

Živa Novak<sup>1</sup>, Vesna Fabjan Vodušek<sup>2</sup>, Lili Steblovnik<sup>3</sup>, Vislava Globevnik - Velikonja<sup>4</sup>,  
 Nataša Tul<sup>5</sup>, Stanko Pušenjak<sup>6</sup>, Alenka Sketelj<sup>7</sup>, Vasilij Matko Cerar<sup>8</sup>, Janez Babnik<sup>9</sup>,  
 Ivan Verdenik<sup>10</sup>

## Zelo prezgodnji porod: preprečevanje\*

*Very Preterm Delivery: Prevention*

### IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** porod prezgodnji – preprečevanje in nadzor

Izhodišča: Posledice zelo prezgodnjega poroda (ZPP) so za otroka lahko hude, zato je ZPP prepoznan kot eden glavnih problemov javnega zdravja. Premalo laikov in celo strokovnjakov se zaveda, da obstajajo možnosti preprečevanja ZPP in s tem hudih posledic tako pred nosečnostjo kot tudi med njo. Obstaja veliko vzrokov za prezgodnji porod, zato ni mogoče pričakovati, da bi samo en postopek ali zdravilo učinkovito preprečila prezgodnji porod. Zelo prezgodaj rodijo v večini ženske brez znanih dejavnikov tveganja. Možnosti preprečevanja: Ustrezne presejalne teste za prezgodnji porod moramo uporabiti pri vseh nosečnicah. V skupini žensk z visokim tveganjem nekaterih dejavnikov tveganja ne moremo spremeniti: taka sta na primer stanje po prejšnjem prezgodnjem porodu in stanje po konizaciji. Nekatere dejavnike tveganja lahko odpravimo izven nosečnosti, na primer operativno popravimo razvojne nepravilnosti maternice. Primeri sekundarne preventive so: dajanje progesterona pri nosečnicah, ki so že prezgodaj rodile ali so zanosile po postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo, cerklaža pri kratkem materničnem vratu, zdravljenje okužb nožnice zgodaj v nosečnosti, psihološka in socialna podpora ter podobno. Tudi ko je zelo prezgodnji porod neizbežen, lahko za nekaj dni z učinkovito tokolizo podaljšamo nosečnost in omogočimo dajanje kortikosteroidov

355

<sup>1</sup> Prof. dr. Živa Novak, dr. med., spec. gin. por., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center, Zaloška 11, 1125 Ljubljana.

<sup>2</sup> Vesna Fabjan Vodušek, dr. med., spec. gin. por., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center, Zaloška 11, 1125 Ljubljana.

<sup>3</sup> Mag. Lili Steblovnik, dr. med., spec. gin. por., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center, Zaloška 11, 1125 Ljubljana.

<sup>4</sup> Doc. dr. Vislava Globevnik - Velikonja, univ. dipl. psih., spec. klin. psih., Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center, Zaloška 11, 1125 Ljubljana.

<sup>5</sup> Doc. dr. Nataša Tul, dr. med., spec. gin. por., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center, Zaloška 11, 1125 Ljubljana.

<sup>6</sup> Mag. Stanko Pušenjak, dr. med., spec. gin. por., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center, Zaloška 11, 1125 Ljubljana.

<sup>7</sup> Prim. mag. Alenka Sketelj, dr. med., spec. gin. por., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center, Zaloška 11, 1125 Ljubljana.

<sup>8</sup> Prim. dr. Vasilij Matko Cerar, dr. med., spec. gin. por., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center, Zaloška 11, 1125 Ljubljana.

<sup>9</sup> Asist. dr. Janez Babnik, dr. med., spec. ped., Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center, Zaloška 11, 1125 Ljubljana.

<sup>10</sup> Dr. Ivan Verdenik, Univ. dipl. ing. el., Služba za raziskovanje, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center, Zaloška 11, 1125 Ljubljana.

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

za pospešitev zorenja plodovih pljuč ter premestitev v center z enoto za intenzivno nego in terapijo novorojenčkov (terciarna preventiva), kar zelo izboljša izid za otroka. Zaključki: Nekatere dejavnike tveganja lahko odpravimo ali zmanjšamo in s tem omogočimo podaljšanje nosečnosti, kadar to ne škoduje niti materi niti plodu. Tako lahko zmanjšamo neželene posledice prezgodnjega poroda. Dolžni smo uporabiti spoznanja na tem področju. V prihodnosti bo preprečevanje individualno in specifično.

## ABSTRACT

**KEY WORDS:** delivery, preterm – prevention and control

**Background:** Long term consequences for very preterm newborn may be serious and for this reason very preterm delivery (VPTD) has been recognised as one of the main problems of public health. Laypersons and even professionals are not aware of the fact that there are possibilities for VPTD prevention and because of that long term handicap can also be prevented. There are many causes of preterm delivery and it is not likely that only one kind of management or one drug could prevent preterm delivery. Most women who deliver very preterm have no known risk factors. Possibilities for prevention: Screening tests should be used in all pregnant women. In the group of women with high risk, certain risk factors cannot be changed: previous preterm delivery and conisation, for example. Some risk factors can be eliminated before pregnancy, such as surgical correction of uterine anomalies. Examples of secondary prevention include administration of progesterone in those pregnant women who had previous preterm deliveries or those after artificial reproductive techniques, cerclage when the cervix is short, treatment of vaginal infection early in pregnancy, need for psychological and social support. Even when preterm delivery is unavoidable, pregnancy can be prolonged with efficient tocolysis, so corticosteroids can be applied (tertiary prevention), and the pregnant woman should be transported to a centre with a neonatal intensive care unit, which will significantly improve the outcome for the newborn. **Conclusions:** Some risk factors can be eliminated or diminished, thus prolonging pregnancy when this is not harmful for the mother or the fetus. This also reduces long term consequences of preterm delivery. Existing knowledge regarding preterm delivery prevention must be applied. In the future, prevention of preterm delivery will be individual and specific.

