

Alenka Pirih<sup>1</sup>, Ana Pajtler<sup>2</sup>

## Dajanje kortikosteroidov ženskam v nosečnostih, ki se končajo s prezgodnjim porodom<sup>3</sup>

*Administration of Corticosteroids to Women During Pregnancy that Ends in Preterm Parturition<sup>3</sup>*

### IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** porod prezgodnji, kortikosteroidi, inzulin – podobni rastni – dejavnik vezalna beljakovina – 1

Prezgodnji porod z rojstvom nedonošenčka je povezan z neonatalno umrljivostjo, neonatalno obolevnostjo z dolgotrajnimi zdravstvenimi posledicami in motnjami v nevrološkem razvoju. Dokazano je, da s pravočasnim dajanjem kortikosteroidov vsaj 24 ur pred prezgodnjim porodom zmanjšamo pojav zapletov. V nalogi smo želeli ugotoviti, zakaj je samo 38,6 % prezgodaj rojenih otrok z gestacijsko starostjo od 28.<sup>0/7</sup> (28 tednov in 0 dni) do 32.<sup>6/7</sup> tedna v Porodnišnici Ljubljana v letu 2000 dobilo kortikosteroide. Oceniti smo želeli standardne vrednosti (občutljivost, specifičnost, pozitivno in negativno napovedno vrednost) testa za določanje fosforilirane oblike vezavnega proteina za inzulinu podoben rastni dejavnik tipa 1 (pIGFBP-1) iz cervikalnega izločka v napovedi prezgodnjega poroda. Prav tako smo želeli povečati njegovo uporabo ter priporočiti ukrepe za povečano dajanje kortikosteroidov nosečnicam z visokim tveganjem za prezgodnji porod. Pričakovali smo, da je več kot 38,6 % nosečnic, ki so rodile prezgodaj (od 28.<sup>0/7</sup> do 32.<sup>6/7</sup> tedna gestacijske starosti), dobilo kortikosteroide, vendar to ni bilo zabeleženo v porodnem zapisniku. Želeli smo določiti orientacijske standardne vrednosti testa za določanje pIGFBP-1 za porod v dveh tednih po testu. V retrospektivnem delu naloge smo pregledali popise porodnic, ki so rodile prezgodaj (od 22.<sup>0/7</sup> do 33.<sup>6/7</sup> tedna gestacijske starosti) v letu 2000 v Porodnišnici Ljubljana. V popisih bivanja v bolnišnici smo pregledali, koliko jih je dobilo kortikosteroide, ali so jih dobile v več kot 24 urah pred porodom in ali je bilo to pravilno zabeleženo v porodnem zapisniku. V prospektivnem delu smo nosečnicam, ki so bile sprejete v bolnišnico in/ali ambulantno pregledane na Kliničnem oddelku za perinatologijo Ginekološke klinike Kliničnega centra v Ljubljani v obdobju med 12. 3. 2002 in 13. 2. 2003, določili pIGFBP-1. Zajete so bile nosečnice od 22.<sup>0/7</sup> do 34.<sup>0/7</sup> tedna gestacijske starosti. Širinjast dni po testu smo ocenjevali njegove standardne vrednosti. Odstotek nosečnic, ki so dobile kortikosteroide v Porodnišnici Ljubljana leta 2000, je bil še enkrat večji kot kažejo uradni podatki. Pri prezgodnjem porodu od 22.<sup>0/7</sup> do 33.<sup>6/7</sup> tedna gestacijske starosti je dobilo kortikosteroide 80 % nosečnic in 84,5 % nosečnic, ki so rodile od 28.<sup>0/7</sup> do 32.<sup>0/7</sup> tedna gestacijske starosti. Za ugotavljanje skupine nosečnic z visokim tveganjem za prezgodnji porod lahko poleg napovednih dejavnikov iz anamneze ter kliničnega pregleda uporabljamo tudi pIGFBP-1. V naši raziskavi na majhnem številu preiskovank so bile standardne vrednosti testa: občutljivost 100 %, specifičnost 59 %, pozitivna napovedna vrednost 15 % in negativna napovedna vrednost 100 %. Namesto diagnoze grozeč prezgodnji porod predlagamo natančno opredelitev dejavnikov tveganja za prezgodnji porod ob prvem pregledu v nosečnosti in sproti pozneje v nosečnosti, uporabo pIGFBP-1 zaradi visoke negativne napovedne vrednosti ter dajanje kortikosteroidov, kadar je tveganje za prezgodnji porod visoko.

