

Živa Novak¹, Vesna Fabjan Vodušek², Lili Steblovnik³, Gorazd Kavšek⁴, Andreja Hrašovec⁵,
Irena Štucin - Gantar⁶, Tanja Premru - Sršen⁷, Tanja Blejec⁸, Barbara Šajina - Stritar⁹,
Ivan Verdenik¹⁰

Zelo prezgodnji porod: presejalni testi za napovedovanje tveganja*

Very Preterm Delivery: Screening Tests for Risk Prediction

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: porod prezgodnji – etiologija, dejavniki tveganja, novorojenček z zelo nizko porodno težo

Razvoj neonatologije v zadnjih letih je omogočil preživetje tudi ekstremno prezgodaj rojenim nedonošenčkom. Zgodnje in pozne posledice pri otroku predstavljajo velik javnozdravstveni problem. Prezgodaj rodijo večinoma ženske brez znanih dejavnikov tveganja. Obremenilna porodniška anamneza in kratek maternični vrat za zdaj najboljše napovedata tveganje za prezgodnji porod. Namen raziskave Napovedovanje prezgodnjega poroda in preprečevanje zelo prezgodnjega poroda v okviru Raziskovalnega programa P3-0124 je poleg uporabe Napovednega modela tveganja za prezgodnji porod, ki je bil izdelan na osnovi slovenskih podatkov 150.000 porodov, uvesti tudi dodatne preiskave za izboljšanje napovedovanja prezgodnjega poroda. Poleg tega želimo odkriti take dejavnike tveganja za prezgodnji porod, na katere bi lahko vplivali. Prezgodnji porod predstavlja zaradi posledic za otroka velik problem. Presejalne teste za določitev tveganja moramo uporabiti pri vseh nosečnicah. Pri nosečnicah z visokim tveganjem je treba uporabiti vse znane učinkovite postopke za podaljšanje nosečnosti, če to ne škodi materi in/ali otroku. S pomočjo genomike, proteomike in drugih preiskav bo v prihodnosti napovedovanje individualizirano.

367

¹ Prof. dr. Živa Novak, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center, Zaloška 11, 1000 Ljubljana.

² Vesna Fabjan Vodušek, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center, Zaloška 11, 1000 Ljubljana.

³ Asist. mag. Lili Steblovnik, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center, Zaloška 11, 1000 Ljubljana.

⁴ Mag. Gorazd Kavšek, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center, Zaloška 11, 1000 Ljubljana.

⁵ Andreja Hrašovec, dr. med., Univerzitetni klinični center, Zaloška 11, 1000 Ljubljana.

⁶ Asist. dr. Irena Štucin - Gantar, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center, Zaloška 11, 1000 Ljubljana.

⁷ Asist. dr. Tanja Premru - Sršen, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center, Zaloška 11, 1000 Ljubljana.

⁸ Prim. Tanja Blejec, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center, Zaloška 11, 1000 Ljubljana.

⁹ Mag. Barbara Šajina - Stritar, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center, Zaloška 11, 1000 Ljubljana.

¹⁰ Dr. Ivan Verdenik, univ. dipl. ing. el., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center, Zaloška 11, 1000 Ljubljana.

* Raziskovalni program P3-0124 financirata Agencija za raziskovanje RS in Ministrstvo za zdravje.

ABSTRACT

KEY WORDS: preterm delivery – etiology, risk factors, infant very low birth weight

The development of neonatology in the past years has led to the survival of extremely preterm neonates. Early and late consequences for the child represent a huge public health problem. Most preterm deliveries occur in the group of pregnant women without risk factors. Screening tests for preterm delivery risk should be used in all pregnant women. Obstetric history and short cervix are, for the time being, the best predictors of high risk for preterm delivery. Besides the use of the prediction model for determining the risk for preterm delivery, which was elaborated on the basis of Slovene data on 150,000 deliveries, the goal of the study entitled Prediction of preterm delivery and prevention of very preterm delivery, which is part of the Research Programme P3-0124, is to perform additional tests for improvement of prediction. Furthermore, we intend to find the risk factors which can be influenced. Because of long term consequences, preterm delivery presents a huge health problem. Screening tests must be used in all pregnant women. In women with high risk, all known methods for the prolongation of pregnancy must be implemented if that does not hurt the mother and/or the baby. In the future, genomics, proteomics and other tests will allow individual prediction.

UVOD

Klasična definicija prezgodnjega poroda pomeni, da gre za vse porode pred 37. tednom nosečnosti (t. n.). Prezgodnji porod predstavlja glavni vzrok perinatalne obolevnosti in 75 % umrljivosti (PM) (1, 2).

Kar v dveh tretjinah PM gre za nedonošenčke pod 32. t. n., to je po zelo prezgodnjem porodu (ZPP). Nad 32. t. n. je preživetje v razvitih državah in za sicer zdrave nedonošenčke zelo visoko. Tisti, rojeni s 23 t. n., ki so preživeli, so v 53 % hudo prizadeti (3). V prospektivni observacijski raziskavi so ugotovili, da je skupno preživetje rojenih med 20. in 25. t. n. 39%; med preživeli jih je 17 % imelo parenhimsko cisto in/ali hidrocefalus, 14 % retinopatijo nedonošenčka, 51 % jih je ob

izračunanem pričakovanem dnevu poroda (PDP) potrebovalo dodatek kisika (4). Pri rojenih z manj kot 1500 g, od katerih je največ nedonošenčkov, je 60- do 80-krat večja pojavnost cerebralne paralize (3).

V Sloveniji so v skupini donošenih živorojenih otrok najpogostejši vzrok perinatalne umrljivosti prirojene napake, v skupini nedonošenčkov pod 28. t. n., to je po ekstremno prezgodnjem porodu (EPP), pa sta najpogostejša vzroka dihalna stiska in možganska krvavitev (1, 2, 5–7).

Verjetno gre pri prezgodnjem porodu za dve bolezni. Incidenca prezgodnjega poroda pod 37. t. n. je po svetu zelo različna. V Sloveniji je bilo povprečje med letoma 2002 in 2006 6,4 % (tabela 1). EPP je bilo v tem obdobju povprečno 0,49 %.

Tabela 1. Odstotek prezgodnjih porodov za Slovenijo v letih od 2002 do 2006.

Leto	Porodi pred 32. tednom nosečnosti	Porodi pred 37. tednom nosečnosti	Vsi porodi
	n	n	N
2002	217 1,3%	1101 6,3%	17347
2003	199 1,2%	1053 6,2%	16904
2004	211 1,2%	1143 6,5%	17629
2005	227 1,3%	1166 6,5%	17887
2006	207 1,1%	1197 6,4%	18661

Incidenca prezgodnjega poroda v ZDA je od leta 1990 zrasla za 20 %, in to predvsem zaradi postopkov oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP) ter iatrogenih prezgodnjih porodov zaradi poslabševanja materinega ali plodovega zdravja (8, 9). Tudi v Franciji po letu 1988 incidenca narašča predvsem zaradi iatrogenih prezgodnjih porodov (10). V ZDA je bilo leta 2003 12,3 % prezgodnjih porodov (11). Meis meni, da so vzroki za visok odstotek v ZDA naslednji: leta 2002 je le 32,7 % žensk imelo zdravstveno zavarovanje, 12,1 % ljudi je živelo v revščini, v ZDA ni ali je zelo malo socialne podpore nosečnicam, razlike so med rasami (12, 13). Vedno moramo seveda upoštevati, ali gre za podatke za enojčke, dvojčke, trojčke oziroma vse skupaj (14).