356

## UVOD

V tretjem od prispevkov o prezgodnjem porodu smo obravnavali patogenozo prezgodnjega poroda in s tem v zvezi presejalne teste za napovedovanje tveganja (1–3). Postopki za preprečevanje prezgodnjega poroda so najučinkovitejši, če delujejo vzročno. Kot smo omenili, sta osnovna cilja v zvezi s problematiko prezgodnjega poroda (4):

- najti skupino nosečnic, kjer je tveganje za zelo prezgodnji porod (ZPP), to je porod pred 32. tednom nosečnosti (t. n.), visoko (3) ter
- uporabiti vse znane postopke za podaljšanje nosečnosti in dober izid za otroka, kadar podaljšanje ne škodi materi in/ali plodu.

V tem prispevku obravnavamo drugi cilj, in sicer postopke za zmanjševanje dejavnikov tveganja pred nosečnostjo, zgodaj in pozno v procesu poroda ter postopke za zmanjševanje posledic ZPP, kadar je ta neizbežen.

Preživetje nedonošenčkov je predvsem odvisno od višine nosečnosti. Tyson in sodelavci so prospektivno spremljali kohorto 4446 otrok, rojenih med 22. in 25. t. n. Ugotovili so, da jih je 49 % umrlo, 61 % umrlo ali imelo hudo okvaro oziroma jih je 73 % umrlo in imelo okvaro (5). Preživetje nedonošenčkov, ki ob rojstvu tehtajo od 501 do 700 g, je 30 %. Hudo prizadetih (cerebralna paraliza, mentalna retardacija, gluhost, slepota) je 20%. Pojavnost cerebralne paralize med ekstremno

prezgodaj rojenimi otroki je v primerjavi z donošenimi 100-krat večja (6). Cena hospitalizacije (podatki za ZDA) za nedonošenčka je 28-krat višja kot za donošenega otroka, to je 280.146 \$ proti 9.803 \$ (7). Za prvih 10 let življenja otrok, ki so se rodili ekstremno prezgodaj, to je pred 28. t. n., so izračunali, da je cena oskrbe 443 % v primerjavi z donošenimi novorojenčki (8). Finančni vidik lahko izrazimo v številkah, posledic za otroka in družino pa ni mogoče niti opisati, kaj šele vrednotiti. Zaradi tega je prezgodnji porod prepoznan kot eden glavnih problemov javnega zdravja (7).

Če menimo, da je uspeh vsako nosečnost pripeljati do 37. t. n., velja, da se prezgodnjega poroda ne da preprečiti (9). Glede na to, da je preživetje v razvitih državah za sicer zdrave novorojenčke nad 32. t. n. praktično 100 %, je vsa pozornost usmerjena v ZPP. ZPP je najbrž mogoče preprečiti, zanesljivo pa je to težka naloga, saj je prezgodnji porod bolezen z veliko vzroki, ki se običajno prepletajo (10). Z odpravljanjem nekaterih, kjer je to mogoče, in z zmanjševanjem drugih, bi lahko dosegli podaljšanje nosečnosti – vsak dodatni dan se nedonošenčku zelo pozna. Seveda pa ni bistvo v podaljševanju nosečnosti, ampak v podaljševanju nosečnosti do takrat, ko je plodu v maternici dobro in mati ni ogrožena. Nosečnosti nikakor ne smemo podaljševati, kadar bi plodu ali materi s tem škodili.

Napovedovanje prezgodnjega poroda in preprečevanje zelo prezgodnjega poroda je prospektivna raziskava dejavnikov tveganja za prezgodnji porod s pomočjo Napovednega modela tveganja za prezgodnji porod in dodatnimi preiskavami v nosečnosti (3). Namen je nato uporabiti postopke za odpravljanje ali zmanjševanje dejavnikov tveganja zato, da podaljšamo nosečnost, kadar za to ni kontraindikacij.

## UKREPI ZGODAJ V PROCESU PREZGODNJEGA PORODA

### Osnovno prenatalno varstvo

Nosečnice morajo imeti osnovno prenatalno varstvo. To naj velja za vse skupine nosečnic. Razmeroma velikokrat se zgodi, da pri ženski s hudo boleznijo naredijo vse, da bi zanosila. Ko se to zgodi (namen je dosežen), pa ni deležna osnovnega prenatalnega varstva.

## Zdravljenje žensk s kroničnimi boleznimi

Te bolnice predstavljajo večino v skupini z iatrogenim prezgodnjim porodom. Odstotek iatrogenega prezgodnjega poroda v razvitem svetu raste in to posebej v skupini ZPP. Med razlogi so vedno višja starost porodnic in vedno več bolnih nosečnic. Najpogostejše bolezni so: sladkorna bolezen (11, 12), hipertenzija, druge sistemske bolezni, kot na primer sistemski eritematozni lupus, bolezni ledvic, presajene ledvice, bolezni srca in dihal ter druge. Izjemno pomembno je, da subspecialisti vseh strok zelo pogosto v nosečnosti skupaj obravnavajo bolnico. Tako lahko dosežemo podaljšanje nosečnosti do obdobja, ko je preživetje nedonošenčka brez dolgoročnih posledic realnost, materi pa s podaljševanjem nosečnosti nismo škodili.

### Progesteron

Od velikega števila ukrepov je za progesteron nedvomno dokazano, da učinkovito podaljšuje nosečnost pri ženskah z visokim tveganjem za prezgodnji porod, čeprav perinatalnih smrti ni manj (13). Pri nosečnicah, ki so že prezgodaj rodile, je tedenska injekcija 250 mg 17 $\alpha$ -hidroksiprogesteron kaproata (17-OHPC) značilno znižala pojavnost ZPP za 19,6 % v kontrolni na 11,4 % v zdravljeni skupini (14). Prav tako je dajanje vaginalnih svečk s 100 mg progesterona na dan značilno znižalo pojavnost prezgodnjih porodov pred 34. t. n. z 18,6 % v kontrolni na 2,8 % v zdravljeni skupini (15). Tveganje za prezgodnji porod in druge porodniške zaplete je ne glede na medicinske posege višje po zdravljenju neplodnosti (16) ter po oploditvi z biomedicinsko pomočjo (OBMP) (17). Priporočen odmerek progesterona pa je za zdaj določen izkustveno; presnovne poti še niso definirane niti ni ovrednotena izpostavljenost ploda (18). 17-OHPC metabolizira CYP3A. Ta pa je vpleten tudi v oksidativni presnovi številnih pogosto uporabljenih zdravil, zato je upravičeno pričakovati klinično pomembne interakcije 17-OHPC z zdravili, ki inducirajo ali inhibirajo CYP3A (18).