<sup>1</sup> Alenka Pirih, dr. med., SPS Ginekološka Klinika, Klinični center, Šljajmerjeva 3, 1000 Ljubljana.

<sup>2</sup> Ana Pajtler, dr. med., SPS Ginekološka Klinika, Klinični center, Šljajmerjeva 3, 1000 Ljubljana.

<sup>3</sup> Objavljeno delo je bilo nagrajeno s fakultetnim Prešernovim priznanjem študentom za leto 2003.

**ABSTRACT****KEY WORDS:** labor premature, adrenal cortex hormones, insulin – like growth – factor binding protein – 1

Preterm delivery is associated with neonatal mortality, severe neonatal morbidity with long-term consequences, and disturbances in neurologic development. However, when prevention of preterm delivery is impossible, preventative administration of corticosteroids at least 24 hours prior to preterm delivery has been proved to reduce neonatal mortality and morbidity. Our aim was to find out why only 38.6% of children born between 28.<sup>0/7</sup> and 32.<sup>6/7</sup> weeks of gestation at the Ljubljana Maternity Hospital during the year 2000 received antenatal corticosteroids. An attempt was made to evaluate the standard values (sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values) of the test that detects the phosphorylated form of insulin growth factor binding protein type 1 (phIGFBP-1) in the cervical fluid for prediction of preterm delivery, and to increase its usage. Our aim was also to draw up recommendations on how to increase the number of pregnant women with a high risk of preterm delivery that are given corticosteroids. It was expected that over 38.6% of pregnant women who delivered their babies between 28.<sup>0/7</sup> and 32.<sup>6/7</sup> weeks of gestation would have been treated with corticosteroids. However, this was not indicated in the delivery protocol. The desire was to evaluate standard values of the test for detecting phIGFBP-1. It is expected that our recommendations will increase the number of pregnant women at high risk of preterm delivery to be treated with corticosteroids. In the retrospective part, perinatal data were analyzed on women who delivered between 22.<sup>0/7</sup> and 33.<sup>6/7</sup> week of gestation in the year 2000 at the Ljubljana Maternity Hospital. It was analyzed how many were given corticosteroids, whether they received them at least 24 hours prior to delivery and whether this was marked in delivery protocol. In the prospective part of the research, phIGFBP-1 was determined in the cervical fluid of 48 women pregnant between 22.<sup>0/7</sup> and 34.<sup>0/7</sup> week of gestation who were either examined or hospitalized at the Department of Perinatology, Division of Obstetrics and Gynecology of the Ljubljana University Medical Centre during the period between 12 March 2002 and 13 February 2003. Two weeks after the test, its standard values were evaluated. The percentage of pregnant women who were given corticosteroids at the Ljubljana Maternity Hospital in the year 2000 was twice as high as data from the NPIS. 80% of women who delivered preterm between 22.<sup>0/7</sup> and 33.<sup>6/7</sup>, and 84.5% of those who delivered between 28.<sup>0/7</sup> and 32.<sup>0/7</sup> week of gestation were treated with corticosteroids. Along with other risk factors, determination of phIGFBP-1 is useful in the prediction of preterm delivery. According to our research performed on a low number of patients, its sensitivity is 100%, specificity 59%, positive predictive values 15% and negative predictive values 100%. It is suggested that an objective determination of the risk factors for preterm delivery should be performed at the first examination of a pregnant woman and later, throughout the entire pregnancy instead of the diagnosis of threatened preterm delivery, using phIGFBP-1 for high negative predictive values and administering corticosteroids when there is a high risk of preterm delivery.

**UVOD**

Definicija prezgodnjega poroda, iatrogenega prezgodnjega poroda in grozečega poroda in grozečega prezgodnjega poroda.

Prezgodnji porod (PP) je po mednarodni razvrstitvi bolezni (1) samodejni začetek poroda pred dopolnjenim 37. tednom nosečnosti.

Grozeč prezgodnji porod (GPP) imenujemo porod, ki se prične z enim popadkom

ali več v 10 minutah in pripelje do izginotja nožničnega dela maternice (lat. *portio vaginalis uteri*), odprtja notranjega in zunanjega materničnega ustja (NMU, ZMU), ni pa nujno, da se tudi konča pred dopolnjenim 37. tednom nosečnosti (2).

Več kot polovica nosečnic z diagnozo GPP rodi po 37. tednu nosečnosti. Ena desetina nosečnic brez diagnoze GPP rodi prezgodaj (3). Kortikosteroidi (KS), dani nosečnici

vsaj 24 ur pred rojstvom otroka, značilno znižajo neonatalno umrljivost (4–6). Ko je diagnoza PP zanesljiva, se je porod že pričel in je večinoma prepozno za dosego popolnega učinka KS.

