gestacije) i kasnoprijevremenorođenu (rođenu između 34. i 36. tjedna gestacije) (3).

Prema gestacijskoj dobi novorođenče može biti prematurno, terminsko ili prenešeno. Novorođenče s obzirom na gestacijsku dob može biti malo (porođajne težine manje od 10. percentile za tu gestacijsku dob), ali i veliko (porođajne težine više od 90. percentile s obzirom na gestacijsku dob). Termin *prikladno za gestacijsku dob* odnosi se na svu novorođenčad kojoj je porođajna težina između 10. i 90. percentile. Stoga novorođenče može za svoju gestacijsku dob biti i malo i veliko, ali se još uvijek uklapati u definiciju preterminskog djeteta (3).

Gledajući prema porođajnoj težini, novorođenčad s niskom porođajnom težinom smatramo onu između 1500 i 2500 grama, novorodođenčad s vrlo niskom porođajnom težinom onu između 500 i 1500 grama, a novorođenčad s ekstremno niskom porođajnom težinom onu između 500 i 1000 grama.

Trajanje gestacije i porođajna težina bitne su odrednice ishoda prijevremeno rođenog djeteta. Rođenja s 24 tjedna gestacije smatraju se donjim pragom preživljavanja pri čemu je porođajna težina bitan čimbenik. Primjerice, u Ujedinjenom se Kraljevstvu donjom granicom preživljavanja smatraju 24 tjedna gestacije, dok će pojedine američke bolnice učiniti carski rez u 24. tjednu gestacije samo ako je težina djeteta procijenjena većom od 750 grama (4).

Novorođenčad na pragu preživljavanja, ona rođena u 22–24. gestacijskom tjednu, opisuje se kao ranjiva, podložna hipoksičnoishemijskoj ozljedi mozga, krvarenjima i infekcijama, a one započinju kaskadu događaja koji vode kasnijem neurorazvojnom oštećenju te predstavljaju znatno opterećenje svojoj okolini i zdravstvenom sustavu. Upravo je zato donja granica viabilnosti regulirana različito od države do države, ovisno o njihovim etičkim stajalištima i mogućnosti medicinskog zbrinjavanja tako ranjive djece. WHO stoga ne navodi donju granicu preživljavanja (1).

Da je definiranje prijevremenoga porođaja nedorečeno, a granica preživljavanja dinamička kategorija, pokazuje i nedavno objavljena definicija, prema kojoj se prijevremenim porođajem po nekim autorima smatra porođaj između $20^{6/7}$ tjedana gestacije i $36^{6/7}$ tjedana gestacije (5).

Intervencije kojima se mogu smanjiti morbiditet i mortalitet kod prijevremenog porođaja mogu biti primarne (usmjerene na sve žene, čime se želi spriječiti i smanjiti rizik), sekundarne (usmjerene na eliminaciju ili smanjenje postojećeg rizika u žena s poznatim rizičnim čimbenicima) ili tercijarne (započete kada je porođaj već počeo s ciljem prevencije porođaja ili poboljšanja ishoda prijevremeno rođene djece) (6).

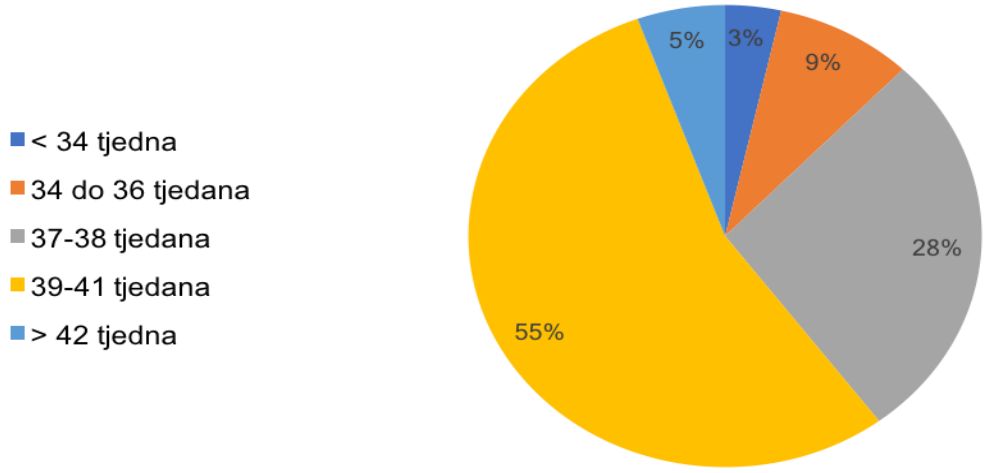
2. Prijevremeni porođaj – definicija, uzroci i ishodi

Prema epidemiološkoj studiji stopa prijevremenih porođaja za 2015. godinu u Sjedinjenim Američkim Državama iznosila je 9,63 %. I u drugim razvijenim zemljama incidencija je slična, 7–12 % (4, 7). Procjenjuje se da se oko 15 milijuna djece godišnje rodi preuranjeno (8). Stopa ranih prijevremenih porođaja u Sjedinjenim Američkim Državama iznosila je 2,76 %, a kasnih 6,87 % (7). U brojnim epidemiološkim studijama kasni prijevremeni porođaji čine oko 70 % svih prijevremenih porođaja.

U Republici Hrvatskoj stopa se prijevremenoga rađanja od 1991. do 2014. godine kretala od 6,97 % do 6,19 %, s rasponom od 7,88 % ratne 1994. godine do 5,19 % 1996. godine. Od 2008. godine bilježi se stalni blagi porast stope prijevremeno rođenih od 5,3 % 2008. do 6,5 % 2013. godine (9). U Kliničkom bolničkom centru Zagreb, Klinici za ženske bolesti i porode, 2016. godine bilo je 6,8 % prijevremeno rođene djece, od toga 0,8 % u 22–27. tjednu gestacije, 1,5 % u 28–31. tjednu gestacije i 4,4 % 32–36. tjednu gestacije. Gledajući prema porođajnoj težini, 1,2 % djece imalo je 500–999 g, 1,6 % djece 1000–1499 g, 2 % djece 1500–1999 g, 3,8 % djece 2000–2499 g, a 91,4 % djece više od 2500 g.

Prijevremeni porođaj vodeći je uzrok smrti novorođenčadi u razvijenim zemljama, kako je i prikazano na slici 2. Ukupno gledano, prijevremeni porođaji odgovorni su za 75 % perinatalnoga mortaliteta i više od 50 % dugoročnoga morbiditeta (10). Stopa rađanja nedonoščadi ispod 32. tjedna gestacije godinama je u Hrvatskoj manja od 1 %, a ta mala stopa čini oko 45 % fetalnoga, te 70 % ranoga neonatalnoga i oko 55 % perinatalnoga mortaliteta (9).