Nosečnice z neplodnostjo v anamnezi ne glede na medicinske postopke in nosečnice po zdravljenju z OBMP je treba obravnavati kot skupino z visokim tveganjem za prezgodnji

porod. Preventivno dajanje progesterona ženskam, ki so že prezgodaj rodile, od 24. do 34. tedna nosečnosti značilno zniža pojavnost prezgodnjega poroda.

### Cerklaža

V raziskavi (avtorji prispevka so bili tudi raziskovalci v raziskavi), v katero je bilo vključenih 47.123 nosečnic, so v raziskovano in kontrolno skupino naključno razporedili ženske, pri katerih je bila dolžina materničnega vratu (MV) manjša kot 15 mm. V raziskovani skupini, kjer so naredili cerklažo, je bilo 22 % porodov pod 33. t. n., v skupini brez cerklaže pa 26 %. Značilne statistične razlike ni bilo (RR 0,84; 95 % CI 0,54–1,31), kar pa ne pomeni, da ni bilo klinično pomembne učinkovitosti (19). Pri ženskah z visokim tveganjem za prezgodnji porod, to so bile tiste s prejšnjim prezgodnjim porodom ali razpokom plodovih ovojev, poškodbo MV, tiste, ki so bile izpostavljene dietilstilbestrolu ali so imele razvojno napako maternice, ter so pod 27. t. n. imele MV krajši od 25 mm, se je po cerklaži znižala incidenca porodov pod 34. t. n. (20). Cerklaža je sicer lahko tudi vzrok zapletom.

Pri ženskah, ki imajo visoko tveganje in kratek maternični vrat, je cerklaža verjetno indicirana. Za druge indikacije ni podatkov (21).

### Preprečevanje vnetij

V bazi podatkov Cochrane so navedbe, da zdravljenje asimptomatske bakteriurije zniža nevarnost za razvoj v pielonefritis, incidence prezgodnjega poroda pa ne zmanjša (22).

V raziskovani skupini nosečnic z vnetjem dlesni je bila incidenca prezgodnjega poroda značilno nižja kot v kontrolni, kjer so z zdravljenjem začeli po porodu (23, 24).

Hauth in sodelavci (25) so ugotovili, da je v skupini žensk z visokim tveganjem in bakterijsko vaginozo (BV) zdravljenje z metronidazolom in eritromicinom znižalo incidenco prezgodnjega poroda. Kekki in sodelavci (26) so v prospektivni randomizirani dvojno slepi s placebom kontrolirani raziskavi preiskovali 5432 nosečnic. Med 10. in 17. tednom nosečnosti so jim določili morebitno prisotnost BV. Randomizirali so jih v skupino, ki so jo zdravili s klindamicinom lokalno, in v kon-

trolno skupino, ki je dobila placebo. Razlik v prezgodnjem porodu med skupinama ni bilo, pač pa so ženske, kjer se je BV ponovila, 7-krat pogosteje prezgodaj rodile. Hoyme in Saling (27) sta uvedla program samodoločevanja pH v nožnici s testno rokavico: nosečnice, ki so si določile pH 4,7 ali več, so po navodilu obiskale ginekologa. Če je šlo za BV, so bile zdravljene lokalno s klindamicinsko kremo, sicer pa so dobile preparat bakterije *Lactobacillus acidophilus*. Odstotek ZPP med več kot 16.000 nosečnicami je bil v raziskovani skupini značilno nižji, in sicer 0,99 %, v kontrolni pa 1,58 %. Rezultate te raziskave podpirajo tudi ugotovitve Nishijime in sodelavcev (28, 29), ki so predpisovali preparate *Lactobacillus Johnsonii* za peroralno rabo. Ugwumadu in sodelavci (30) so v prospektivno randomizirano s placebom kontrolirano raziskavo vključili 485 nosečnic. Ob odkriti BV so jih zdravili s klindamicinom *per os* in značilno znižali pojavnost prezgodnjega poroda. Kiss s sodelavci (31) je v prospektivno raziskavo vključil 4429 nosečnic, ki so prišle na redni pregled zgodaj v drugem trimesečju. Z barvanjem brisa po Gramu so določili morebitno vaginalno infekcijo. V raziskovani skupini so ginekologi dobili izvid, predpisali zdravila in ponovili bris. V kontrolni skupini zdravniki niso dobili izvida. Postopali so po veljavnih standardih. Nosečnice v kontrolni skupini so značilno pogosteje rodile pred 37. t. n. Prav tako so značilno pogosteje (v 0,8 %) rodile otroke z manj kot 1500 g kot tiste v raziskovani skupini (v 0,2 %). Na kritike, da so ti postopki predragi, so se avtorji odzvali (32) s finančno analizo. Kot izhodišče so vzeli ceno prezgodnjega poroda, kjer novorojenček tehta manj kot 1900 g, vključno z dodatnimi pregledi do 6. leta starosti (60.262 EUR) in to primerjali s ceno presejalnega programa, kamor so všteli tudi izdatke za zdravljenje. Predpostavili so 50 % zmanjšanje prezgodnjega poroda in ugotovili, da bi privarčevali 11.000.000 EUR v enem letu samo na Dunaju in da stroški presejalnega programa skupaj z zdravljenjem pomenijo le 7 % teh stroškov. Dajanje metronidazola, ki je baktericidni antibiotik, pa lahko sprostí endotoksine, sproži cervikovaginalni vnetni odgovor in celo poveča tveganje za prezgodnji porod (33).

Zanimivo je, da izpiranje vagine 6 mesecev pred nosečnostjo zmanjša tveganje za prezgodnji porod za 63 %, izpiranje v nosečnosti pa nasprotno tveganje celo poveča za 64 % (34).

Liu in sodelavci (35) so pri miškah dokazali, da antagonist receptorja TL4, ki ga inducira *Fusobacterium nucleatum*, v 50 % prepreči smrt ploda zaradi vnetja, in upajo na učinkovito preprečevanje prezgodnjih porodov, ki so posledica vnetij, tudi v humani medicini.