Iatrogeni PP je medicinsko sprožen porod pred dopolnjenim 37. tednom nosečnosti zaradi bodisi materinih ali plodovih indikacij. Nosečnost prekinemo, da bi tako odstranili vzrok bolezni pri materi, zmanjšali poslabšanje predhodne bolezni matere, ki se je poslabšala zaradi nosečnosti, ali rešili plod, če se mu v maternici slabo godi. Pogosto pa so indikacija za prekinitev nosečnosti z življenjem nezdružljive razvojne nepravilnosti pri plodu, odkrite po 22. tednu nosečnosti (7).

### Epidemiologija

V Sloveniji je bilo v obdobju od 1987 do 1998 5,35–6,21 % PP (8). Zgodnja neonatalna umrljivost je s 5,4 ‰ v letu 1987 (za novorojenčke, težje od 500 g in starejše od 22 tednov) padla na 3,3 ‰ v letu 2000 (9). V tem obdobju se je glede na prejšnja leta znižala pojavnost spontano začete PP, medtem ko je narasla pojavnost iatrogenega PP. Tako se značilno celokupna pojavnost PP ni spremenila (8). Podoben odstotek PP se pojavlja v večini razvitih držav in znaša med 5 in 9 % (3). Polek od odstotek iatrogenega PP že 20–30 % vseh PP (7, 10).

Odstotek porodov pred 32. tednom je povsod okrog 1 %.

### Perinatalna umrljivost in obolevnost

Trije glavni vzroki perinatalne umrljivosti in obolevnosti so: nizka porodna teža, prirojene nepravilnosti in obporodna asfiksija (11). Ta stanja so v več kot 50 % perinatalne umrljivosti posledica nedonošenosti (12). PP predstavlja eno največjih groženj razvijajočemu se plodu. Odgovoren je za 75 % vseh neonatalnih smrti (13). Otroci, ki preživijo, imajo povečano tveganje za pojav sindroma dihalne stiske (RDS) ter znotrajlobanjske krvavitve, ki najbolj ogrožajo kakovost življenja (11). Poleg velike pojavnosti RDS in znotrajlobanjskih krvavitev se pri nedonošenčkih kaže tudi večje tveganje za zgodnje in pozne zaplete. Med zgodnje zaplete sodijo: nekrozantni entero-

kolitis, hiper- ali hipoglikemija, hipokalcemija, hiponatremija in hiperbilirubinemija. K poznim zapletom pa sodijo hiperbilirubinemija zaradi drugih vzrokov, retinopatija in osteopenija (11). Posledice teh zapletov so težke nevrološke okvare (cerebralna paraliza (CP), duševna manjrazvitost, sensorinevralna gluhost, slepota), napredujoči hidrocefalus in manjše nevrološke okvare (motnje razvoja kognitivnih funkcij, motnje govora, obnašanja, čustvovanja, socializacije ter blage motorične motnje) (14).

### Dejavniki tveganja za prezgodnji porod in napovedovanje prezgodnjega poroda

Za uspešno preprečevanje PP je nujno čimprej najti nosečnice s povečanim tveganjem zanj. Zaletel - Kragljeva (15) je analizirala učinkovitosti multiple regresije, diskriminantne analize in logistične regresije pri prepoznavi in vrednotenju napovednih dejavnikov PP. Iz podatkov Nacionalnega perinatalnega informacijskega sistema Slovenije (NPIS), raziskave EUROPOP (16) in raziskave vpliva razvojnih nepravilnosti maternice na PP (17) je Verdenik (18, 19) izdelal napovedni model za PP do vključno 36.<sup>6/7</sup> tedna (36 tednov in 6 dni) in za zelo PP do vključno 31.<sup>6/7</sup> tedna v slovenski populaciji. Napovedni model tveganja za PP upošteva tako medicinske dejavnike tveganja kot tudi delovne in socialne vplive. Vključuje dejavnike tveganja, ki obstajajo že pred nosečnostjo in jih je moč ugotoviti že ob prvem pregledu v nosečnosti, in dejavnike tveganja, ki se pokažejo šele v nosečnosti. Skupna ocena nam omogoča določiti tveganje za PP za posamezno nosečnico. Najpomembnejši dejavniki tveganja za PP do 37. tedna nosečnosti, prisotni že pred zanositvijo, so v slovenski populaciji sladkorna bolezen, konizacija, predhodni PP in prirojene nepravilnosti maternice; za zelo PP do 32. tedna nosečnosti pa konizacija, predhodni PP, prirojene nepravilnosti maternice, zelo mlada ali zelo stara privesnica ter zvišan krvni tlak. Tem se v nosečnosti pridružijo še sum na napako ali ugotovljena prirojena napaka ploda kot indikacija za iatrogeni PP ter krvavitve v 2. in 3. trimesečju. Posebej je značilna visoka ogroženost tistih, ki so zelo zmanjšale količino