Incidenca ZPP pred 32. t. n. in EPP pred 28. t. n. pa sta si po svetu bolj podobni (8, 15), in sicer med 1 in 2 % ter med 0,3 in 0,5 %. V Sloveniji je bilo povprečje spontanah in iatrogenih porodov za obdobje od leta 2002 do 2006 1,2 % za ZPP in 0,49 % za EPP. Zadnji odstotek je dvakrat višji, kot poročajo za spontane porode za sedem bolnišnic v Londonu, kjer je bilo med letoma 1998 in 2006 0,23 % EPP, ter več kot dvakrat višji kot na Škotskem med letoma 1985 in 2005, kjer je bilo 0,19 % EPP (16). Razliko gre lahko pripisati tudi dejstvu, da v Sloveniji upoštevamo tudi tiste porode, ki smo jih inducirali zaradi prirojene napake.

V Porodnišnici Ljubljana je bilo leta 2006 rojenih 142 otrok pod 1500 g. Živorojenih, težkih do 999 g, je bilo 60. Sedem jih je umrlo v porodni sobi, 10 pa v Enoti za intenzivno nego in terapijo novorojenčkov. Živorojenih, težkih od 1000 do 1499 g, je bilo 82. Razmerje med spontanimi in iatrogenimi prezgodnjimi porodi je bilo med 28. in 32. t. n. 1 : 1, medtem ko je bilo pod 28. t. n. razmerje 3,6 : 1 v korist spontanah prezgodnjih porodov. V celotni skupini pod 32 tednov je bilo razmerje 1,43 : 1 v korist spontanah prezgodnjih porodov. Na videz je ta opis številčno skoraj premalo pomemben. Vendar je na tem področju vsaka informacija zelo pomembna za doseganje boljših dolgoročnih rezultatov, tako da zasledimo tudi objave s precej manjšim številom opisov (17).

Avtorji želijo zbrati čim več podatkov, kako preprečiti dolgoročne posledice pri ekstremno

prezgodaj rojenih otrocih. Ena takih prospektivnih raziskav je TIPIT (angl. *thyroxine in preterm infants trial*), ki bo ugotavljala morebiten ugoden učinek dodanega tiroksina ekstremno prezgodaj rojenim otrokom (18).

Cilja sta torej (19):

- najti skupino nosečnic s tveganjem za ZPP s pomočjo napovednega modela tveganja za prezgodnji porod (NMPP) in dodatnih preiskav,
- uporabiti vse znane postopke za podaljšanje nosečnosti in dober izid za otroka, kadar podaljšanje ne škodi materi in/ali plodu.

V tem prispevku posebej obravnavamo prvi cilj.

ETIOLOGIJA PREZGODNJEGA PORODA

Pogostosti prezgodnjega poroda ne znamo znižati zato, ker ne poznamo dobro etiologije (20). Lockwoodova razlaga patogeneze prezgodnjega poroda obsega štiri procese: prvi nastane zaradi stresa ploda ali matere, drugi je deciduo-horioamnionitis, tretji je združen s prezgodnjo ločitvijo pravilno ležeče posteljice, četrti pa je preraztegnitev maternice. Lahko gre tudi za imunološki razlog prezgodnjega poroda. Vsi ti procesi vodijo v skupno biokemično pot. Ta se kaže kot povišan nivo prostaglandinov, regulacija prostaglandinskih receptorjev navzgor, zvišana produkcija prosteaz, spremenjena je ekspresija progesteronskih receptorjev v materničnem vratu (MV), decidui, miometriju in plodovih ovojih (8, 21). Vse to vodi v funkcionalno odtegnitev progesterona in relativno prevlado estrogenov. Hormoni, posebej prostaglandini, spremenijo ekstracelularni matriks, kar vodi do zorenja materničnega vratu (22). Pri procesu poroda sodeluje tudi plod (23).

Stres

Prvi proces je povezan s stresom in tesnobo matere, značilen je za mlajše in prvevnice ob genetski predispoziciji (24–26). Stres ploda zaradi patologije placencije prav tako vodi v povišanje kortikotropin sproščujočega hormona (angl. *corticotropin releasing hormone*, CRH), ki je mediator stresa. CRH po pozitivni

povratni zanki stimulira plodov adrenokortikotropin (angl. *adrenocorticotropic hormone*, ACTH). CRH poveča produkcijo prostaglandinov, kar poveča ekspresijo oksitocinskih receptorjev, sintezo matriks metaloproteinaz, interleukina-8 (IL-8) in poleg drugih tudi ciklooksigenaze-2 (COX-2). Zaradi ACTH se izloča več dihidroepiandrosterona (DHEAS) in s tem več placentarnega estrogena; poveča se plodova nadledvična žleza. Že pred uporabo ultrazvoka so ugotovili, da je nosečnost pri anencefalnem plodu daljša zaradi okrnjene povezave hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza. Obratno pa je bilo že leta 1971 objavljeno, da je nadledvična žleza ploda večja pri prezgodnjem porodu (27). Turan in sodelavci so prospektivno merili prostornino plodovih nadledvičnih žlez s 3D-ultrazvokom pri ženskah z grozečim prezgodnjim porodom. Ugotovili so, da je bila pri plodovih, ki so se potem dejansko rodili prezgodaj, nadledvična žleza značilno večja (28). Dejstvo je, da je incidenca prezgodnjega poroda pri vrsti *Homo sapiens* bistveno višja kot pri drugih sesalcih, za kar naj bi bili vzrok pokončna hoja, relativno ožja medenica, večji možgani ter govor in socialni stiki (9). Incidenca prezgodnjega poroda je višja v skupini nižjega socialnega razreda, pri slabo hranjenih ter pri patološko predebelih (ITM > 35 kg/m²) (13, 23, 29–31).