Torej je treba čim bolj zgodaj v nosečnosti – vsaj v začetku drugega trimesečja – odkriti in odpraviti abnormalno floro v nožnici, preden se sproži vnetni proces. Poznejše zdravljenje ali zdravljenje z metronidazolom škodi, saj razgradni produkti bakterij sprožajo dodatne kaskade. Zato so lahko tudi rezultati raziskav diametralno nasprotni.

### **Omega-3 maščobne kisline**

Pri ženskah, ki so že prezgodaj rodile, se je incidenca porodov pod 34. t. n. ob uporabi omega-3 maščobnih kislin znižala za 68 % (36).

### **Psihična podpora, socialna podpora, ustrezna prehrana**

*Tender loving care* (TLC), kar bi neposredno prevedli kot nežna ljubeča skrb, je dokazano učinkovit postopek pri ponavljajočem splavu (37). Za skupino žensk z visokim tveganjem za prezgodnji porod so Mamelle in sodelavci (38, 39) dokazali, da psihološka podpora značilno zniža incidenco prezgodnjega poroda. V kontrolirani raziskavi so se naslednji socialno-ekonomski in psihosocialni dejavniki izkazali za dejavnike tveganja za prezgodnji porod: BMI pod 20, prejšnji prezgodnji porod, prejšnji otrok z nizko porodno težo, stanje več kot dve uri dnevno na delovnem mestu, prezgodnja ločitev pravilno ležeče posteljice, vnetja sečil, stres. Zaključek raziskave je bil, da se nekaterih dejavnikov ne da odpraviti, lahko pa poskušamo doseči ITM pred porodom več kot 20 kg/m<sup>2</sup> oziroma manj kot 35 kg/m<sup>2</sup>, spremembo delovnih pogojev in pomoč pri akutnih čustvenih stiskah (40). Prezgodnji porod je pogostejši v najnižji socialni skupini (41), zato bi pričakovali, da psihološka in socialna podpora znižujeta incidenco. S prenatalnimi sestanki so to dejansko doka-

zali (42). Glede na razliko v incidenci prezgodnjega poroda med Evropo in ZDA (7) je Meis ugotovil, da socialnih ukrepov v ZDA praktično ni in je zato incidenca prezgodnjega poroda tam višja. Za Slovenijo velja, da so nosečnice formalno dobro zaščitene. Ponovno je treba veliko pozornosti posvetiti prehrani žensk, ki načrtujejo nosečnost oziroma lahko pričakujemo, da bodo noseče – to so ženske v reproduktivni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Včasih so posebej poudarjali pomembnost prehrane v nosečnosti, ker si veliko nosečnic ni moglo privoščiti ustrezne prehrane. Sedaj je situacija obrnjena, učinek, to je neustrezna prehrana, pa enak. Veliko žensk je namreč večino časa na sumljivih dietah, nekatere celo jemljejo pripravke za hujšanje. Naravni poskus med drugo svetovno vojno na Nizozemskem je pokazal, da ima stradanje posledice še v naslednjih generacijah (43). Verjetno podobno velja za neustrezno prehrano, kamor sodi vegetarijanstvo v nosečnosti.

Dosledno je torej treba izvajati predpise v zvezi z varstvom nosečnic. To so: predporodno varstvo brez plačila, ki naj bo z enostavnim dostopom zagotovljeno za vse, plačan porodniški dopust z zagotovilom delovnega mesta, sprememba za nosečnico neprimerne delovnega mesta v primernega in druge ugodnosti. Ustrezna prehrana je izjemno pomembna, zato ne sme izostati pogovor o prehrani in večkratno preverjanje, če nosečnica priporočila upošteva.

### **Kortikosteroidi pri pozitivnem fibronektinu**

Specifičnost fetalnega fibronektina kot markerja vseh bolezenskih procesov prezgodnjega poroda je visoka (44). Pozitivna napovedna vrednost je več kot 50 %, zato naj bi vse nosečnice, kjer je fetalni fibronektin pozitiven v nosečnosti, višji od 23. t. n., dobile kortikosteroide za pospeševanje zorenja plodovih pljuč (10).

### **UKREPI POZNO V PROCESU PREZGODNJEGA PORODA**

#### **Kortikosteroidi**

Učinkovitost kortikosteroidov za dozorevanje plodovih pljuč je dokazana. Ponavljajoče dajanje povzroči slabšo rast ploda in spremembe

v vedenju. Pri starosti 30 let tistih, ki so *in utero* dobili ponavljajoče doze kortikosteroidov, je spremenjen tudi odgovor po glukoznem tolerančnem testu (45). Ko grozi prezgodnji porod, je ob upoštevanju kontraindikacij treba dati kortikosteroide. Večkratno dajanje večinoma ni upravičeno.

## Tokoliza

Tokolitikov ne smemo uporabljati, če obstaja kontraindikacija za nadaljevanje nosečnosti. Za tokolitike je dokazano, da ne preprečijo prezgodnjega poroda, pač pa lahko za nekaj dni podaljšajo nosečnost (46). Tokolitiki ne delujejo vzročno, ampak preprečijo odgovor miometrija. Kot tokolitike uporabljamo različna zdravila (47, 48), čeprav so samo mimitiki  $\beta$  in atosiban registrirani za to indikacijo; vsa druga se uporabljajo, ne da bi bila za to registrirana (*»off-label«*). Uporabljena zdravila imajo poleg vpliva na miometrij veliko fizioloških učinkov na druga tkiva in organe, nefiziološke učinke na miometrij ali druga tkiva ter bolezenske učinke (49, 50). Magnezijev sulfat v ZDA že desetletja uporabljajo kot zdravilo za preprečevanje eklampsije, od šestdesetih let prejšnjega stoletja pa kot tokolitik. Uporaba se je začela na podlagi laboratorijskih podatkov in prva poročila so obravnavala samo učinke pri materi. Šele več kot dvajset let pozneje so bili dostopni rezultati prve randomizirane kontrolirane raziskave. V bazi podatkov Cochrane je podatek, da magnezijev sulfat ni uspešen kot tokolitik (51) in da je perinatalna umrljivost ob uporabi višja (52). Ker pa veliko porodničarjev tega ne ve, ga v ZDA še vedno uporabljajo kot tokolitik (53). Zaradi rezultatov retrospektivne raziskave (54) je bila postavljena hipoteza, da magnezijev sulfat znižuje incidenco cerebralne paralize. Ob upoštevanju rezultatov raziskav sta Mitten-dorf in Pryde (53) izračunala, da zaradi uporabe magnezijevega sulfata kot tokolitika v ZDA vsako leto umre dodatnih 1900 nedonošenčkov; morebiti pa zaradi uporabe magnezijevega sulfata 400 nedonošenčkov nima cerebralne paralize. Mogoče se bo v prihodnosti izkazalo, da dodajanje magnezijevega sulfata v nizkih dozah tokolitikom zniža prevalenco cerebralne paralize (48, 53, 55). Mimitiki  $\beta$  tudi pri najnižjem odmerku, ki ustavi popadke, povišajo frekvenco utripa. Povzro-