gospodinjskega dela v nosečnosti (19). Napovedni model služi za določitev relativnega tveganja za nek dogodek, kar pomeni, da ne moremo zagotoviti, da se bo ta dogodek res zgodil, oziroma, da se ne bo.

## **Vzroki prezgodnjega poroda**

Kljub številnim raziskavam obstajajo vzroki za PP največkrat nejasni. Teoretično lahko kot vzrok PP štejeemo (20, 21):

- okužbo (iz nožnice, sečil, horioamnionitis, sistemska okužba) (21–28),
- motnje placencije (uteroplacentarne vaskulopatije, preeklampsija, predležča posteljica, prezgodnja ločitev pravilno ležeče posteljice (PLPLP) (22, 26)),
- patologijo maternice (razvojne nepravilnosti (17, 21), miome, popuščanje materničnega ustja (MU)),
- preraztegnitev maternice (večplodna nosečnost, polihidramniji) (21, 22, 26),
- endokrine in druge vzroke (socialno in ekonomsko neugodno stanje nosečnice, starost, slaba prehranjenost, poklicna, fizična in psihična obremenjenost, distres) (21).

Poseben problem predstavlja pozno (po 22. tednu) odkrita patologija ploda (prirojene napake, kromosomske nepravilnosti), ki je običajno vzrok iatrogenega ali spontanega PP.

V večini primerov pa ostaja vzrok za PP neznan (13, 29). Zato se v sodobni perinatologiji vedno bolj uveljavlja mnenje, da je PP multifaktorska bolezen (23, 29).

## **Klinični znaki in biokemični označevalci prezgodnjega poroda**

### **Klinični znaki in simptomi spontanega prezgodnjega poroda**

Klinični znaki, na podlagi katerih postavimo diagnozo GPP, so (30, 31): krčenje maternice, ki ga oceni nosečnica sama in ga zaznamo na kardiokotogramu; spremembe materničnega vratu (MV), ugotovljene pri ginekološkem in vidne pri ultrazvočnem (UZ) pregledu; krvavitev iz nožnice; morebitni razpok ovojev in spremembe v plodovem biofizičnem profilu. Zaradi povišane koncentracije PG se število plodovih dihalnih gibov med aktivno fazo poroda zmanjša.

Zgodnji simptomi za PP so stalna ledvena bolečina, stalen pritisk v mali medenici in pogostejše uriniranje (32).

### **Biokemični označevalci prezgodnjega poroda**

Z biokemičnimi označevalci PP naj bi uspeli napovedati PP še pred spremembami, vidnimi na MV. Poznamo hitre teste, ki v nekaj minutah lahko pokažejo prisotnost plodovega fibronektina (FFN) oz. vezavnega proteina za inzulinu podoben rastni dejavnik (IGFBP-1) v brisu ZMU.

#### **Cervikalni fosforiliran IGFBP-1**

IGFBP so proteini, ki v izvencelični tekočini vežejo inzulinu podobne rastne dejavnike tipov I in II (IGF I in II) in spreminjajo njihovo delovanje na nivoju celic (33–35). Obstaja več oblik IGFBP-1, od nefosforilirane do vse bolj fosforilirane. Fosforilacija deluje ojačevalno na vezavo IGF s celičnimi receptorji, nefosforilirana oblika te beljakovine pa deluje zavirajoče na delovanje IGF. V jetrnih celicah zdravega odraslega ter v decidualnih celicah nastaja pretežno fosforilirana oblika IGFBP-1 (phIGFBP-1), medtem ko v plodovnici, krvi nosečnice in ploda prevladuje nefosforilirana oblika te beljakovine (34, 35). Med nosečnostjo IGF in IGFBP uravnavajo rast in diferenciacijo materinega in plodovega tkiva (33, 34). Pozitivno vplivajo na naraščanje plodove teže. Nefosforilirana oblika IGFBP-1 proti koncu nosečnosti ustavi naraščanje plodove teže (34).