Deciduo-horioamnionitis

Drugi proces je deciduo-horioamnionitis kot posledica sistemskih infekcij. Ta je vzrok pri več kot polovici EPP (32). Do prezgodnjega poroda lahko privede periodontalna bolezen (33). Bakterijska vaginoza (BV), ki jo odkrijemo pred 16 t. n., je značilno povezana s prezgodnjim porodom, saj BV omogoči razrast patogenih organizmov (34–44). S proteomskim profilom so dokazali intraamnijsko infekcijo (45). Gre tudi za spremenjen vnetni odgovor matere in/ali ploda, ki ob genetski predispoziciji sproži prezgodnji porod. Zato obstaja možnost specifičnega zdravljenja v prihodnosti (46, 47). Potekajo raziskave za določitev genov, odgovornih za potek poroda, tako tistega ob PDP kot prezgodnjega (48). Materina imunska reakcija je pogostejša pri plodovih moškega spola (49). Plod tudi aktivno sodeluje pri začetku poroda: aktivirana os

hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza vodi do višjega nivoja dehidroepiandrosterona, androstendiona in kortizola, in sicer če gre za prezgodnji porod ali porod ob PDP (50). C-reaktivni protein (CRP) in provnetni citokini so premalo senzitivni označevalci. Več obeta pentraksin 3 (PTX3) s sorodno molekulo, kot je CRP. CRP se tvori v jetrih kot odgovor na interleukin-6 (IL-6), PTX3 pa v več vrstah celic kot odgovor na interleukin-1 (IL-1), tumor nekrotizirajoči dejavnik (TNF) in bakterijske produkte (51). Konizacija, klasična ali z električno zanko (angl. *large loop excision of transformation zone*, LLETZ), je velik dejavnik tveganja za prezgodnji porod (52). Kakor pri induciranih splavah, ki so povezani predvsem z EPP, gre verjetno za infektivne ali mehanske vzroke (53). Populacija, kjer se prezgodnji porod odvija s tem drugim procesom, je mlada, sodi v manjšino in je običajno revna (8, 23).

Prezgodnja ločitev pravilno ležeče posteljice

Tretji proces je prezgodnji porod, združen s prezgodnjo ločitvijo pravilno ležeče posteljice. Decidualna krvavitev nastane zaradi poškodb spiralnih žil. Gre za trombozo oziroma neuspelo transformacijo uteroplacentarnega žilja. Retroplacentarni hematomi so najti v dobri tretjini vseh prezgodnjih porodov, pri porodih ob PDP pa v manj kot enem odstotku. Vzrok so prirojene ali pridobljene trombofilije, hipertenzija, uživanje kokaina, poškodbe in drugo. Skleroza miometrijskih arterij z 11 % v starosti okrog 18 let naraste na 83 % po 39. letu starosti (54). Povišan nivo homocisteina je dejavnik tveganja za boleznijo zoženih arterij in vensko trombozo. Pri nosečnicah pa homocistein inducira apoptozo trofoblasta in zniža izločanje humanega horijevega gonadotropina, kar lahko vodi v nepravilno placentacijo (55). Homocistein inducira od doze odvisno krčenje izoliranega humanega miometrija (56). Spremembe genov, ki kodirajo encime v presnovi folatov, lahko vodijo v akumulacijo homocisteina. Ugotovili so, da različici genov MTRR(66) in SHMT1(1420) pri belkah povišata tveganje za prezgodnji porod (57). Označevalec za ta proces je kompleks trombin-antitrombin (58). Porast krvnega tlaka je pri nosečnicah s spontanim

porodom pred 34. t. n. višji kot pri tistih, ki rodijo ob PDP (59). V skupino, kjer prevladuje tretji proces, sodijo starejše, izobražene mnogorodnice (8).

Preraztegnitev maternice

Četrti proces je preraztegnitev maternice pri večplodnih nosečnostih, polihidramniju oziroma relativna preraztegnitev, kadar gre za razvojne nepravilnosti maternice ali morda po operacijah na materničnem vratu (52). Učinke posredujejo interleukin-8 (IL-8) in prostaglandini, sintetizirani s COX-2 (60).

NAPOVEDOVANJE PREZGODNJEGA PORODA

Proces poroda se začne veliko prej, kot to klinično ugotovimo, zato je še posebej pomembno, da poznamo dejavnike tveganja iz anamneze ter rezultate dodatnih preiskav, ki na osnovi patogenetskih mehanizmov kažejo, da se proces prezgodnjega poroda lahko sproži (na primer okužbe) ali da že traja (na primer pozitivni fetalni fibronektin) (13).

Menon meni, da gre pri prezgodnjem porodu za kompleksen fenotip. Ne verjame, da bi ga lahko napovedali s splošnim presejanjem za visoko tveganje. Meni, da mora biti pristop individualiziran. Vzroki delujejo po več patofizioloških poteh, označevalci za te poti pa se prekrivajo (20).

Obstaja veliko shem za napovedovanje tveganja za prezgodnji porod na osnovi podatkov iz anamneze, iz enega presejalnega testa ali iz sestavljenih testov, ki jih naštevamo v nadaljevanju prispevka (8, 19, 21, 51, 53, 61–66). Verdenik je iz podatkov Nacionalnega perinatalnega informacijskega sistema (NPIS) izdelal NMPP (67, 68). NMPP je bil narejen na populaciji 150.000 porodov žensk, ki so rodile v Sloveniji, in je validiran na drugi skupini žensk, ki so prav tako rodile v Sloveniji (67, 69). Druga velika prednost Slovenije je, da obstaja NPIS za vso Slovenijo že od leta 1987. Tretja tudi ne zanemarljiva prednost je, da je Slovenija z okrog 18.000 porodi zelo primerna za perinatalni model. To pomeni, da bi bilo učinkovite izsledke raziskave relativno lahko proučevati in uporabiti v vsej Sloveniji.

Specifična označevalca za prvi proces (stres) sta določanje CRH in estriola v slini,

vendar se kot napovednika prezgodnjega poroda nista izkazala (60, 70, 71). Nivoji CRH se skladajo z rezultati psiholoških testov glede stresa (72). Raziskava EUROPOP je pokazala, da so v Sloveniji najbolj ogrožene nosečnice, ki ne opravljajo nič gospodinjkega dela. Razlaga je, da sicer imajo težave, a se bojijo iti na bolniški dopust, da ne bi zaradi tega izgubile službe, zato pa doma samo počivajo (73).

Označevalca vseh štirih procesov sta fetalni fibronektin in dolžina MV (74). Zanimivo je, da ima fetalni fibronektin izvor v produktih zanositve (amnion, horion, citotrofoblast), ne v materi (62). Specifičnost določevanja fibronektina je visoka, pozitivna napovedna vrednost pa več kot 50 % (8, 65). Schmitz in sodelavci so selektivno določali fetalni fibronektin pri nosečnicah po meritvi MV in ugotovili, da je bila specifičnost višja kot samo z meritvijo MV (75).

Tako se vnetje, prezgodnja ločitev posteljice in preraztegnitev maternice v nosečnostih pod 24. t. n. kažejo kot kratek MV. V randomizirani nadzorovani raziskavi, v katero je bilo vključenih 47.123 nosečnic, je bilo dokazano, da kratek MV zelo dobro napove tveganje za zelo prezgodnji porod (76). Ko je raziskovalna skupina v naslednji raziskavi meritvi MV pri 59.313 nosečnicah dodala še porodniško anamnezo, je ugotovila, da je to preprosta in učinkovita metoda za napovedovanje individualnega tveganja nosečnice za ekstremno prezgodnji, zelo prezgodnji, zmeren prezgodnji in blago prezgodnji porod. Občutljivost testa je bila obratno sorazmerna z višino nosečnosti v času poroda (16).