Četvrtinu prijevremenih poroñaja čini izborni prijevremeni poroñaj, obično zbog preeklampsije, intrauterinog zastoja rasta ili teških bolesti majke, dok se ostatak odnosi na spontani prijevremeni poroñaj. Od ovih je potonjih 30 % povezano s prijevremenim prsnućem vodenjaka (4).



Slika 1. Udio živorođenih po gestacijskim tjednima. (Prema Mathews, 2013)



Slika 2. Uzroci neonatalne smrtnosti u 28 dana od rođenja. (Prema Centers for Disease Control and Prevention, 2000)

2.1. Podjela prijevremenog poroñaja

Prijevremeni poroñaj ima više uzroka (11). Postoje četiri glavna izravna razloga za prijevremeni poroñaj:

1. spontani prijevremeni poroñaj s netaknutim membranama
2. idiopatski prijevremeni poroñaj s prijevremenim prsnućem ovojnica (PPROM)
3. poroñaj zbog fetalnih ili majčinskih indikacija, gdje je poroñaj induciran ili se novoroñenče porađa carskim rezom prije početka trudova
4. multipla gestacija.

30–35 % prijevremenih poroñaja inducirano je, 40–45 % uslijedi nakon spontanih prijevremenih trudova, a 20–25 % slijedi nakon PPROM-a. Poroñaje koji uslijede nakon spontanih trudova i PPROM-a zajedno nazivamo spontanim prijevremenim poroñajima (12). Kako je vidljivo iz navedenih podataka, oni zajedno čine 60–70 % prijevremenih poroñaja. Prema podacima Martina i suradnika svako je peto prijevremeno roñeno dijete iz blizanačke ili druge višeplodne trudnoće. Mnoge od tih trudnoća postignute su uz pomoć lijekova koji potiču ovulaciju i drugim metodama potpomognute oplodnje (7). Opisuju se i genske varijacije i okolišni čimbenici koji mogu uzrokovati prijevremeni poroñaj (13).

2.2. Čimbenici rizika prijevremenog poroñaja

Definiranje rizičnih čimbenika prijevremenog poroñaja bitno je zbog prepoznavanja rizičnih žena što omogućuje započinjanje intervencije specifične za taj rizik. Do sada su s prijevremenim poroñajem povezivane demografske karakteristike, nutricijski status, opterećena anamneza, fiziološke karakteristike, psihološke karakteristike, rizična ponašanja, infekcije, kontrakcije maternice i dužina vrata maternice, te biološki i genski markeri (14).

Odavno je poznato da se etnička pripadnost dovodi u svezu s prijevremenim raňanjem, pa tako crnkinje imaju 16–18 % veći rizik prijevremenoga poroñaja nego bjelkinje (15).

Dugotrajan i težak fizički rad trudnice opisuje se kao rizični čimbenik prijevremenog poroñaja (16). Također je poznato da interval između trudnoća kraći od 6 mjeseci dvostruko povećava rizik prijevremenoga poroñaja (17).

Nutricijski status tijekom trudnoće (BMI, kalorijski unos, serumska razina pojedinih nutrijenata) vrlo je važan. Navodi se više potencijalnih mehanizama koji bi mogli prouzročiti prijevremeni poroñaj. Primjerice, pothranjena majka mogla bi imati smanjeni protok krvi kroz posteljicu uz hipovitaminozu, te povećanu sklonost infekciji (18).

Rizik ponavljanja prijevremenog poroñaja kod žena koje su ga već imale u rasponu je od 15% do 50%, ovisno o broju prijevremenih poroñaja i gestacijskoj dobi prethodnih poroñaja. Ukupno gledano, žene s prethodnim prijevremenim poroñajem imaju dva do pet puta veću šansu za prijevremeni poroñaj u sljedećoj trudnoći, a rizik je obrnuto proporcionalan gestacijskoj dobi. Ta se pojava objašnjava perzistentnim ili rekurentnim

intrauterinim infekcijama, te podležećim poremećajima poput dijabetesa, hipertenzije ili pretilosti (19).



Slika 3. Patološki procesi povezani s prijevremenim porođajem. (Prema: Romero 2006)

Višeplodne trudnoće, čija je ukupna prevalencija 2–3 %, čine značajni rizik za prijevremeni porođaj – 15–20 % višeplodnih trudnoća rezultira prijevremenim porođajem. Pritom se smatra da je pretjerana distenzija maternice, koja rezultira kontrakcijama i PPROM-om, primarni mehanizam za nastup prijevremenog porođaja (11).

Pušenje u trudnoći dva puta povećava rizik od prijevremenog porođaja, no mehanizam nije poznat. U cigaretnom je dimu više od 3000 sastojaka – većini sastojaka učinak nije ni poznat, no i nikotin i ugljični monoksid moćni su vazokonstriktori, te su povezani s oštećenjem posteljice i smanjenim uteroplacentalnim protokom krvi. Oba patofiziološka puta vode do intrauterinog zastoja u rastu fetusa. Pušenje je također povezano sa sustavnim upalnim odgovorom i tako bi ono također moglo uzrokovati prijevremeni porođaj (20).

Već je odavno poznato da su infekcije plodovih ovojnica, amnionske šupljine i fetusa važan čimbenik prijevremenog porođaja, osobito u ranijoj gestacijskoj dobi (< 32 tjedna). Put širenja infekcije najčešće je ascendentni: mikroorganizmi koji koloniziraju rodnicu u trudnoći uzlaze kroz cervikalni kanal i dovode do korioamnionitisa. Težina infekcije i razina upalnog odgovora uvelike određuju opstetričke i neonatalne ishode, uključujući i vrijeme prijevremenog porođaja, učinkovitost tokolitičke terapije te rizik ozbiljnog neonatalnog morbiditeta (21).

Periodontalne bolesti – kronične upale desni anaerobnim Gram negativnim organizmima – zahvaćaju gotovo 90 % populacije i dokazano su viših stopa u trudnih žena. Offenbacher i suradnici1996. prvi su put iznijeli hipotezu da je peridontitis majke povezan s većim rizikom prjevremenog porođaja (22). Ti su nalazi poslije potvrđeni u mnogim studijama. Kako je već spomenuto, trenutna je paradigma da većina intrauterinih infekcija potječe iz donjeg urogenitalnog trakta, no periodontalne bolesti olakšavaju bakterijemiju i potiču upalni odgovor (23).