Prisotnost nefosforilirane oblike IGFBP-1 v izločku MV in nožnice kaže na možnost odtokanja plodovnice (36, 37). Prisotnost fosforilirane oblike opozarja na morebiten GPP, saj se med popadki zaradi mehničnega stresa, proteolize in lokalnega vnetnega odgovora poveča njegovo izločanje iz horio-decidualnega stika (35). Za dokaz obeh oblik IGFBP-1 uporabljamo hitre obposteljne teste, ki že v nekaj minutah dokažejo prisotnost IGFBP-1 v izločku MV. Primer takega testa je test za določanje phIGFBP-1. Lembetova s sodelavci v svoji raziskavi (38) navaja za ta test po 7 dneh specifičnost (Sp) 83,3%, občutljivost (Se) 93,8%, pozitivno napovedno vrednost (PNV) 83,3% in negativno napovedno vrednost (NNV) 94,1%. Test za določanje nefosforilirane oblike IGFBP-1 uporabljamo

pri diagnozi prezgodnjega razpoka plodovih ovojev in ima po navedbah proizvajalca Se 100 % in Sp 93 %.

## Zdravljenje prezgodnjega poroda

### Tokolitiki

Tokolitiki (tokos = popadek) so zdravila zoper popadke. Namen (39, 40) je podaljšati nosečnost za toliko časa, da damo nosečnici KS, če je to v interesu otroka in nosečnice.

### Kortikosteroidi

Najkrajše zeleno podaljšanje nosečnosti je za 24–48 ur. Ta čas zadošča za učinkovanje danih kortikosteroidov (KS) nosečnici, ki pospešujejo zorenje plodovih pljuč in tvorbo surfaktanta, kar dokazano za 40–60 % zmanjša pojavljanje RDS (4, 5).

KS so zdravila, ki dokazano izboljšajo preživetje nedonošenih otrok (6).

Po priporočilu Strokovnega kolegija Kliničnega oddelka za perinatologijo (KOP) Porodnišnice Ljubljana (41) je priporočeni odmerek za zdravljenje 8 mg deksametazona na 12 ur 2 dni oziroma 14 mg betametazona na 24 ur 2-krat. Plod mora biti izpostavljen zdravlilu vsaj 24 ur. Absolutna indikacija za preventivno dajanje KS nosečnicam je GPP med dopolnjenim 23. in 34. tednom nosečnosti. Relativni indikaciji pa sta: visoko tveganje za PP glede na prejšnjo nosečnost ter večplodna nosečnost ob mirujoči maternici. Absolutne kontraindikacije so tiste, ki pomenijo indikacijo za takojšen porod (npr. fetalni distres, PLPLP, horioamnionitis ipd.), herpes na očesu, tuberkuloza in krvaveča rana na prebavilih. Relativne kontraindikacije so: sladkorna bolezen matere, ki je zdravljena z inzulinom, predčasni razpok plodovih ovojev ter tokoliza z ritodrinom.

### Odločitev za raziskavo

Za raziskavo smo se odločili, ker predstavlja PP še vedno pereč problem, katerega pojavnost ostaja stalna že več let kljub izboljšanju perinatalne oskrbe. Dokazano je, da obolenost in umrljivost prezgodaj rojenih otrok lahko zmanjšamo s primernim preprečevanjem s KS. Zastrašujoč se nam je zdel podatek iz NPIS-a za

leto 2000, da naj bi le 38,6 % prezgodaj rojenih otrok z GS od 28.<sup>0/7</sup> do 32.<sup>6/7</sup> tedna v Porodnišnici Ljubljana bilo deležnih take preventive, medtem ko se druge v Evropi približuje 95 %. Želeli smo preveriti, ali ta podatek drži, oziroma kakšen v resnici je ta odstotek. Na podlagi ugotovitev smo želeli predlagati enostavne in učinkovite ukrepe za izboljšanje stanja.

## NAMEN IN HIPOTEZE

### Namen

Namen raziskovalne naloge je bil analizirati podatke o dajanju KS ter priporočiti ukrepe za povečano dajanje KS ženskam z visokim tveganjem za PP.

### Hipoteze

- Pričakujemo, da je več kot 38,6 % nosečnic, ki so rodile prezgodaj (od 28.<sup>0/7</sup> do 32.<sup>6/7</sup> tedna GS) dobilo KS pred porodom, vendar to ni bilo zabeleženo v porodnem zapisniku (PZ).
- Želimo določiti orientacijske standardne vrednosti testa za določanje pHIGFBP-1 za porod v dveh tednih po testu.
- Pričakujemo, da se bo z našimi priporočili za ukrepe povečalo dajanje KS nosečnicam z visokim tveganjem za PP, a te hipoteze ne bo mogoče dokazati pred oddajo raziskovalne naloge.