Napovedovanje prezgodnjega poroda glede na dolžino MV je odvisno od t. n., v katerem meritev opravimo (77). Cervikalna s svetlobo inducirana fluorescenca (angl. *light-induced fluorescence*, LIF) je metoda, ki pomaga pri meritvi zrelosti MV. Ugotovili so, da dobro napove, ali bo do poroda prišlo v manj kot 24 urah ali v več kot 24 urah, in zazna razlike po indukciji s prostaglandinom. Tako uporaba elektrohistografije (EHG) kot tudi LIF dobro napove uspešnost indukcije (78). Raziskave glede EHG kot napovednika prezgodnjega poroda so še v obdobju kliničnih raziskav (79–83). Kot označevalce so raziskovali tudi β -humani horijev gonadotropin, α -feto-protein, inhibin, aktivin, relaksin in druge (84).

RAZISKAVA: NAPOVEDOVANJE PREZGODNJEGA PORODA IN PREPREČEVANJE ZELO PREZGODNJEGA PORODA

Namen raziskave v okviru raziskovalnega programa P3-0124 je odkriti nosečnice s tveganjem za prezgodnji porod v splošni populaciji nosečnic. Poleg uporabe NMPP tako uvajamo tudi dodatne preiskave v nosečnosti. Dodatne preiskave naj bi izboljšale napovedovanje prezgodnjega poroda dovolj zgodaj ter zaradi ustreznih ukrepov, ki bi sledili, morebiti zmanjšale tveganje za zelo prezgodnji in ekstremno prezgodnji porod. Raziskavo je odobrila Komisija RS za medicinsko etiko (št. 90/11/05).

Prezgodnji porod v Sloveniji načrtno raziskujemo že skoraj tri desetletja (63, 66, 85–88).

NPIS je bil uveden prav zaradi raziskav prezgodnjega poroda. Verdenik je iz podatkov NPIS za skoraj 150.000 porodov enojčkov izdelal NMPP (67, 68). Dejavnike tveganja je razdelil na tiste, ki so prisotni že pred nosečnostjo in jih ocenjujemo ob prvem pregledu v nosečnosti, druga skupina dejavnikov pa so tisti, ki se pojavijo v nosečnosti in jih ocenjujemo sproti v obravnavani nosečnosti. Najvažnejši prednosečnostni dejavniki tveganja za prezgodnji porod iz NMPP so prikazani v tabeli 2, dejavniki tveganja, ki se pojavijo v nosečnosti, pa so prikazani v tabeli 3. Na sliki 1 je prikazan mnogokratnik tveganja za prezgodnji porod glede na točke za ocenjevanje tveganja za prezgodnji porod na podlagi prednosečnostnih in nosečnostnih dejavnikov tveganja. Tako ima na primer privesnica, stara več kot 33 let (9 točk za prednosečnostni

Tabela 2. Točkovnik za ocenjevanje tveganja za prezgodnji porod na podlagi prednosečnostnih dejavnikov tveganja.

Dejavnik tveganja	Točke	Dejavnik tveganja	Točke
Sladkorna bolezen	15	IVF-ET	4
Konizacija	14	Prvesnica 19–32 let	3
Predhodni prezgodnji porodi	13	Predhodni spontani splavi	3
Razvojne nepravilosti maternice	12	Osnovna šola ali manj	2
Prvesnica nad 33 let	9	Izvenzakonska skupnost	2
Hipertenzija	9	Samska	2
Prvesnica do 18 let	8	Predhodni inducirani splavi	2
Mnogorodnica nad 36 let	5	Prvi pregled do 7. tedna	2
Kadi nad 10 cigaret dnevno	5	Prvi pregled 19. teden in kasneje	2
Operacije maternice	5	Kadi do 10 cigaret dnevno	2
Kronična ledvična bolezen	4	Poklicna/srednja šola	1

Tabela 3. Točkovnik za ocenjevanje tveganja za prezgodnji porod na podlagi nosečnostnih dejavnikov tveganja.

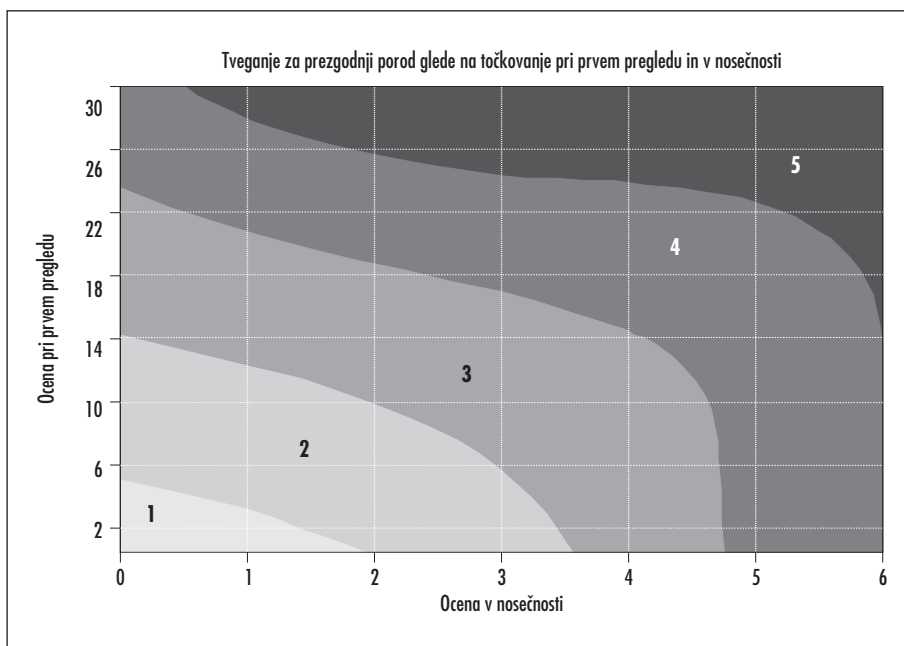
Dejavnik tveganja	Točke
Sum/ugotovljena napaka ploda	23
Krvavitev v 3. trimesečju	15
Krvavitev v 2. trimesečju	10
Zelo zmanjšana količina gospod. dela	10
Ni opravljala plačanega dela v nosečnosti	7
Hipertenzivne bolezni	5
Krvavitev v 1. trimesečju	4
Manj zanesljiva zaposlitev	4
Malo zmanjšana količina gospod. dela	3
Zgodnja amniocenteza	1

dejavnik tveganja), ki v zgodnji nosečnosti krvavi (4 točke za nosečnostni dejavnik tveganja), trikrat višje tveganje za prezgodnji porod.

Večina žensk, ki rodi prezgodaj, pa nima dejavnikov tveganja, naštetih v tabelah 2 in 3. Prav tako pa so v tabelah naštetih dejavniki tveganja, na katere večinoma nimamo vpliva. Za izboljšanje napovedovanja – ter s tem ukrepanja – torej dodajamo teste.