čajo lahko inotropni učinek, vazodilatacijo, bronhodilatacijo, glikogenolizo, glukoneogenezo in dilatacijo uretra. Vazodilatacijo povzročajo tudi zaviralci kalcijevih kanalčkov, poleg tega zavirajo električno prevodnost v srcu. Nesteroidni antirevmatiki povzročajo prezgodnje zapiranje Botallovega voda in zmanjšan pretok skozi ledvice. Do pljučnega edema pride ob uporabi mimitikov  $\beta$ , magnezijevega sulfata in zaviralcev kalcijevih kanalčkov; ob uporabi le-teh pride lahko tudi do ishemije miokarda. Atosiban, zaviralec oksitocinskih receptorjev, ima manj neželenih učinkov (56). Dušikov oksid (NO) je endogeni produkt miometrija in posteljice. Eksogeni donorji NO sicer pomirijo miometrij, vendar za tokolizo niso primerni, ker obenem pospešujejo zorenje materničnega vratu (57).

Kjer ni kontraindikacij za nadaljevanje nosečnosti, je ob popadkih treba dajati atosiban, da kortikosteroidi dosežejo največji učinek, in nosečnico premestiti v center tretjega nivoja.

## Preprečevanje in zgodnje odkrivanje prirojenih napak ploda

Primarna preventiva prirojenih napak in zgodnje odkrivanje z življenjem nezdržljivih napak ali nekaterih kromosomopatij lahko zniža incidenco prezgodnjih porodov (58). Uporabiti je treba vse možne postopke, da bodo ženske od zanositve do 8. t. n. jemale 400  $\mu\text{g}$  folne kisline, bolnice z nekaterimi kroničnimi boleznimi, ki vplivajo na presnovo folatov, pa 4000  $\mu\text{g}$  (4 mg). Prizadevati si je treba za zgodnejše odkrivanje prirojenih napak ploda. Nosečnosti, kjer ima plod prirojeno napako, moramo obravnavati kot take z večjim tveganjem za prezgodnji porod.

## Raziskava: napovedovanje prezgodnjega poroda in preprečevanje zelo prezgodnjega poroda v okviru raziskovalnega programa P3-0124

Raziskavo je odobrila Komisija za medicinsko etiko RS (št. 90/11/05). Financirata jo Agencija za raziskovanje Republike Slovenije in Ministrstvo za zdravje.

Nosečnice motiviramo za sodelovanje v raziskavi pri prvem rednem pregledu v nosečnosti z ustreznimi informacijami in informativno zloženko. Od 11. do 16. t. n. nosečnice izpolnijo pisno privolitev o sodelovanju v raziskavi, vprašalnik dobrega počutja in tesnobe ter vprašalnik o socialni kakovosti življenja ter izpolnijo napovedni model za prezgodnji porod. Pri vsoti do največ 5 točk pri vprašalniku dobrega počutja ali nad 34 točk pri vprašalniku tesnobe in pri vsoti do največ 12 pri vprašalniku o socialni kakovosti življenja nosečnicam ponudimo pogovor in morebitno nadaljnjo obravnavo pri klinični psihologinji in/ali socialni delavki. Odvzeti so tudi brisi zadnje stene nožnice na BV (uporabljamo Nugentove in Amslove kriterije) in na patogene bakterije (predvsem na *S. aureus*, SGB, enterokoke, *E. coli*, glive kvasovke in *Gardnerella vaginalis*). Če ima nosečnica klinične težave (bolezenski izcedek iz nožnice, srbenje) v času ob odvzemu brisa in je ta pozitiven, naredimo tudi antibiogram. Narejen je protokol ukrepanja, ki je sestavljen na osnovi veljavnih navodil, o katerem obvestimo tudi izbrane ginekologe.

V 22. do 24. t. n. sledi ultrazvočno merjenje dolžine MV. Če je maternični vrat krajši kot 25 mm, opravimo še elektrohistografijo (EHG). Za MV, krajši kot 25 mm, je prav tako predpisan protokol ukrepanja. Če je MV krajši kot 5 mm, priporočamo takojšnjo hospitalizacijo.

## RAZPRAVA

Kot smo poudarili v prejšnjem prispevku (3), je v Sloveniji odstotek ekstremno prezgodnjega poroda dvakrat in več višji, kot je zaslediti v literaturi. Eden od razlogov je lahko ta, da je v Sloveniji beleženje zelo dobro in so zajeti vsi nad 22. t. n. rojeni otroci. Ponekod na primer beležijo le živorojene; drugod za mejo jemljejo 24. t. n. V okviru projekta EUROPERISTAT (59) zbiramo perinatalne podatke za 26 držav v Evropi. Poročilo drugega dela raziskave je izšlo 11. 12. 2008. Pri poglobljenem iskanju vzrokov za velike razlike med državami se velikokrat izkaže, da uporabljajo različne definicije. Poleg tega imajo države z na videz slabimi rezultati zelo redkih dogodkov (na primer visoka maternalna

umrljivost) zelo natančno beleženje in/ali povezavo z drugimi bazami podatkov, tako da zanesljivo zabeležijo vse redke dogodke.