## METODE DELA

### Retrospektivni del: preventivno dajanje kortikosteroidov

#### Skupine preiskovank

V analizo smo vključili 180 nosečnic, ki so rodile od 22.<sup>0/7</sup> do 33.<sup>6/7</sup> tedna GS v Porodnišnici Ljubljana v letu 2000 in za katere smo našli PZ. Razdelili smo jih v naslednje skupine:

- pričakovan PP, nosečnica je dobila KS, kar je bilo označeno na zadnji strani PZ,
- pričakovan PP, nosečnica je dobila KS, kar napačno ni bilo označeno za zadnji strani PZ,
- pričakovan PP, nosečnica ni dobila KS, kar pravilno ni bilo označeno v PZ,

- nepričakovan PP, nosečnica je dobila KS, kar je bilo označeno na zadnji strani PZ,
- nepričakovan PP, nosečnica je dobila KS, kar napačno ni bilo označeno za zadnji strani PZ,
- nepričakovan PP, nosečnica ni dobila KS, kar pravilno ni bilo označeno na zadnji strani PZ.

Te skupine pa smo razdelili še po trajanju nosečnosti v tri podskupine:

- skupina A: od 22.<sup>0/7</sup> do 27.<sup>6/7</sup> tedna nosečnosti,
- skupina B: od 28.<sup>0/7</sup> do 32.<sup>6/7</sup> tedna nosečnosti in
- skupina C: od 33.<sup>0/7</sup> do 33.<sup>6/7</sup> tedna nosečnosti.

Naše podatke smo primerjali s podatki NPIS za leto 2000, ki smo jih dobili od IVZ RS.

### Zbiranje in obdelava podatkov

V retrospektivnem delu raziskave smo iz porodne knjige poiskali vse ženske, to je 222, ki so rodile od 22.<sup>0/7</sup> do 33.<sup>6/7</sup> tedna GS v letu 2000 v Porodnišnici Ljubljana. Nato smo v arhivu poiskali popise bivanja v bolnišnici in PZ. Našli smo jih 180 (81 %).

V vsakem popisu smo:

- pogledali, ali je bil PP pričakovan ali nepričakovan. Pričakovan PP smo opredelili, če je bila na zadnji strani PZ, v skupini podatkov iz tiste nosečnosti, pod šifro O47 obkrožena diagnoza GPP, nepričakovan pa, kadar to ni bilo zabeleženo.
- preverili, ali je nosečnica dobila pravočasno KS ali ne. Pravočasno pomeni, da je dobila prvo dozo v 24 urah ali več pred porodom v priporočenih odmerkih, kar je bilo zabeleženo v popisu bolnišničnega bivanja nosečnice.
- preverili, ali je bilo to pravilno zabeleženo na zadnji strani PZ, s katere se podatki vnašajo v NPIS.

### Prospektivni del: določanje fosforilirane oblike IGFBP-1 pri napovedovanju prezgodnjega poroda

#### Skupine preiskovank

Raziskava je del raziskovalnega projekta L-3371. Napovedovanje PP in preprečevanje zelo prez-

godnjega poroda. Odobrila jo je Komisija za medicinsko etiko RS št. 96/02/02, 19. 2. 2002.

V raziskavi smo naključno izbranim nosečnicam, ki so bile sprejete v bolnišnico in/ali ambulantno pregledane na Kliničnem oddelku za perinatologijo (KOP) Ginekološke klinike v Ljubljani v obdobju od 12. 3. 2002 do 13. 2. 2003, naredili test za določanje pHIGFBP-1 v izločku ZMU.

Vključenih je bilo 48 nosečnic, od katerih jih je bilo 46 sprejetih na KOP, 2 sta bili pregledani v sprejemni ambulanti. V večini primerov (41 od 48) so imele diagnozo GPP, 7 od 48 jih je bilo sprejetih zaradi drugih vzrokov (uroinfekt, nosečnostna sladkorna bolezen, gastroenterokolitis, stanje po odstranitvi pregrade matrice, večplodna nosečnost, oploditev z biomedicinsko pomočjo). Vsem nosečnicam, ki so sodelovale, smo v kuverti dali obrazec za povratne informacije o porodu (kraj, datum, ura, GS ploda ob porodu).