Metode dela

Nosečnice motiviramo za sodelovanje pri prvem pregledu v nosečnosti z ustreznimi



Slika 1. Na ordinati so zbrane točke dejavnikov tveganja pred nosečnostjo. Na abscisi so zbrane točke dejavnikov tveganja v nosečnosti. Polje, kjer se za določeno nosečnico oceni križata, pomeni mnogokratnik tveganja za prezgodnji porod.

informacijami in zloženko. Od 11. do 16. t. n. nosečnice izpolnijo pisno privolitev o sodelovanju v raziskavi, vprašalnik dobrega počutja in vprašalnik o socialni kvaliteti življenja ter izpolnijo NMPP. Odvzeti so tudi brisi zadnje stene nožnice na patogene bakterije in bakterijsko vaginozo (BV), pri čemer uporabljamo Nugentove in Amslove kriterije (89, 90). V 22. do 24. tednu nosečnosti sledi ultrazvočno merjenje dolžine materničnega vratu (MV). Če je MV krajši od 25 mm, opravimo še elektrohisterografijo (EHG). V 32. do 34. tednu nosečnosti ponovimo kontrolno merjenje EHG pri ženskah, ki so merjenje opravile v 22. do 24. tednu. Po porodu odvajamo dodatno anamnezo o izidu poroda, morebitnem zdravljenju v nosečnosti in oskrbi ali zdravljenju novorojenčka v Enoti za intenzivno in terapijo nedonošenčkov.

Vmesni rezultati

Vmesni rezultati nakazujejo klinično uporabnost pri iskanju nosečnic s tveganjem za prezgodnji porod (91). Med skupino s prezgodnjim porodom in skupino s porodom ob PDP

so bile statistično pomembne razlike pri dveh dejavnikih tveganja za prezgodnji porod: prisotnosti patogenih bakterij v nožnici ($p < 0,01$) in dolžini MV manj kot 25 mm ($p < 0,005$). Senzitivnost in specifičnost sta bili 100 % in 83 % pri preiskavi na patogene bakterije ter 67 % in 97 % pri ultrazvočni meritvi dolžine MV. Obe preiskavi imata visoko negativno napovedno vrednost, in sicer odsotnost patogenih bakterij 100 % in dolžina MV 97 %. Rezultate želimo potrditi na večjem številu.

RAZPRAVA

Prezgodnji porod je eden največjih problemov perinatologije. V zadnjih desetletjih se je preživetje nedonošenčkov, rojenih zelo ali ekstremno prezgodaj, to je pod 32. oziroma pod 28. t. n., zelo zvišalo. Vseeno pa ostaja problem trajnih velikih okvar.

Verjetno se bo tudi s pomočjo genetskih raziskav izkazalo, da gre pri klasični definiciji prezgodnjega poroda – pred 37. t. n. – in porodi pod 32. t. n. pravzaprav za dve različni bolezni. Z vidika preprečevanja posledic pri otroku je najpomembnejši porod pod 32. t. n.

Prezgodnji porod lahko delimo glede na tedne nosečnosti. V našem prispevku smo uporabljali razdelitev na ekstremno prezgodnji, zelo prezgodnji in prezgodnji. Najbolj znana raziskovalna skupina v perinatologiji, ki jo vodi Nicolaidides, govori o prezgodnjem rojstvu (16). Prezgodnje rojstvo deli na ekstremno (*extreme*, <28 t. n.), zgodnje (*early*, 28–30 t. n.), zmerno (*moderate*, 31–33 t. n.) in blago (*mild*, 34–36 t. n.).

Zelo prezgodnji porod lahko delimo na spontanega in iatrogenega, ko porod sprožimo zaradi ogroženosti matere in/ali ploda. Izid, ki ga hočemo preprečiti, to je nedonošenček s težavami in poznejšimi zapleti, je v obeh primerih enak. Čeprav so ukrepi za podaljševanje nosečnosti v teh dveh primerih deloma različni, v tem prispevku vseeno obravnavamo prezgodnji porod enotno, s čimer pa se sicer nekateri avtorji ne strinja (92). Delitev je sedaj pomembna pri ugotavljanju epidemioloških podatkov, ko pa bodo jasni genetski vzroki, bo drugačna.

Obilje shem in preiskav za napovedovanje tveganja za prezgodnji porod kaže, da nobena ni dovolj učinkovita. Nekateri dejavniki tveganja ne veljajo za vse populacije, kar so deloma že razložili z genetskimi raziskavami. V literaturi tudi ni jasnega dogovora, kaj so primarni in kaj sekundarni napovedniki (92, 93). Nekateri kot primarne napovednike obravnavajo vse dejavnike tveganja iz anamneze (na primer stanje po konizaciji, prejšnji prezgodnji porod), patološke znake iz obravnavane nosečnosti (na primer krvavitev v nosečnosti) in patološke izvide dodatnih testov (na primer prisotnost BV, pozitiven fetalni fibronektin, kratek MV) (93). Drugi avtorji pa menijo, da so primarni napovedniki tisti iz anamneze, vsi drugi pa sekundarni (92).

Dejstvo je, da so dejavniki tveganja, pridobljeni iz anamneze, v veliki večini taki, ki jih ne moremo več spremeniti. Ne moremo spremeniti dejstev, da je bila narejena konizacija, da ima nosečnica sladkorno bolezen, da je že prezgodaj rodila in tako naprej. Enako velja za dejavnike tveganja, ki se pojavijo v nosečnosti: ne moremo spremeniti dejstva, da nosečnica krvavi. Ti dejavniki skupaj predstavljajo osnovno tveganje pri določeni noseč-

nici. Gre za manjšino žensk z visokim tveganjem za prezgodnji porod.

V prihodnje bo mogoče določati gene, ki pomenijo višje tveganje za prezgodnji porod (94). Vsak receptor, vsaka kaskada, ki se okrepi v programiranih odgovorih, ki vodijo v porod, je pod nadzorom materinih ali plodovih genov. Prezgodnji porod je tudi dedna bolezen (95). Tudi geni sodijo v skupino dejavnikov tveganja, ki jih ne moremo spremeniti. Do ekspresije pa lahko ne pride zaradi vplivov okolja ali naših postopkov. Epigenetski vplivi so prav tako zelo pomembni (30).

Zanimiva je tudi primerjava presejanja za trisomijo 21 (T21) in presejanja za prezgodnji porod. Presejanje za T21 je bilo sprva na podlagi starosti nosečnic, nato s pomočjo trojnega presejalnega testa, sledilo je presejanje z meritvijo nuhalne svetline, nato z meritvijo nuhalne svetline in dvojnim testom, četvernim presejalnim testom, sestavljenim testom in tako naprej. O tem nosečnice zanesljivo vedo veliko več kot o presejanju za prezgodnji porod, čeprav je incidenca T21 nekaj več kot 1/1000, incidenca zelo prezgodnjega poroda pa 1,2 %, to je 12 na 1000, in ekstremno prezgodnjega poroda 0,5 %, to je 5 na 1000. Res je, da rojeni nedonošenčki niso vsi prizadeti. Glede na hiter razvoj je mogoče pričakovati, da bodo različne kombinacije istih testov služile za napovedovanje različnih zapletov (96, 97).

O napovedovanju, tveganjih in preprečevanju prezgodnjega poroda ves čas obveščamo tudi strokovno in laično javnost (19, 91 98–102).