Edino v Franciji so v sedemdesetih in osemdesetih letih prejšnjega stoletja uspeli začasno znižati incidenco prezgodnjega poroda (60). Za vse nosečnice so uredili enako dostopnost do prenatalnega varstva že zgodaj v nosečnosti in to brez plačila, ponudili so veliko informacij glede načina življenja, dejavnikov tveganja, znakov prezgodnjega poroda ter možnosti bolniškega in porodniškega dopusta. Leta 1972 je bilo porodov pod 34. t. n. 2,4%, leta 1988 pa le 0,9%. Do znižanja je prišlo v glavnem v skupini nosečnic brez dejavnikov tveganja. Od leta 1988, ko je bilo v Franciji 4,9% porodov pod 37. t. n., incidenca prezgodnjih porodov spet raste, tako da je bilo leta 1998 6,27% porodov pred 37. t. n., predvsem na račun iatrogenih prezgodnjih porodov in porodov pri priseljenkah.

V ZDA so incidenco prezgodnjih porodov želeli znižati na enak način, pa niso uspeli. Meis meni, da zaradi majhne podpore medijev in nikakršne vladne politike glede bolniškega dopusta za nosečnice (7). Pri nosečnostih nad 34. t. n. so v ospredju predvsem razlike v rasah in socialno-ekonomskem stanju, kar se jasno kaže v ZDA.

V nižji nosečnosti, ki se lahko konča z ZPP ali celo z EPP, pa je treba iskati dodatne dejavnike tveganja. Preživetje nedonošenčkov v zelo nizki in ekstremno nizki gestacijski starosti se je sicer zaradi tehnološkega napredka in znanja zvišalo, problem pa so dolgoročne posledice, kot je cerebralna paraliza (6). Edini znan ukrep, ki zniža tveganje za cerebralno paralizo, je dajanje kortikosteroidov nosečnici (6).

V obsežni prospektivni raziskavi so ugotovili, da je boljši izid za rojene med 22. in 25. t. n. pričakovati, če je mati dobila kortikosteroide pred porodom, če gre za deklco, če je otrok enojček in čim višjo porodno težo ima (5).

Dokazano (nivo dokaza Ib) podaljša nosečnost progesteron (13).

Kot mi tudi Menon meni, da gre pri prezgodnjem porodu za kompleksen fenotip in ni pričakovati, da bi ga lahko preprečili s splošnimi ukrepi; pristop naj bo torej individualiziran (61).

Področje primarne preventive je s psihološkega stališča sicer izjemno zanimivo. Že od leta 1991 je znano, da jemanje folne kisline (pravilno sicer folijska, vendar se je izraz folna že udomačil, tako da uporabljamo vsem znan izraz) od zanositve do 8. t. n. prepreči več kot 70% napak nevralne cevi. Navodilo je, naj ženske jemljejo vsak dan 400 µg folne kisline vedno, kadar ne uporabljajo zanesljive kontracepcije. Ženske s kroničnimi boleznimi (metabolni sindrom, epilepsija in druge) naj jemljejo 4000 µg folne kisline. Folno kislino naj jemljejo tudi ženske, ki mislijo, da ob morebitni nosečnosti ne bi donosile, saj je znano, da se jih potem, ko so noseče, veliko premisli. Žal pa v Evropi in v Sloveniji jemlje folno kislino le manjšina nosečnic (62)! Nejejanje folne kisline je eden največjih porazov javnega zdravja. Najbrž je jemanje folne kisline za učinkovito preprečevanje napak nevralne cevi preveč enostaven in preveč poceni ukrep, da bi ga izvajali!

S pomočjo genomike, proteomike, drugih testov ter farmakogenomike bo v prihodnosti napovedovanje in preprečevanje specifično (63), do takrat pa smo dolžni ugotavljati dejavnike tveganja za prezgodnji porod. Nekatere od teh dejavnikov lahko omilimo ali odstranimo in s tem omogočimo doseči višjo gestacijsko starost tam, kjer ni kontraindikacij za nadaljevanje nosečnosti.

## ZAKLJUČKI

Predlagamo naslednjo delitev dejavnikov tveganja za prezgodnji porod.

Dejavniki, ki jih ne moremo spremeniti:

- podatki iz anamneze pred nosečnostjo (primer: prejšnji prezgodnji porod),
- patološki znaki v nosečnosti (primer: krvavitev),
- patološki rezultati označevalnih testov (primer: pozitiven fetalni fibronektin).

Dejavniki tveganja, na katere lahko vsaj delno vplivamo (v oklepaju je naveden možen postopek):

a) izven nosečnosti:

- neznanje na tem področju (izobraževanje),
- BMI pod 20 kg/m<sup>2</sup> ali nad 35 kg/m<sup>2</sup> (zvišanje ali znižanje telesne teže),

- neustrezen način življenja (spremeniti),
  - kajenje (opustiti),
  - razvojne nepravilnosti maternice (operativna poprava),
  - nenačrtovanje nosečnosti (načrtovati);
- b) zgodaj v procesu poroda:
- prisotnosti BV in/ali patogenih bakterij (zdravljenje),
  - psihični stres (psihična podpora),
  - socialno-ekonomski problemi (socialna podpora),
  - kratek MV (cerklaža, progesteron, hospitalizacija),
  - materine bolezni (specifično zdravljenje);
- c) pozno v procesu poroda, ko so prisotni že klinični znaki in je prezgodnji porod neizbežen:
- nezrelost plodovih pljuč (dozorevanje s kortikosteroidi),
  - okužbe/vnetja (preprečevanje/zdravljenje z antibiotiki),
  - popadki (ustavljanje za nekaj dni s tokolizo),
  - porodnišnica brez intenzivne terapije nedonošenčkov (transport *in utero*).

Vsekakor bo v prihodnje vse več dejavnikov prešlo v skupino, kjer bodo ukrepi vzročni ali bo mogoča celo primarna preventiva. Tak ukrep je sedaj operativna korekcija razvojnih nepravilnosti maternice (64).

## SKLEPI

Preventivno dajanje progesterona ženskam, ki so že prezgodaj rodile ali zanosile s postopki OBMP, od 24. do 34. tedna nosečnosti je učinkovito.