Bakterijska vaginoza poremećaj je definiran promjenom mikrobnoga ekosustava vagine i dijagnosticira se prisutnošću stanica “clue”, vaginalnim pH većim od 4,5, bjelkastim iscjetkom te mirisom po ribi nakon izlaganja iscjetka kalijevom hidroksidu. Laboratorijski se vaginoza definira Nugentovim kriterijima pri kojima se razmazi bojeni po Gramu boduju na temelju broja laktobacila koji su pri vaginozi karakteristično smanjeni. Rezultat 7–10 dovoljan je za dijagnozu bakterijske vaginoze te je povezan s gotovo trostrukim povećanjem stope prijevremenih porođaja (24).

S normalnim tijekom trudnoće i približavanjem vremena porođaja vrat se maternice skraćuje, omekšava i širi. I digitalni i ultrazvučni pregledi vrata maternice pokazali su da je skraćivanje cerviksa rizični čimbenik prijevremenoga porođaja. Ultrazvuk je pritom osobito koristan u dvjema okolnostima: u asimptomatskih žena i žena koje se prezentiraju kontrakcijama. U asimptomatskih žena s 24 tjedna gestacije cervikalna dužina manja od 25 mm predstavlja povećani rizik od prijevremenog porođaja (25). Što je cerviks kraći, veći je rizik. Nedostatnost cerviksa uzrokovana prirođenom slabosti cerviksa, operacijskim zahvatima ili traumom također je povezana s prijevremenim porođajima.

Nekoliko je biomarkera upotrebljavano za pokušaj predviđanja nastupa prijevremenog porođaja. Malo je njih pokazalo kliničku vrijednost. Kao najvažniji biokemijski prediktor pokazao se fetalni fibronektin, glikoprotein koji, kada je prisutan u cervikovaginalnoj tekućini, predstavlja znak koriodecidualnog oštećenja. Tipično je fetalni fibronektin odsutan iz cervikovaginalnih izlučevina od 24. tjedna gestacije pa do termina. No 3–4 % žena koje prolaze probir za fibronektin pozitivne su u 24–26. tjednu gestacije, te su u povećanom riziku od prijevremenog porođaja. Što se negativne prediktivne vrijednosti tiče, pokazano je da samo 1 % žena kod kojih je fibronektin pozitivan rodi u sljedećem tjednu (26).

Vode se odnedavno i istraživanja o utjecaju gena na nastup prijevremenog porođaja, s posebnim fokusom na potragu za genetskim markerima koji se daju brzo i jeftino detektirati. Primjerice, poznato je da sestre žena koje su prijevremeno rodile imaju 80 % veći rizik od prijevremenog porođaja, kao i znatno veći rizik ako su im bake imale prijevremeni porođaj. Istražuju se genetski polimorfizmi povezani s PPROM-om. Patofiziološki putovi koji se istražuju – hematološki/koagulacijski poremećaji, metabolizam kolagena, degradacija matriksa i lokalne upale – pokazuju obećavajuće rezultate, ali još korisnost istraživanja tih polimorfizama valja dokazati u velikim kohortnim studijama (27).

Upitno je koliko će nam i kada ta tehnologija moći pomoći u individualnim slučajevima, ali sama istraživanja sigurno će donijeti, ako ništa drugo, bolje razumijevanje mehanizama prijevremenog porođaja.

2.3. Ishodi prijevremenog porođaja

Značajne su nejednakosti u stopama preživljavanja prijevremeno rođene djece diljem svijeta. U zemljama s manjim prihodima oko 50 % djece rođene prije 32. tjedna trudnoće umire zbog nedostatka osnovne njege poput topline, osnovnog zbrinjavanje infekcije i poteškoća s disanjem. U bogatijim zemljama većina te djece preživi. Primjerice, u švedskoj studiji djeca rođena s 26 tjedana gestacije imala su jednogodišnje preživljavanje od 85 %, dok je ukupno preživljavanje između 22. i 26. tjedna gestacije iznosilo 70 % (28).

Stope preživljavanja poboljšale su se u zadnja dva desetljeća ponajprije zbog uvođenja terapije surfaktantom, poboljšanja u zbrinjavanju strojnom ventilacijom i šire uporabe antenatalnih steroida. Općenito možemo reći da su stope preživljavanja djece s navršena 24 gestacijska tjedna povećane (29).

Prije početka primjene plućnog surfaktanta i antenatalnih kortikosteroida glavni uzrok smrtnosti prijevremeno rođene djece bio je respiratorni distresni sindrom. Primjena surfaktanta i kortikosteroida ipak nije smanjila potrebu za umjetnom ventilacijom ili dodatnom primjenom kisika zbog proporcionalnog rasta preživljavanja rano prijevremeno rođenih.

Povećanje preživljavanja prijevremeno rođene djece utjecalo je na povećan udio djece s cerebralnom paralizom (4). Fetalni i neonatalni mozak posebno je osjetljiv. Najveći dugoročni rizik od neurološkog oštećenja ima novorođenčad rođena prije 28. tjedna gestacije ili s porođajnom težinom manjom od 1000 grama. Približno četvrtina djece rođena prije 26. tjedna gestacije dugoročno ima teško oštećenje mozga. Cerebralna paraliza vjerojatno je povezana s infekcijama u trudnoći, periventrikularnim krvarenjem, posthemoragijskim hidrocefalusom i periventrikularnom leukomalacijom. Periventrikularna leukomalacija označuje omekšavanje bijele moždane tvari. Više od 80 % prijevremeno rođenih razvija abnormalnosti bijele moždane tvari (4).

Rizik oštećenja vida zbog prematurne retinopatije također je obrnuto proporcionalno povezan s gestacijskom dobi te koncentracijom i dužinom primjene terapije kisikom. 50 % djece rođene s 24 tjedna gestacije i 10 % djece rođene s 26 tjedana gestacije ima retinopatiju (4).

Za 50 % djece rođene prije 28. tjedna gestacije utvrđeno je da ima problema s učenjem u školi i potrebna im je dodatna edukacijska potpora (4).

3. Strategije za prevenciju prijevremenog porođaja

Prijevremeni porođaj sindrom je koji samo opisuje događaje koji su prethodili njegovu nastanku. S obzirom na različite patofiziološke putove koji vode prijevremenom porođaju, svaki od njih zahtijeva i različiti pristup i različite kliničke strategije za njihovu prevenciju.

Trenutno je dostupno šest kategorija strategija prevencije prijevremenog porođaja, različitih razina dokaza kliničke učinkovitosti, prikladnih za primjenu u sredinama koje za njih imaju dovoljno resursa (30).