Vključene so bile nosečnice:

- ki so podpisale obveščeni pristanek, potem ko smo jim razložili postopek in so ga prebrale,
- ki so bile sprejete v bolnišnico in/ali ambulantno pregledane na KOP od 12. 3. 2002 do 13. 2. 2003,
- noseče od 22.<sup>0/7</sup> do 34.<sup>0/7</sup> tedna nosečnosti,
- ki niso imele razpoka plodovih ovojev,
- ki niso krvavele,
- z enoplodno ali večplodno nosečnostjo.

Štirinajst dni po opravljenem testu smo ugotavljali, koliko je bilo nosečnic:

- pri katerih je bil test pozitiven in so v 14-ih dneh po testu rodile (resnično pozitivne – RP),
- pri katerih je bil test pozitiven in v 14-ih dneh po testu niso rodile (lažno pozitivne – LP),
- pri katerih je bil test negativen in v 14-ih dneh po testu niso rodile (resnično negativne – RN),
- pri katerih je bil test negativen in so v 14-ih dneh po testu rodile (lažno negativne – LN).

#### Zbiranje in obdelava podatkov

Navodila in dokumenti za raziskavo so bili dostopni v sprejemni ambulanti, v ambulan-



ti za patološko nosečnost in na oddelku E na KOP in so vsebovali:

- protokol raziskave,
- obvestilo osebam, ki bodo povabljeni v raziskavo,
- obrazec izjave o zavestni in svobodni privolitvi sodelujočih oseb,
- navodila za izvajanje testa za določanje pHIGFBP-1.

Posebej smo izračunali standardne vrednosti (Se, Sp, PNV, NNV) testa za celotno skupino preiskovank in posebej za tisto skupino, pri kateri je bila postavljena diagnoza GPP.

Primerjali smo standardne vrednosti testa pri skupini vseh preiskovank s tistimi, ki smo jih dobili pri skupini z diagnozo GPP.

Zanimalo nas je tudi, ali je določen izid testa značilen za določeno GS.

### Statistična obdelava izsledkov

S statističnim programom Microsoft Excel – DAG\_STAT smo izračunali Sp, Se, PNV, NNV, razmerje verjetij (RV, angl. *likelihood ratio*). Se testa izraža odstotek nosečnic, pri katerih je test pozitiven in dejansko rodijo v 14 dneh po testu ( $RP/(RP + LN)$ ). Sp testa izraža odstotek nosečnic, pri katerih je bil test negativen in dejansko niso rodile v 14 dneh po testu ( $RN/(RN + LP)$ ). PNV pove verjetnost, da bo nosečnica rodila v štirinajstih dneh po pozitivnem testu ( $RP/(RP + LP)$ ). NNV odraža verjetnost, da nosečnica ne bo rodila v štirinajstih dneh po negativnem testu ( $RN/(RN + LN)$ ). RV za pozitiven test pove, kolikšna je hipotetična verjetnost, da bo pozitiven izid testa dejansko napovedal porod v 14 dneh.

### Izvedba testa za določanje fosforilirane oblike IGFBP-1

#### Princip testa

Test za določanje pHIGFBP-1 temelji na specifični vezavi monoklonskih protiteles s fosforiliranim proteinom IGFBP-1.

#### Izvedba testa

Najprej smo iz hladilnika vzeli testni trak, da se je na sobni temperaturi, medtem ko smo jemali vzorec izločka ZMU, primerno segrel. Pri ginekološkem pregledu smo nosečnici vzeli vzorec izločka MU s pomočjo dakron-

ske vatrane palčke, ki smo jo pustili v ZMU 10 sekund. Nato smo dali palčko s sluzjo v puferko raztopino v epruveto za 30 sekund. Po uporabi smo palčko odvrgli. S testnega traku smo odlepili zaščitno folijo in testni trak pomočili v epruveto s puferko raztopino in izločkom MV mešali 30 sekund. Preden smo vzeli trak iz epruvete, smo z njega odstranili raztopino tako, da smo trak obrisali ob steno epruvete. Izšedelek smo s testnega traku odčitali po petih minutah.

#### Odčitavanje izsledka

Na testnem traku so na dveh črtah testnega polja nanosena specifična monoklonska protitelesa za pHIGFBP-1. Ena izmed črt deluje kot kontrolna, druga pa določa, kdaj je test pozitiven oziroma negativen. Izšedelek testa je negativen, ko je na testnem polju po petih minutah vidna le ena črtica. Izšedelek testa je pozitiven, ko sta na testnem polju po petih minutah vidni dve vzporedni modri črtici. Test je neveljaven, ko na testnem polju ni nobene črtice. Vzrok za to je lahko napačno izveden test ali pa sprememba reagentov testa. Prisotnost materine krvi v izločku MV kot tudi odtekanje plodovnice dajeta lažno pozitiven izšedelek. Na izšedelek naj ne bi vplivala urin in semenska tekočina.