Pri ženskah, ki imajo visoko tveganje in kratek maternični vrat, je cerklaža indicirana. Za druge indikacije ni zanesljivih podatkov.

Čim bolj zgodaj v nosečnosti – vsaj v začetku drugega trimesečja – je treba odkriti in zdraviti abnormarno floro v nožnici, da ne pride do vnetja in poškodbe tkiva; poznejše zdravljenje ali zdravljenje z metronidazolom škodi.

Dosledno izvajanje predpisov v zvezi z varstvom nosečnic: predporodno varstvo brez plačila naj bo zagotovljeno za vse, plačan bolniški dopust z zagotovitvijo delovnega



mesta, sprememba za nosečnico neprimerne- ga delovnega mesta za primerne in drugo.

Nosečnice z visokim tveganjem, kjer je fetalni fibronektin v nosečnosti, višji kot 23 t. n., pozitiven, naj dobijo kortikosteroide za dozo- revanje plodovih pljuč.

Ko grozi prezgodnji porod, je ob upošte- vanju kontraindikacij treba dajati kortikoste- roide. Večkratno dajanje v večini primerov ni upravičeno.

Kjer ni kontraindikacij za nadaljevanje nosečnosti, je ob popadkih treba dajati ato- siban toliko časa, da kortikosteroidi dosežejo največji učinek, in nosečnico premestiti v cen- ter tretjega nivoja.

Uporabiti je treba vse možne mehanizme, da bodo ženske od zanositve do 8. t. n. jema- le 400 µg folne kisline, epileptičarke in diabe-

tičarke ter druge ženske s kroničnimi boleznimi pa 4000 µg (4 mg). Prizadevati si mora- mo za zgodnejše odkrivanje prirojjenih napak ploda. Nosečnosti, kjer ima plod prirojeno napako, obravnavamo kot take z večjim tve- ganjem za prezgodnji porod.

Nosečnost po neplodnosti ne glede na medicinske postopke in nosečnice po zdravlje- nju z OBMP je treba obravnavati kot skupino z visokim tveganjem za prezgodnji porod ter ustrezno ukrepati.

## ZAHVALA

Zahvaljujemo se vsem sodelavcem RP P3-0124 in kolegom, ki motivirajo nosečnice za sode- lovanje v raziskavi. Posebna zahvala Martini Pečlin in Klementi Habjan.

## LITERATURA

1. Avanzo - Velkavrh M, Assejev V, Novak - Antolič Ž. Vnetja v obporodnem obdobju: 1. pogostnost prisotnosti *Chlamy- diae trachomatis* in streptokoka skupine B pri porodnicah in njihovih novorojenčkih. Zdrav Vestn 1998; 67 (9): 515-8.
2. 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: 131-4.
3. Novak Ž, Fabjan - Vodušek V, Steblonik L, et al. Zelo prezgodnji porod: presejalni testi za napovedovanje tveganja. 2008; poslano v tisk.
4. Novak - Antolič Ž. Predicting preterm delivery and lowering very preterm delivery rate. J Perinat Med 2001; 29 (6): 469-75.
5. Tyson JE, Parikh NA, Langer J, et al. Intensive care for extreme prematurity-moving beyond gestational age. N Engl J Med 2008; 358 (16): 1672-81.
6. O'Shea M. Cerebral palsy. Semin Perinatol 2008; 32: 35-41.
7. Meis P. Prevention of preterm birth. In: Queenan JT, Spong CY, Lockwood CJ, eds. Management of High-Risk Pregnancy. 5th ed. Malden: Blackwell; 2007. p. 326-32.
8. Petrou S. The economic consequences of preterm birth during the first 10 years of life. BJOG 2005; 112 (Suppl 1): 10-5.
9. Goldenberg RL, Rouse DJ. Prevention of premature birth. N Engl J Med 1998; 339 (5): 313-20.
10. Lockwood C. Pathogenesis and prediction of preterm delivery. In: Queenan JT, Spong CY, Lockwood CJ, eds. Management of High-Risk Pregnancy. 5th ed. Malden: Blackwell; 2007.
11. Sketelj A, Guzej Z, Tomažič M, et al. Effectiveness of screening for gestational diabetes mellitus and effectiveness of centralized supervision of pregnant women with type 1 diabetes mellitus in Slovenia. In: Novak Antolič Ž, ed. Učinkovitost predporodnega varstva v Sloveniji. Zbornik prispevkov 7. Novakovi dnevi; 2000 jun 1-3; Moravske Toplice. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Združenje za perinatalno medicino, 2000; 48-56.
12. Sketelj A, Verdenik I. Sladkorna bolezen in nosečnost v Sloveniji - najpomembnejši problemi. In: Zbornik 2. kongresa ginekologov in porodničarjev Slovenije z mednarodno udeležbo. 19.-22. 11. 2000; Portorož. Ljubljana: Združenje ginekologov in porodničarjev; 2000.
13. Dodd JM, Flenady VJ, Cincotta R, et al. Progesterone for the prevention of preterm birth: a systematic review. Obstet Gynecol 2008; 112 (1): 127-34.
14. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. N Engl J Med 2003; 348 (24): 2379-85.
15. da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, et al. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double blind study. Am J Obstet Gynecol 2003; 188 (2): 419-24.