Kako je prikazano u tablici 1, te mjere pripadaju različitim razinama zdravstvene zaštite, od primarnih mjera koje se mogu poduzeti na razini opće populacije i prije trudnoće, do terapija koje poboljšavaju ishode prijevremeno rođene novorođenčadi.

Skrb u tercijarnom centru uspješna je ako je tercijarni centar pacijentu dostupan, no mjere primarne i sekundarne prevencije mogu se provoditi svugdje.

Tablica 1. Strategije za prevenciju prijevremenog porođaja koje se mogu implementirati i imaju vjerojatnost uspjeha u okruženju koje ima resurse za njih. (Prem Newham 2014)

Strategija	**Moguće smanjenje prijevremenog porođaja**	**Razina dokaza[a]**
Progesteronska suplementacija	45 %	I
Cervikalna serklaža	20 %	III-1
Sprečavanje pušenja u trudnoći	20 %	III-2
Prilagodba protokola postupaka potpomognute oplodnje	63 %	I
Skrb u centrima tercijarne razine	13 %	III-1

[a] Razine dokaza za intervencijske studije (NHMRC): I – sistematski pregled studija razine II; II – randomizirana kontrolirana studija; III-1 – pseudorandomizirana kontrolirana studija; III-2 – komparativna studija s kontrolama; III-3 – komparativna studija bez kontrole; IV – serije slučajeva ili s posttestnim ili s pretestnim ishodima.

[b]Prema studiji Clark i suradnici (2010) o smanjenju elektivnih ranih terminskih porođaja (31)

3.1. Primarna prevencija prijevremenog porođaja

U zadnjih nekoliko godina primarna prevencija prijevremenog porođaja dobila je na važnosti s obzirom na to da su ograničenja tercijarnog zbrinjavanja postajala sve evidentnija: pokušaji zaustavljanja kontrakcija maternica u žena koje su već u porođaju često su neuspješne. Pokušaji sprečavanja prijevremenog porođaja stoga se usmjeravaju prema čimbenicima rizika: sociodemografskim karakteristikama, antropomorfološkim karakteristikama, anamnezi, navikama pacijentica i bitnim čimbenicima trenutne trudnoće (4). Kao i u slučaju primarnih prevencijskih strategija karcinoma i vaskularnih bolesti, bit će potrebno puno vremena prije nego što edukacijom i ostalim javnozdravstvenim mjerama uspijemo polučiti rezultate. Trud koji će morati biti uložen bit će i veći nego s dvjema spomenutima skupinama bolesti, budući da je većina potencijalno rizičnih ponašanja i navika u trudnoći uvelike potcijenjena u javnosti (6).

Primarnu prevenciju prijevremenog porođaja možemo podijeliti na prekoncepcijsku prevenciju i primarnu prevenciju tijekom trudnoće. U nju možemo ubrojiti ovisnosti i neodgovorno spolno ponašanje.

Prilagodba protokola postupaka u medicinski potpomognutoj oplodnji već je dala rezultate (32). To se ponajprije odnosi na zakonska ograničenja broja dopuštenih embriotransfera, zahvaljujući čemu postoje primjeri velikoga smanjenja stopa višeplodnih gestacija u programima potpomognute oplodnje – primjerice, u Švedskoj je u 10 godina stopa pala s 30 % na manje od 5 % (33).

Razumno je također očekivati, nakon odavno dokazane povezanosti pušenja majke i prijevremenog porođaja, da će prestanak pušenja i prije i nakon trudnoće dovesti do manje

stope prijevremenog porođaja. Planiranje trudnoće i trudnoća najbolje su vrijeme za ohrabrivanje majke na prestanak pušenja. Primjerice, jedna pregledna studija pokazuje da savjetovanje u trajanju 5–15 minuta značajno smanjuje stopu pušenja u trudnoći (34). Jači pozitivni utjecaj na stopu prijevremenoga prođaja mogle bi imati protupušački zakoni (35). Pregledni radovi 11 studija koje su obuhvatile više od 2,5 milijuna porođaja pokazuju da legislative protiv pušenja mogu uroditi smanjenjem stope prijevremenih prođaja gotovo za 10 % (30).

Ženama koje planiraju trudnoću savjetuje se uzimanje prehrambenih suplementa, ponajprije radi sprečavanje rizika prirođenih defekata. Studija provedena u Danskoj pokazala je da je multivitaminska suplementacija uzeta prije, no ne i nakon začeća, povezana sa smanjenom stopom prijevremenih porođaja (36). Nisu dokazane beneficije prehrane s više kalorija, suplemenata kalcija te vitamina C i E tijekom trudnoće na stopu prijevremenih porođaja (37).

Postoji jaka korelacija infekcije urotrakta i spontanog prijevremenog porođaja. Infekcija može aktivirati biokemijske putove koji na kraju vode do slabljenja plodovih ovojnica i kontrakcija maternice. Kratak cerviks jedan je od primarnih čimbenika koji vode do ascendentne bakterijske infekcije, no moguće je i da patogeni uđu u maternicu kroz normalno funkcionalan cerviks. Patogeni prisutni pri kongenitalnim infekcijama nalaze se u donjem genitalnom traktu majke, što je razlog za uzimanje briseva i kontrolu asimptomatske bakterijurije. Bitna činjenica koju valja uzeti u obzir kod opravdanosti probira za asimptomatsku bakterijuriju jest da metaanalize pokazuju da primjena antibiotika u žena sa znakovima prijevremenog porođaja, bez kliničkih znakova infekcije, uz očuvan vodenjak, ne dovodi do poboljšanja novorođenačkog ishoda, a mogla bi imati nepovoljno djelovanje na zdravlje novorođenčeta (38). U slučaju prijevremenog prsnuća

vodenjaka antibiotska terapija vodi do produljenja trudnoće i smanjenja kratkoročnog pobola u novorođenčadi, no ne pridonosi smanjenju perinatalne smrtnosti (39). Britanske smjernice (NICE) stoga preporučuju profilaktičku antibiotsku terapiju u slučaju PPROM-a (40).