Rezultati, dobljeni na večjem vzorcu, bodo lahko z večjo gotovostjo potrdili naše domneve in dokazali klinično uporabnost. Pomembno je, da smo z našo raziskavo že na majhnem vzorcu dokazali, da sta pri napovedovanju prezgodnjega poroda pomembni dodatni preiskavi bris nožnice na patogene bakterije in merjenje dolžine MV z UZ vaginalno sondo.

Slovenija ima vse osnovne pogoje za dobro perinatalno varstvo: ustrezne predpise, organizacijo varovanja reproduktivnega zdravja, izobražene kadre in primerno opremljenost. Poleg tega je Slovenija majhna, z 18.000 porodi in dobrimi perinatalnimi podatki in je zato zelo primerna za perinatalni model. Vse te danosti je treba izkoristiti.

ZAKLJUČEK

Zelo prezgodnji porod zaradi možnih hudih posledic za otroka predstavlja enega največjih problemov perinatologije, katerega posledice segajo tudi v odraslo dobo. Napovedovanje zelo prezgodnjih porodov se izboljša z dodatnimi preiskavami. Na veliko dejavnikov tveganja ne moremo vplivati, na nekatere pa lahko in smo to tudi dolžni storiti. S pomoč-

jo genomike, proteomike ter farmakogenomike bo v prihodnosti napovedovanje in preprečevanje specifično (103).

ZAHVALA

Zahvaljujemo se vsem sodelavcem RP P3-0124. Posebna zahvala gre tudi Martini Pečlin in Klementi Habjan.

LITERATURA

1. Babnik J, Štucin - Gantar I, Kornhauser - Cerar L, et al. Intrauterine inflammation and the onset of peri-intraventricular hemorrhage in premature infants. *Biol Neonate* 2006; 90 (2): 113–21.
2. Štucin - Gantar I. Vloga prenatalnega vnetja pri nastanku bronhopulmonalne displazije [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2004. p. 98.
3. Slattery M, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet* 2002; 360 (9344): 1489–97.
4. Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, et al. The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. *Pediatrics* 2000; 106 (4): 659–71.
5. Štucin - Gantar I, Babnik J, Derganc M. Role of surfactant inhibitors in amniotic fluid in respiratory distress syndrome. *J Perinat Med* 2002; 30 (5): 416–22.
6. Babnik J. Vpliv peripartalnih dejavnikov vnetja na možgansko krvavitev nedonošenčkov rojenih pred 30 tedni nosečnosti [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2006. p. 107.
7. Babnik J. Analiza obolenosti in umrljivosti novorojenčkov rojenih v Sloveniji od 2002 do 2005. In: VIII. Novakovi dnevi z mednarodno udeležbo; 2007 May 25–26; Nova Gorica, Slovenia. Ljubljana: Združenje za perinatalno medicino; 2007.
8. Lockwood C. Pathogenesis and prediction of preterm delivery. In: Queenan JT, Spong CY, Lockwood CJ, eds. *Management of High-Risk Pregnancy: An Evidence-Based Approach*. 5th ed. Malden: Blackwell Publishing; 2007.
9. Steer P. The epidemiology of preterm labour. *BJOG* 2005; 112 Suppl 1: 1–3.
10. Papiernik E, Goffinet F. Prevention of preterm births, the French experience. *Clin Obstet Gynecol* 2004; 47 (4): 755–67.
11. Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ, et al. Births: preliminary data for 2004. *Natl Vital Stat Rep* 2005; 54 (8): 1–17.
12. Palomar L, DeFranco EA, Lee KA, et al. Paternal race is a risk factor for preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197 (2): 152.e1–152.e7.
13. Meis P. Prevention of preterm birth. In: Queenan JT, Spong CY, Lockwood CJ, eds. *Management of High-Risk Pregnancy: An Evidence-Based Approach*. 5th ed. Malden: Blackwell Publishing; 2007. p. 326–32.
14. Blondel B, Macfarlane A, Gissler M, et al. Preterm birth and multiple pregnancy in European countries participating in the PERISTAT project. *BJOG* 2006; 113 (5): 528–35.
15. Mittendorf R, Pryde PG. A review of the role of magnesium sulphate in preterm labour. *BJOG* 2005; 112 Suppl 1: 84–8.
16. Celik E, To M, Gajewska K, et al. Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31 (5): 549–54.
17. Mukhopadhyay A, Keriakos R. Obstetric management and perinatal outcome of extreme prematurity: a retrospective study. *J Obstet Gynaecol* 2008; 28 (2): 185–8.
18. Ng SM, Turner MA, Gamble C, et al. TIPIT: a randomised controlled trial of thyroxine in preterm infants under 28 weeks gestation: magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography protocol. *BMC Pediatr* 2008; 8: 26.
19. Novak - Antolič Ž. Predicting preterm delivery and lowering very preterm delivery rate. *J Perinat Med* 2001; 29 (6): 469–75.
20. Menon R. Spontaneous preterm birth, a clinical dilemma: etiologic, pathophysiologic and genetic heterogeneities and racial disparity. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87 (6): 590–600.