16. Henriksen TB, Baird DD, Olsen J, et al. Time to pregnancy and preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1997; 89 (4): 594-9.
17. Schieve LA, Meikle SF, Ferre C, et al. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. *N Engl J Med* 2002; 346 (10): 731-7.
18. Sharma S, Ou J, Strom S, et al. Identification of enzymes involved in the metabolism of 17alpha-hydroxyprogesterone caproate: An effective agent for prevention of preterm birth. *Drug Metab Dispos* 2008; 36 (9): 1896-902.
19. Alfirevic Z. Cerclage: we all know how to do it but can't agree when to do it. *Obstet Gynecol* 2006; 107 (2 Pt 1): 221-6.
20. Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P, et al. Final results of the cervical incompetence prevention randomized cerclage trial (CIPRACT): therapeutic cerclage with bed rest versus bed rest alone. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185 (5): 1106-12.
21. Drakeley AJ, Roberts D, Alfirevic Z. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery: meta-analysis of randomized trials. *Obstet Gynecol* 2003; 102 (3): 621-7.
22. Smaill F, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database System Rev* 2007; 18 (2): CD000490. DOI: 10.1002/14651858.CD000490.pub2.
23. López NJ, Da Silva I, Ipinza J, et al. Periodontal therapy reduces the rate of preterm low birth weight in women with pregnancy-associated gingivitis. *J Periodontol* 2005; 76 (11 Suppl): 2144-53.
24. Jeffcoat MK, Hauth JC, Geurs NC, et al. Periodontal disease and preterm birth: results of a pilot intervention study. *J Periodontol* 2003; 74 (8): 1214-8.
25. Hauth JC, Goldenberg RL, Andrews WW, et al. Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 1995; 333 (26): 1732-6.
26. 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 (5 Pt 1): 643-8.
27. Hoyne 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.
28. 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.
29. 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.
30. Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, et al. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361 (9362): 983-8.
31. 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 (7462): 371-5.
32. 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.
33. Morency A, Bujold E. The effect of second-trimester antibiotic therapy on the rate of preterm birth. *J Obstet Gynaecol Canad* 2007; 29 (1): 34-44.
34. Misra DP, Trabert B. Vaginal douching cuts and risk of preterm birth among African American women. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196 (2): 140.e1-8.
35. Liu H, Redline RW, Han YW. *Fusobacterium nucleatum* induces fetal death in mice via stimulation of TLR4-mediated placental inflammatory response. *J Immunol* 2007; 197 (4): 2501-8.
36. Olsen SF, Secher NJ, Tabor A, et al. Randomized clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107 (3): 382-95.
37. Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, et al. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2006; 21 (9): 2216-22.
38. Mamelle N, Segueilla M, Munoz F, et al. Prevention de la prematurite par une prise en charge psychotherapeutique. *Contracept Fertil Sex* 1998; 26 (11): 775-80.
39. Mamelle N, Segueilla M, Munoz F, et al. Prevention of preterm birth in patients with symptoms of preterm labor-the benefits of psychologic support. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177 (4): 947-52.
40. Moutquin J. Socio-economic and psychosocial factors in the management and prevention of preterm labour. *BJOG* 2003; 110 (Suppl 20): 56-60.
41. Patel R, Steer P, Doyle P, Little M, Elliot P. Does gestation vary by ethnic group? A London-base study of over 122,000 pregnancies with spontaneous onset of labour. *Int J Epidemiol* 2004; 33: 107-13.
42. Ickovics JR, Kershaw TS, Westdahl C, et al. Group prenatal care and perinatal outcomes. A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007; 110 (2 Pt 1): 330-9.

43. Gluckman P, Hansonn M. The Fetal Matrix: Evolution, Development and Disease. Cambridge: Cambridge University Press; 2005.
44. Yeast JD, Lu G. Biochemical markers for the prediction of preterm labor. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2005; 32 (3): 369-81.
45. Newnham J, Moss T. Antenatal corticosteroid treatment. In: Petraglia F, Strauss JF, Gabbe SG, Weiss G, eds. *Preterm Birth*. Abingdon: Informa; 2007. p. 181-91.
46. Creasy RK. Preventing preterm birth. *N Engl J Med* 1991; 325 (10): 727-8.
47. Franič D, Novak - Antolič Ž, Jurjec D, et al. Magnesium sulfate as tocolytic agent. *Zdrav Vestn* 1995; 64 (1): 3-7.
48. Bregant L, Novak - Antolič Ž, Verdenik I. Tokoliza z betamimetiki in možganske krvavitve pri nedonošenčkih. *Zdrav Vestn* 1996; 65 (1): 13-6.
49. Caritis S. Adverse effects of tocolytic therapy. *BJOG* 2005; 112 (Suppl 1): 74-8.
50. Norwitz ER, Robinson JN, Challis JR. The control of labor. *N Engl J Med* 1999; 341 (9): 660-6.
51. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2002 (4): CD001060.
52. Mittendorf R, Covert R, Boman J, et al. Is tocolytic magnesium sulphate associated with increased total paediatric mortality? *Lancet* 1997; 350 (9090): 1517-8.
53. Mittendorf R, Pryde PG. A review of the role for magnesium sulphate in preterm labour. *BJOG* 2005; 112 (Suppl 1): 84-8.
54. Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics* 1995; 95 (2): 263-9.
55. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, et al. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 (3): CD004661.
56. Husslein P, Cabero Roura L, Dudenhausen JW, et al. Atosiban versus usual care for the management of preterm labor. *J Perinat Med* 2007; 35 (4): 305-13.
57. Norman J, Osman I. Nitric oxide. In: Petraglia F, Strauss JF, Gabbe SG, Weiss G, eds. *Preterm Birth*. Abingdon: Informa; 2007. p. 94-102.
58. Dolan SM, Gross SJ, Merkatz IR, et al. The contribution of birth defects to preterm birth and low birth weight. *Obstet Gynecol* 2007; 110 (2 Pt 1): 318-24.
59. European Perinatal Health Report. Dosegljivo na: <http://www.europeristat.com/publications/european-perinatal-health-report-report.shtml>
60. Papiernik E, Goffinet F. Prevention of preterm births, the French experience. *Clin Obstet Gynecol* 2004; 47 (4): 755-67.
61. 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.
62. Završnik S, Novak - Antolič Ž. Dodajanje folne kisline preprečuje napake v zapiranju nevalne cevi. Stanje v Sloveniji. In: *Prezgodnji porod in nedonošenček. 2. Novakovi dnevi z mednarodno udeležbo; 2001 maj 31-jun 2; Maribor: Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Združenje za perinatalno medicino; 2001. p. 177-84.*
63. Esplin MS, Varner MW. Genetic factors in preterm birth - the future. *BJOG* 2005; 112 (Suppl 1): 97-102.
64. Ribič - Pucelj M. Razvojne nepravilnosti maternice kot vzrok za prezgodnji porod in intrauterini zastoj rasti ploda. Doktorska disertacija. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 1996.

Prispelo 1.9.2008