Drugi programi probira nisu dobro definirani i uglavnom se temelje na anamnestičkom podatku o prethodnom prijevremenom porođaju i drugim rizičnim čimbenicima trudnoće. Rutinski ultrazvuk u drugom trimestru za procjenu cervikalne dužine može pomoći prepoznavanju rizičnih žena, no senzitivnost je niska (35–40 %). Asimptomatske žene s pozitivnim testom na fetalni fibronektin imaju povećani rizik prijevremenog porođaja, a senzitivnost testa raste s nižom gestacijskom dobi. Tri navedena testa (asimptomatska bakterijurija, cervikalna dužina i fetalni fibronektin) učinjena zajedno imaju bolju senzitivnost nego svaki pojedinačno, no zahtijevaju novac i dobro organiziranu primarnu zdravstvenu zaštitu (14). Programi probira periodontalnih bolesti još nisu opravdani (23).

3.2. Sekundarna prevencija prijevremenog porođaja

Mjere sekundarne prevencije usmjerene su ženama s utvrđenim rizikom od prijevremenog porođaja, kao što su prethodni prijevremeni porođaj, prethodna konizacija ili višeplodna trudnoća.

U mjere sekundarne prevencije ubrajaju se i povećan nadzor trudnice s hipertenzijom. U žena s bakterijskom vaginozom i pozitivnim cervikalnim brisevima potrebno je antibiotsko liječenje.

Profilaktička progesteronska suplementacija i cervikalna serklaža također su mjere sekundarne prevencije kao i primjena tokolitika. Učinci progesteronske suplementacije imaju različite mehanizme djelovanja, od antagonista oksitocina (što vodi do relaksacije glatkih mišića) do čuvanja cervikalnog integriteta i protuupalnih učinaka. Najvažnija studija profilaktičkog učinka progesterona učinjena je 2013, a u njoj je pokazano da su žene s prethodnim prijevremenim porođajem, koje su primale 17-hidroksiprogesteron kaproat (17-OHPC) imale znatno nižu stopu prijevremenih porođaja (3).

Dvojbe i nepoznanice oko uporabe progesterona još su uvelike prisutne – postavlja se pitanje različitog učinka prirodnih i sintetičkih progesterona, točnih indikacija u kojima ga valja upotrebljavati itd. (41). Smjernice NICE trenutno preporučuju profilaktički vaginalni progesteron ženama s prethodnim spontanim prijevremenim porođajem ili gubitkom ploda između $16.^{+0}$ i $34.^{+0}$ tjedna trudnoće, a kod kojih je transvaginalni ultrazvuk između $16.^{+0}$ i $34.^{+0}$ tjedna trudnoće pokazao cervikalnu dužinu manju od 25 mm, ili samo ako je transvaginalni ultrazvuk između $16.^{+0}$ i $24.^{+0}$ tjedna trudnoće pokazuje cervikalnu dužinu manju od 25 mm (40).

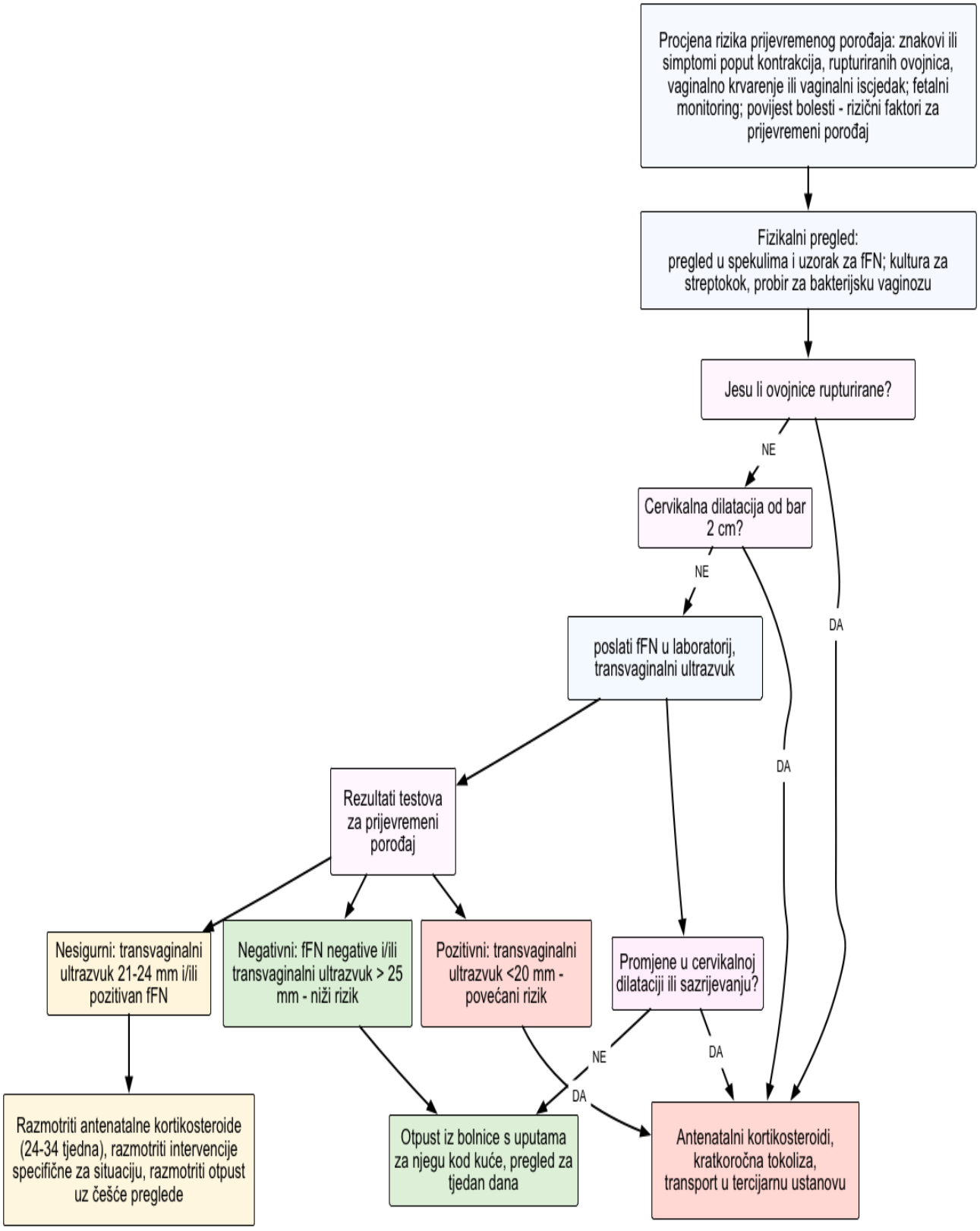
Postoje tri okolnosti u kojima se cervikalna serklaža može upotrijebiti za prevenciju prijevremenog porođaja. Od toga se dvije upotrebljavaju u sekundarnoj prevenciji: prva je kod žena koje imaju u anamnezi rekurentni pobačaj i kojima je dijagnosticirana cervikalna insuficijencija, a druga je profilaktička serklaža za žene kojima je ultrazvučno uočen kratki cerviks (3).