21. Lockwood C. Biochemical markers of preterm delivery. In: Petraglia F, Straus JF, Gabbe SG, eds. *Preterm birth: Mechanisms, Mediators, Prediction and Interventions*. Abingdon: CRC Press; 2007. p. 115-30.
22. Heaps B. Matrix biology and preterm birth. In: Petraglia F, Straus JF, Gabbe SG, eds. *Preterm birth: Mechanisms, Mediators, Prediction and Interventions*. Abingdon: CRC Press; 2007. p. 70-93.
23. Challis J. Undernutrition, preterm birth, and the prostaglandin pathway. In: Petraglia F, Straus JF, Gabbe SG, eds. *Preterm birth: Mechanisms, Mediators, Prediction and Interventions*. Abingdon: CRC Press; 2007. p. 51-5.
24. Borders AE, Grobman WA, Amsden LB, et al. Chronic stress and low birth weight neonates in a low-income population of women. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 331-8.
25. Novak - Antolič Ž, Verdenik I. Women with very preterm delivery: is there injustice in obtaining basic health care? In: Carrera JM, Cabero L, Baraibar R, eds. *Proceedings of the 5th world congress of perinatal medicine; 2001 Sep 23-27; Barcelona, Spain*. Bologna: Medimond S. r. l.; 2001.
26. Klemenc A. Vpliv stresa na prezgodnji porod [magistrsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2006.
27. Anderson AB, Laurence KM, Davies K, et al. Fetal adrenal weight and the cause of premature delivery in human pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1971; 78 (6): 481-8.
28. Turan OM, Turan S, Funai EF, et al. Fetal adrenal gland volume: a novel method to identify women at risk for impending preterm birth. *Obstet Gynecol* 2007; 109 (4): 855-62.
29. Patel RR, Steer P, Doyle P, et al. Does gestation vary by ethnic group? A London-based study of over 122,000 pregnancies with spontaneous onset of labour. *Int J Epidemiol* 2004; 33 (1): 107-13.
30. Gluckman PD, Hanson M. *The fetal matrix: evolution, development and disease*. Cambridge: Cambridge University Press; 2005. p. 256.
31. Smith GC, Shah I, Pell JP, et al. Maternal obesity in early pregnancy and risk of spontaneous and elective preterm deliveries: a retrospective cohort study. *Am J Publ Health* 2007; 97 (1): 157-62.
32. Meis P. Prevention of preterm birth. *Clin Obstet Gynecol* 2004; 47 (4): 753-5.
33. Vergnes JN, Sixou M. Preterm low birth weight and maternal periodontal status: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196 (2): 131-5.
34. Novak M, Prosen B. Pogostnost bakterijske vaginoze in povezava s prezgodnjim porodom. *Med Razgl* 1998; 37: 483-96.
35. Kekki M, Kurki T, Pelkonen J, et al. Vaginal clindamycin in preventing preterm births and peripartur infections in asymptomatic women with bacterial vaginosis: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 643-8.
36. Hoyme UB, Saling E. Efficient prematurity prevention is possible by pH-self measurement and immediate therapy of threatening ascending infection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 115 (2): 148-53.
37. Nishijima K, Shukunami K, Kotsuji F. Probiotics affects vaginal flora in pregnant women, suggesting the possibility of preventing preterm labor. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39 (5): 447-8.
38. Nishijima K, Shukunami K, Kotsuji F, et al. Comment on »efficient prematurity prevention is possible by pH self-measurement and immediate therapy of threatening ascending infection«. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 125 (1): 146.
39. Kiss H, Petricevic L, Husslein P. Prospective randomised controlled trial of an infection screening programme to reduce the rate of preterm delivery. *BMJ* 2004; 329: 371-5.
40. Kiss H, Pichler E, Petricevic L, et al. Cost effectiveness of a screen-and-treat program for asymptomatic vaginal infections in pregnancy: towards a significant reduction in the costs of prematurity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 127 (2): 198-203.
41. Guerra B, Ghi T, Quarta S, et al. Pregnancy outcome after early detection of bacterial vaginosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 128: 40-5.
42. Morency AM, Bujold E. The effect of second-trimester antibiotic therapy on the rate of preterm birth. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29 (1): 35-44.
43. Cauce S, Culhane JF. Modulation of vaginal immune response among pregnant women with bacterial vaginosis by *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, and yeast. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196 (2): 133e1-7.
44. Novak - Antolič Ž. Bakterijska vaginoza in prezgodnji porod. *Zdrav Vestn* 1997; 66: 35.
45. Gravett MG, Novy MJ, Rosenfeld RG, et al. Diagnosis of intraamniotic infection by proteomic profiling and identification of novel biomarkers. *JAMA* 2004; 292 (4): 462-9.
46. Varner MW, Esplin MS. Current understanding of genetic factors in preterm birth. *BJOG* 2005; 112 Suppl 1: 28-31.
47. Esplin M, Varner MW. Genetic factors in preterm birth - the future. *BJOG* 2005; 112 Suppl 1: 97-102.
48. Bukowski R, Hankins GD, Saade GR, et al. Labor-associated gene expression in the human uterine fundus, lower segment, and cervix. *PLoS Med* 2006; 3 (6): 918-31.
49. Goldenberg RL, Andrews WW, Faye-Petersen OM, et al. The Alabama preterm Birth study: intrauterine infection and placental histologic findings in preterm births of males and females less than 32 weeks. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195 (6): 1533-7.

50. Gravett MG, Hitti J, Hess DL, et al. Intrauterine infection and preterm delivery: evidence for activation of the fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182 (6): 1404-13.
51. Assi F, Fruscio R, Bonardi C, et al. Pentraxin 3 in plasma and vaginal fluid in women with preterm delivery. *BJOG* 2007; 114 (2): 143-7.
52. Bindas A. Primerjava konizacije in LLETZ in prezgodnji porod. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2006.
53. Moreau C, Kaminski M, Ancel PY, et al. Previous induced abortions and the risk of very preterm delivery: results of the EPIPAGE study. *Obstet Gynecol Surv* 2005; 60: 627-8.
54. Naeye RL. Maternal age, obstetric complications, and the outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1983; 61 (2): 210-6.
55. Di Simone N, Maggiano N, Caliandro D, et al. Homocysteine induces trophoblast cell death with apoptotic features. *Biol Reprod* 2003; 69 (4): 1129-34.
56. Ayar A, Celik H, Ozcelik O, et al. Homocysteine-induced enhancement of spontaneous contractions of myometrium isolated from pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82 (9): 789-93.
57. Engel SM, Olshan AF, Siega-Riz AM, et al. Polymorphisms in folate metabolizing genes and risk for spontaneous preterm and small-for-gestational age birth. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195 (5): 1231.e1-11.
58. Chaiworapongsa T, Espinoza J, Yoshimatsu J. Activation of coagulation system in preterm labor and preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 11 (6): 368-73.
59. Zhang J, Villar J, Sun W, et al. Blood pressure dynamics during pregnancy and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197 (2): 162.e1-6.
60. Kniss D, Iams Y. Molecular effectors of human preterm parturition. In: Seifer DB, Samuels P, Kniss DA, eds. *The Physiologic Basis of Gynecology and Obstetrics*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 442-55.
61. Crane JM, Armson BA, Dodds L, et al. Risk scoring, fetal fibronectin, and bacterial vaginosis to predict preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1999; 93 (4): 517-22.
62. Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med* 1991; 325 (10): 669-74.
63. Novak - Antolič Ž, Verdenik I, Assejev V, et al. Ocenjevanje tveganja za prezgodnji porod. *Zdrav Vestn* 2001; 70 (6): 347-9.
64. Owen P, Mackenzie F. The prediction of preterm labour. In: Norman JE, Greer IA, eds. *Preterm Labour: Managing Risk in Clinical Practice*. Cambridge: Cambridge University Press; 2005. p. 133-52.
65. Yeast JD, Lu G. Biochemical markers for the prediction of preterm labor. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2005; 32 (3): 369-81.
66. Zupan J. Iskanje faktorjev v populaciji žensk, ki najpogosteje pripeljejo do prezgodnjega poroda ter komplikacij pri novorojencu in matematična analiza posameznega faktorja. In: URP: Rizični dejavniki v reprodukciji človeka in neugodni vplivi na rast in razvoj otrok in mladine. Končno poročilo. Ljubljana: Ginekološka klinika; 1981. p. 1-16.
67. Verdenik I. Večplastni napovedni model prezgodnjega poroda [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2002.
68. Verdenik I, Novak - Antolič Ž. Multivariate model for prediction of the risk of preterm delivery and proposal for lowering the very preterm delivery rate. In: Carrera JM, Cabero L, Baraibar R, eds. *Proceedings of the 5th world congress of perinatal medicine*; 2001 Sep 23-27; Barcelona, Spain. Bologna: Medimond S. r. l.; 2001.
69. Verdenik I, Bernik J. Preizkus modela za napovedovanje tveganja prezgodnjega poroda. In: Novak - Antolič Ž, ed. *Klinično upravljanje strokovnosti v perinatologiji*. 10. Novakovi dnevi z mednarodno udeležbo; 2002, Bled, Slovenia. Ljubljana: Združenje za perinatalno medicino; 2002.
70. Berkowitz GS, Lapinski RH, Lockwood CJ, et al. Corticotropin-releasing factor and its binding protein: maternal serum levels in term and preterm deliveries. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174 (5): 1477-83.
71. McGregor JA, Jackson GM, Lachelin GC, et al. Salivary estriol as risk assessment for preterm labor: a prospective trial. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173 (4): 1337-42.
72. Hobel CJ, Dunkel-Schetter C, Roesch SC, et al. Maternal plasma corticotropin-releasing hormone associated with stress at 20 weeks' gestation in pregnancies ending in preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 180: 257-63.
73. Verdenik I, Pajntar M. Socialni in delovni vplivi na prezgodnji porod v Sloveniji. In: Kralj B, Denona V, eds. *II. kongres ginekologov in porodničarjev Slovenije z mednarodno udeležbo*; 2000 Nov 19-22; Portorož, Slovenia. Ljubljana: Združenje ginekologov in porodničarjev; 2000. p. 224-5.
74. Smith V, Devane D, Begley CM, et al. A systematic review and quality assessment of systematic reviews of fetal fibronectin and transvaginal length for predicting preterm birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 133 (2): 134-42.
75. Schmitz T, Maillard F, Bessard-Bacquaert S, et al. Selective use of fetal fibronectin after cervical length measurement to predict spontaneous preterm delivery in women with preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194 (1): 138-43.
76. To MS, Alfirevic Z, Heath VC, et al. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 1849-53.