Serklaža u žena s kratkim cerviksom (< 15 mm) i bez prethodnog prijevremenog porođaja ne smanjuje stopu spontanih prijevremenih porođaja. Preporuke za sekrlažu, po smjernicama NICE, identične su onima za profilaktičku primjenu progesterona (40). Treća okolnost odnosi se na *rescue* cervikalnu serklažu, kada se žena prima s tihom cervikalnom dilatacijom i protruzijom fetalnih ovojnica u vaginu, no bez početka uterinih kontrakcija. Srednje produljenje trudnoće koje takva serklaža može dati približno je 7 tjedana. Lošiji ishod u ovim slučajevima obično uzrokuje korioamnionitis, stoga je ne treba izvoditi ako postoje znakovi infekcije (4).

3.3. Tercijarne intervencije za žene s neposrednim rizikom prijevremenog poroñaja

Za poboljšanje ishoda prijevremenog poroñaja nužno je rano uočavanje njegova početka. Najčešće se žena prezentira maternični kontrakcijama, rupturom membrana i vaginalnim krvarenjem (ili *spotting* krvarenjem). Kod pojave krvarenja potrebno je učiniti pregled u spekulima, te potvrditi eventualnu rupturu membrana. Važno je učiniti kardiotokografiju i ultrazvučni pregled radi procjene stanja djeteta (3). Pojednostavljeni prikaz dijagnostike i liječenja prijevremenog poroñaja prikazan je na slici 4 (42).

Terapije koje se koriste za usporavanje prijevremenog poroñaja često značajno ne produžuju trudnoću dovoljno za daljnji intrauterini rast i sazrijevanje fetusa. Liječenje ipak može odgoditi poroñaj dovoljno da se provedu intervencije koje smanjuju neonatalni morbiditet i mortalitet. To je prvenstveno premještaj majke u ustanovu tercijarne razine koja je sposobna zbrinuti prijevremeno roñenu djecu (6). Potrebno je uključiti steroidnu terapiju za maturaciju fetalnih pluća.



Slika 4. Pojednostavljeni postupnik za prijevremeni porođaj. (Prilagođeno iz Rundell 2017)

Tablica 2. Kliničke preporuke za zbrinjavanje prijevremnog porođaja. (Prilagođeno iz Rundell 2017)

Klinička preporuka	**Razina dokaza[a]**
U žena s jednoplodnom trudnoćom i povijesti spontanog prijevremenog porođaja, progesteronska je suplementacija korisna počevši od 16. do 24. tjedna gestacije, te do 34. tjedna gestacije	A
Kada se potvrdi prijevremeni porođaj, primjena kortikosteroida (betametazon ili deksametazon) jedina je intervencija koja poboljšava neonatalni ishod. Preporučuje se između 24. i 34. tjedna gestacije, a može se primijeniti i u 23. tjednu gestacije.	A
Antenatalno primijenjen, magnezijev sulfat smanjuje rizik cerebralne paralize u novorođenčadi rođene prije 32. tjedna gestacije	B
Tokolitike, poput prostaglandinskih inhibitora i blokatora kalcijskih kanala, treba upotrijebiti za produženje trudnoće, zato da se stignu primijeniti antenatalni kortikosteroidi te potencijalno magnezijev sulfat, a i zato da se majka može prebaciti u tercijarnu ustanovu s jedinicom intenzivne njege za neonatuse.	A
[a]Na temelju sustava *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT): A – preporuka na temelju konzistentnih i dokaza dobre kvalitete, B – preporuka na temelju nekonzistentnih i dokaza ograničene kvalitete, C – preporuka na temlju koncenzusa, uobičajene kliničke prakse, mišljenja, serija slučajeva (43).	

Antibiotsko liječenje žena s prijetećim prijevremenim porođajem preporučeno je da bi se spriječila neonatalna infekcija. U slučaju poznate kolonizacije B streptokokom potrebna je intrapartalna profilaksa (4).

Antenatalna primjena koretikosteroida majci smanjuje novorođenački morbiditet i moralitet od respiratornog distresa. Glavno je djelovanje kortikosteroida na pluća fetusa, gdje potiču stvaranje surfaktanta, povećavaju rastezljivost pluća, smanjuju vaskularnu permeabilnost i omogućuju bolji odgovor na postnatalno primjenjeni surfaktant (3, 6, 40). Postoje jaki dokazi da beneficije kortikosteroida počinju 24 h nakon primjene i traju do sedam dana nakon prestanka liječenja. Deksametazon i betametazon preporučeni su kortikosteroidi, za betametazon 12 mg intramuskularno svaka 24 h do dvije doze, te deksametazon 12 mg jedanput dnevno tijekom dva dana (44).

Tokolitička terapija može ponuditi kratkoročne beneficije u zbrinjavanju prijevremenog porođaja – daje nužno vrijeme za primjenu kortikosteroida i poticanje plućne zrelosti. Bitno je i to da nam tokolitička terapija daje vrijeme za transport *in utero* u tercijarni medicinski centar. Za tokolizu se upotrebljavaju različite skupine lijekova, svaka sa svojim jedinstvenim mehanizmom djelovanja, nuspojavama i načinom primjene.

Nijedna studija do sada nije dokazala poboljšanje preživljavanja, dugoročnog perinatalnog morbiditeta ili mortaliteta, ili neonatalnog ishoda samom uporabom tokolitičke terapije (44). U većini studija u kojima su tokolitici proučavani nije bilo moguće izolirano promatranje učinka samih tokolitika, nego su se promatrali ishodi terapije tokoliticima u sprezi s istovremeno primijenjenim kortikosteroidima, stoga je i razlučivanje učinkovitosti pojedinačnih agenasa otežano (6). Unatoč tome, Cochrane kolaboracija redovito daje

meta-analize opstetričkih intervencija koje uključuju i tokolitičku terapiju, a te meta analize sugeriraju da blokatori kalcijskih kanala i antagonisti oksitocina mogu odgoditi porođaj za 2-7 dana. Iste analize zaključile su da beta 2 agonisti, poput terbutalina, mogu odgoditi porođaj za 48 h, no imaju i više nuspojava nego drugi agensi (45). Na temelju trenutnih dostupnih podataka nije moguće preporučiti niti jedan specifični betamimetik (45). S obzirom na to da tokolitički agensi ne produžuju gestaciju, nego samo odgađaju porođaj nekim rodiljama kratkoročno, *The American College of Obstetricians and Gynecologists* zaključuje da je tokolitička terapija neučinkovita i nepreporučljiva za terapiju održavanja. Dalje također navode da žene s peuranjenim kontrakcijama bez cervikalne promjene, osobito žene s cervikalnom dilatacijom manjom od 2 cm, općenito ne trebaju biti liječene tokoliticima (3).

Kako je već navedeno, ako se tokolitici primjenjuju, primjenjuju se istovremeno s kortikosteroidima. O rasponu gestacijske dobi za uporabu tokolitika još se raspravlja. S obzirom na činjenicu da se kortikosteroidi općenito ne upotrebljavaju nakon 33. tjedna gestacije jer je ishod i bez njih dobar nakon te gestacijske dobi, ni tokolitička se terapija ne preporučuje nakon 33. tjedna (46).

Najčešće opcije tokolitičke terapije prikazane su u tablici 3 (44).

Tablica 3. Preporučeni tokolitici. (Prema: Randall 2017)

Tokolitik	**Mehanizam djelovanja**	**Kontraindikacije**
Fenoterol	agonist beta2-adrenergičkih receptora	preosjetljivost, srčane bolesti, preeklampsija
Nifedipin	Blokator kalcijskih kanala	hipotenzija, smanjeni *preload*
Indometacin	Inhibitor prostaglandina, nesteroidni protuupalni lijek	astma, gastrointestinalno krvarenje, bubrežna i jetrena disfunkcija
Terbutalin	agonist beta-adrenergičkih receptora	tahikardija, loše kontrolirani diabetes mellitus
Magnezijev sulfat	antagonist kalcija	myasthenia gravis

4. Zaključak

Teško je pronaći učinkovite mjere primarne prevencije usmjerene na rizične čimbenike, koje bi bilo lako i uspješno provoditi. Svakako je važan prestanak pušenja i odgovorno spolno ponašanje. Redovita kontrola trudnoće, ultrazvučni nadzor fetusa i cervikometrija, probir za bakterijsku vaginozu i detekcija asimptomatske bakteriurije važni su i učinkoviti postupci.

Mjere sekundarne prevencije uključuju strožu kontrolu rizika za razvoj preeklampsije, nadzor žena s višeplodnom trudnoćom i onih s anamnezom prethodnog prijevremenog porođaja u centrima više razine skrbi, uz profilaktičku primjenu progesterona i cervikalnu serklažu ako je ona potrebna.

U trudnica sa znakovima prijevremenih porođaja potreban je transport u centre tercijarne skrbi s timom specijalista fetalne medicine i jedinicom intenzivne novorođenačke skrbi koja može osigurati dijagnostičke i terapijske postupke potrebne za preživljavanje djece rođene prije termina.

Preživljavanje prijevremeno rođene djece znatno se poboljšalo, no najveći potencijal leži u mjerama prevencije nastanka prijevremenog porođaja, za što je potrebno razumjeti komplicirane mehanizme njegova nastanka i pratiti rezultate recentnih istraživanja. Kada budemo bolje razumjeli patofiziološke mehanizme prijevremenog porođaja, moći ćemo biti terapijski uspješniji i značajno pridonijeti boljem perinatalnom ishodu prijevremeno rođene djece.

5. Zahvale

Zahvaljujem svojoj mentorici, doc. dr. sc. Vesni Elveđi Gašparović, na stručnim savjetima i vodstvu pri izradi ovoga diplomskoga rada.

Želim zahvaliti svim djelatnicima Škole za primalje, kao i svojim učenicima koji su mi pomogli tijekom ovoga školovanja i vjerovali u mene.

Posebno želim zahvaliti svojoj majci i bratu, kao i prijateljima koji su me poduprijeli u ostvarivanju mojih ciljeva.

6. Literatura

1. WHO: Recommended Definitions, Terminology and Format for Statistical Tables Related to The Perinatal Period And Use of A New Certificate For Cause of Perinatal Deaths. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 1977;56(3):247–53. doi:10.3109/00016347709162009

2. Steer P. The epidemiology of preterm labour. *BJOG*. 2005;112 Suppl 1:1-3. doi:10.1111/j.1471-0528.2005.00575.x

3. Bloom SL, Casey BM, Cunningham FG, et al. Williams obstetrics. New York, N.Y.: McGraw-Hill Education LLC,; 2014. Available from: http://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookid=1057.

4. Dewhurst J, Edmonds DK. Dewhurst's textbook of obstetrics & gynaecology. 8th ed. Chichester, West Sussex: Wiley-Blackwell; 2012. xv, 852 p. p.

5. Navathe R, Berghella V. Tocolysis for Acute Preterm Labor: Where Have We Been, Where Are We Now, and Where are We Going? *Am J Perinatol*. 2016;33(3):229-35. doi:10.1055/s-0035-1571147

6. Iams JD, Romero R, Culhane JF, et al. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *The Lancet*. 2008;371(9607):164-75. doi:10.1016/s0140-6736(08)60108-7

7. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, et al. Births: Final Data for 2015. *Natl Vital Stat Rep*. 2017;66(1):1. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28135188

8. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The Lancet*. 2012;379(9832):2162-72. doi:10.1016/s0140-6736(12)60820-4

9. Đelmiš J, Juras J, Rodin U. Perinatalni mortalitet u Republici Hrvatskoj u 2014. godini *Gynaecologia et perinatologia* 2015;24(1):3-18.

10. McCormick MC. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med*. 1985;312(2):82-90. doi:10.1056/NEJM198501103120204

11. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG*. 2006;113 Suppl 3:17-42. doi:10.1111/j.1471-0528.2006.01120.x

12. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, et al. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet*. 2008;371(9606):75-84. doi:10.1016/s0140-6736(08)60074-4

13. Ward K. Genetic factors in common obstetric disorders. *Clin Obstet Gynecol*. 2008;51(1):74-83. doi:10.1097/GRF.0b013e3181616545

14. Goldenberg RL, Goepfert AR, Ramsey PS. Biochemical markers for the prediction of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(5 Suppl):S36-46. doi:10.1016/j.ajog.2005.02.015

15. Goldenberg RL, Cliver SP, Mulvihill FX, et al. Medical, psychosocial, and behavioral risk factors do not explain the increased risk for low birth weight among black women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1996;175(5):1317-24. doi:10.1016/s0002-9378(96)70048-0

16. Pompeii LA, Savitz DA, Evenson KR, et al. Physical exertion at work and the risk of preterm delivery and small-for-gestational-age birth. *Obstet Gynecol*. 2005;106(6):1279-88. doi:10.1097/01.AOG.0000189080.76998.f8