77. Berghella V, Roman A, Daskalakis C, et al. Gestational age at cervical length measurement and incidence of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 311-7.
78. Garfield R, Maner W. Biophysical methods of prediction and prevention of preterm labor: uterine electromyography and cervical light-induced fluorescence – new obstetrical diagnostic techniques. In: Petraglia F, Straus JF, Gabbe SG, eds. *Preterm birth: Mechanisms, Mediators, Prediction and Interventions*. Abingdon: CRC Press; 2007. p. 131-44.
79. Kavšek G. EHG. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2002.
80. Garfield RE, Maner WL, Maul H, et al. Use of uterine EMG and cervical LIF in monitoring pregnant patients. *BJOG* 2005; 112 Suppl 1: 103-8.
81. Kavšek G, Pajntar M, Leskosek B. Electromyographic activity of the uterus above the placental implantation site. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 48 (2): 81-4.
82. Kavšek G. Elektromiografija maternice pri grožečem prezgodnjem porodu [magistrsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2001. p. 44.
83. Fele - Žorž G, Kavšek G, Novak - Antolič Ž, et al. A comparison of various linear and non-linear signal processing techniques to separate uterine EMG records of term and pre-term delivery groups. *Med Biol Eng Comput* 2008; 46 (9): 911-22.
84. Looockwood C. Biochemical markers of preterm delivery. In: Petraglia F, Straus JF, Gabbe SG, eds. *Preterm birth: Mechanisms, Mediators, Prediction and Interventions*. Abingdon: CRC Press; 2007. p. 115-30.
85. Pajntar M, Ograjenšek Z, Kožuh - Novak M, et al. *Prezgodnji porod, prezgodaj rojeni otrok in njegov nadaljni razvoj*. Ljubljana: Univerzitetna ginekološka klinika; 1986.
86. Novak - Antolič Ž, Zupan J, Babnik J, et al. Fiziologija in patofiziologija noseče maternice. Ljubljana: Raziskovalna skupnost Slovenije; 1987. p. 1-57.
87. Avanzo - Velkavrh M, Assejev V, Novak - Antolič Ž. Vnetja v obporodnem obdobju: 1. pogostnost prisotnosti *Chlamydiae trachomatis* in streptokoka skupine B pri porodnicah in njihovih novorojenčkih. *Zdrav Vestn* 1998; 67 (9): 515-8.
88. Assejev V, Avanzo - Velkavrh M, Novak - Antolič Ž, et al. Vnetja v obporodnem obdobju: 2. ginekološki in porodniški anamnestični podatki in prezgodnji porod. *Zdrav Vestn* 2003; 72 (3): 131-4.
89. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by standardised method of Gram stain interpretation. *J Clin Microbiol* 1991; 29 (2): 297-301.
90. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, et al. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 1983; 74 (1): 14-22.
91. Hrašovec A. Izboljšanje napovednega modela prezgodnjega poroda [raziskovalna naloga]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2006.
92. Leitich H. Secondary predictors of preterm labour. *BJOG* 2005; 112 Suppl 1: 48-50.
93. Goffinet F. Primary predictors of preterm labour. *BJOG* 2005; 112 Suppl 1: 38-47.
94. Ward K. Genetics of preterm delivery. In: Petraglia F, Straus JF, Gabbe SG, eds. *Preterm birth: Mechanisms, Mediators, Prediction and Interventions*. Abingdon: CRC Press; 2007. p. 145-55.
95. Ward K, Argyle V, Meade M, et al. The heritability of preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2005; 106 (6): 1235-9.
96. Tul N, Novak - Antolič Ž. Serum PAPP-A levels at 10-14 weeks of gestation are altered in women after assisted conception. *Prenat Diagn* 2006; 26 (13): 1206-11.
97. Tul N, Pusenjak S, Osredkar J, et al. Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free-betaHCG, PAPP-A and inhibin-A. *Prenat Diagn* 2003; 23 (12): 990-6.
98. Novak - Antolič Ž, Steblovnik L, Fabjan - Vodušek V, et al. Preprečevanje zelo prezgodnjega poroda. In: *Strokovno srečanje Nedonošenček – zdravstveni, psihološki in socialni problem (vidiki obravnave po odpustu iz bolnišnice)*; 2006 Oct 27-28; Ljubljana, Slovenia. Ljubljana: Rokus; 2006.
99. Novak - Antolič Ž. »Storite kaj, da ne bom imel več dela!«. Prošnja sodobnega neonatologa porodničarjem. In: *Prezgodnji porod in nedonošenček. 8. Novakovi dnevi z mednarodno udeležbo*; 2001 May 31st–Jun 2nd; Maribor, Slovenia. Ljubljana: Združenje za perinatalno medicino; 2001.
100. Fabjan - Vodušek V, Novak - Antolič Ž. Can extremely preterm delivery be prevented? In: *The 19th European congress of obstetrics and gynaecology*; 2006 Apr 5-8; Torino, Italy. Torino: Edizioni MAF Servizi; 2006.
101. Verdenik I. Napovedovanje tveganja za prezgodnji porod. In: *Prezgodnji porod in nedonošenček. 8. Novakovi dnevi z mednarodno udeležbo*; 2001 May 31st–Jun 2nd; Maribor, Slovenia. Ljubljana: Združenje za perinatalno medicino; 2001.
102. Novak - Antolič Ž. *Prezgodnji porod*. In: Bregant L, Kornhauser - Cerar L, eds. *Vaš nedonošenček*. Ljubljana: Društvo za pomoč prezgodaj rojenim otrokom; 2005.
103. Cho CK, Shan SJ, Winsor EJ, et al. Proteomics analysis of human amniotic fluid. *Mol Cell Proteomics* 2007; 6 (8): 1406-15.