17. Conde-Agudelo A, Rosas-Bermudez A, Kafury-Goeta AC. Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: a meta-analysis. *JAMA*. 2006;295(15):1809-23. doi:10.1001/jama.295.15.1809

18. Neggers Y. Some thoughts on body mass index, micronutrient intakes and pregnancy outcome. *J Nutr*. 2003;133(5):1737S-40S. http://jn.nutrition.org/content/133/5/1737S

19. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, et al. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(5 Pt 1):1216-21. doi:10.1016/S0002-9378(99)70111-0

20. Benowitz NL. The use of pharmacotherapies for smoking cessation during pregnancy. *Tobacco Control*. 2000;9(90003):91iii-4. doi:10.1136/tc.9.suppl_3.iii91

21. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*. 2014;345(6198):760-5. doi:10.1126/science.1251816

22. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, et al. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol*. 1996;67(10 Suppl):1103-13. doi:10.1902/jop.1996.67.10s.1103

23. Walia M, Saini N. Relationship between periodontal diseases and preterm birth: Recent epidemiological and biological data. *Int J Appl Basic Med Res*. 2015;5(1):2-6. doi:10.4103/2229-516X.149217

24. Sobel J. Bacterial vaginosis: Clinical manifestations and diagnosis. In: Barbieri R, editor. UpToDate, Waltham, MA, (Accessed on April 25, 2017): Wolters Kluwer; 2017.

25. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med*. 1996;334(9):567-72. doi:10.1056/NEJM199602293340904

26. Lu G. Vaginal fetal fibronectin levels and spontaneous preterm birth in symptomatic women. *Obstetrics & Gynecology*. 2001;97(2):225-8. doi:10.1016/s0029-7844(00)01130-3

27. Capece A, Vasieva O, Meher S, et al. Pathway analysis of genetic factors associated with spontaneous preterm birth and pre-labor preterm rupture of membranes. *PLoS One*. 2014;9(9):e108578. doi:10.1371/journal.pone.0108578

28. Serenius F, Kallen K, Blennow M, et al. Neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants at 2.5 years after active perinatal care in Sweden. *JAMA*. 2013;309(17):1810-20. doi:10.1001/jama.2013.3786

29. Wood NS, Costeloe K, Gibson AT, et al. The EPICure study: associations and antecedents of neurological and developmental disability at 30 months of age following extremely preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90(2):F134-40. doi:10.1136/adc.2004.052407

30. Newnham JP, Dickinson JE, Hart RJ, et al. Strategies to prevent preterm birth. *Front Immunol*. 2014;5:584. doi:10.3389/fimmu.2014.00584

31. Clark SL, Frye DR, Meyers JA, et al. Reduction in elective delivery at <39 weeks of gestation: comparative effectiveness of 3 approaches to change and the impact on neonatal intensive care admission and stillbirth. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(5):449 e1-6. doi:10.1016/j.ajog.2010.05.036

32. Shennan AH, Bewley S. Why should preterm births be rising? *BMJ*. 2006;332(7547):924-5. doi:10.1136/bmj.332.7547.924

33. Kallen B, Finnstrom O, Lindam A, et al. Trends in delivery and neonatal outcome after in vitro fertilization in Sweden: data for 25 years. *Hum Reprod*. 2010;25(4):1026-34. doi:10.1093/humrep/deq003

34. Melvin CL. Recommended cessation counselling for pregnant women who smoke: a review of the evidence. *Tobacco Control*. 2000;9(90003):80iii-4. doi:10.1136/tc.9.suppl_3.iii80

35. Been JV, Nurmatov UB, Cox B, et al. Effect of smoke-free legislation on perinatal and child health: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2014;383(9928):1549-60. doi:10.1016/s0140-6736(14)60082-9

36. Catov JM, Bodnar LM, Olsen J, et al. Periconceptional multivitamin use and risk of preterm or small-for-gestational-age births in the Danish National Birth Cohort. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(3):906-12. doi:10.3945/ajcn.111.012393

37. Hauth JC, Clifton RG, Roberts JM, et al. Vitamin C and E supplementation to prevent spontaneous preterm birth: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2010;116(3):653-8. doi:10.1097/AOG.0b013e3181ed721d

38. Nygren P, Fu R, Freeman M, et al. Evidence on the Benefits and Harms of Screening and Treating Pregnant Women Who Are Asymptomatic for Bacterial Vaginosis: An Update Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*. 2008;148(3):220. doi:10.7326/0003-4819-148-3-200802050-00008

39. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(12):CD001058. doi:10.1002/14651858.CD001058.pub3

40. NICE. Preterm labour and birth: National Institute for Clinical Excellence; 2015 [NG25]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng25.

41. Romero R, Stanczyk FZ. Progesterone is not the same as 17alpha-hydroxyprogesterone caproate: implications for obstetrical practice. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(6):421-6. doi:10.1016/j.ajog.2013.04.027

42. Rundell K, Panchal B. Preterm Labor: Prevention and Management. *Am Fam Physician*. 2017;95(6):366-72. http://www.aafp.org/afp/2017/0315/p366.html

43. Ebell M, Siwek J, Weiss B, et al. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *Am Fam Physician*. 2004;69(3):548-56. http://www.aafp.org/afp/2004/0201/p548.html

44. Weismiller DG. Preterm labor. *Am Fam Physician*. 1999;59(3):593-602. http://www.aafp.org/afp/1999/0201/p593.html

45. Anotayanonth S, Subhedar NV, Garner P, et al. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(4):CD004352. doi:10.1002/14651858.CD004352.pub2

46. Goldenberg RL. The management of preterm labor. *Obstet Gynecol*. 2002;100(5 Pt 1):1020-37. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12423870

7. Životopis

Anamarija Bajt
Repinec 73, Gradec
e-adresa: anamarijabajt@gmail.com
mobitel: +385-98-885-572

Rođena sam 17. listopada 1981. godine u Zagrebu.

U Zagrebu sam 2000. godine završila Školu za primalje, a 2006. godine i Školu za medicinske sestre.

Na Zdravstvenom sam veleučilištu 2012. godine završila stručni studij sestrinstva. Od 2015. godine redoviti sam student Sveučilišnog studija sestrinstva na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

Godine 2002. zaposlila sam se na radnom mjestu medicinske sestre, prvo u OB Virovitica, zatim u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb, Specijalnoj bolnici Podobnik, Croatia zdravstvenom osiguranju, a od 2013. godine radim kao stručna nastavnica u Školi za primalje.