#### Standardne vrednosti testa

Standardne vrednosti testa niso navedene v navodilih za uporabo.

## IZSLEDKI

### Preventivno dajanje kortikosteroidov

V retrospektivnem delu smo iz porodne knjige izpisali imena 222 porodnic, ki so rodile prezgodaj (od 22.<sup>0/7</sup> do 33.<sup>6/7</sup> tedna) v Porodnišnici Ljubljana v letu 2000. Našli in analizirali smo 180 njihovih popisov in PZ, kar je 81 %.

Pri pregledu 180 popisov žensk, ki so leta 2000 rodile od 22.<sup>0/7</sup> do 33.<sup>6/7</sup> tedna GS v Porodnišnici Ljubljana (tabela 1), smo ugotovili, da so pri pričakovanem PP (v PZ zabeležena diagnoza GPP) kar v 91 % dobile KS vsaj 24 ur pred porodom. Pri nepričakovanem PP (vse ostale diagnoze) so KS dobile

Tabela 1. Analiza preventivnega dajanja kortikosteroidov nosečnicam, ki so rodile prezgodaj (od 22.<sup>0/7</sup> do 33.<sup>6/7</sup> tedna gestacijske starosti) leta 2000 v Porodnišnici Ljubljana. Legenda: KS – kortikosteroidi, PP – prezgodnji porod, PZ – porodni zapisnik.

		Pričakovan PP Število/Odstotek	Nepričakovan PP Število/Odstotek
Dobila KS	Je označeno v PZ	71/39,5%	6/3,3%
	Napačno ni označeno v PZ	56/31,1%	11/6,1%
Ni dobila KS	Pravilno ni označeno v PZ	12/6,7%	24/13,3%
		139/77,3%	41/22,7%
Skupno število pričakovanih in nepričakovanih PP		180/100%	

v 41,4%. Pri pričakovanem in nepričakovanem PP je dobilo KS 80% nosečnic.

Naše izsledke raziskav smo primerjali s podatki NPIS, ki smo jih pridobili iz IVZ RS. Primerjali smo skupini nosečnic, ki so rodile prezgodaj od 28.<sup>0/7</sup> do 32.<sup>6/7</sup> tedna GS. Podatki naše raziskave za to skupino so v tabeli 2, podatki NPIS iz IVZ RS v tabeli 3, primerjava obeh skupin v tabeli 4.

Po podatkih NPIS iz IVZ RS za leto 2000 je odstotek nosečnic, ki so rodile prezgodaj, tj. od 28.<sup>0/7</sup> do 32.<sup>6/7</sup> tedna GS v Porodnišnici Ljubljana in so dobile KS, 38,6%. To se ujema z našimi izsledki za skupino nosečnic, ki so rodile prezgodaj, tj. od 28.<sup>0/7</sup> do 32.<sup>6/7</sup> tedna GS in je podatek o KS zabeležen v PZ (skupaj za pričakovan in nepričakovan PP). Po naših izsledkih je odstotek 41,7.

Dejansko pa je odstotek nosečnic, ki so dobile KS, približno še enkrat večji, in sicer 84,5%, za skupino nosečnic, ki so rodile prezgodaj (od 28.<sup>0/7</sup> do 32.<sup>6/7</sup> tedna GS) in dobile KS, in je to bilo ali ni bilo zabeleženo v PZ (skupaj za pričakovan in nepričakovan PP).

### Fosforilirana oblika IGFBP-1 pri napovedovanju prezgodnjega poroda

V prospektivnem delu, ki je zajemal obdobje med 12. 3. 2002 in 13. 2. 2003, je bilo vključenih 48 nosečnic, od katerih jih je bilo 46 sprejetih na KOP, dve pa sta bili pregledani v sprejemni ambulanti. Povratne informacije nam je poslalo 16 preiskovank, 24 smo jih poklicali po telefonu in izpolnili obrazce, pri petih smo izid poroda preverili preko računalnika v bazi podatkov Porodnišnice Ljubljana. Tri preiskovanke nam povratne informacije niso poslale, poklicati jih nismo mogli, ker niso pustile telefonske številke, izida poroda nismo uspeli preveriti preko računalnika, ker niso rodile v Porodnišnici Ljubljana.

Analizirali smo podatke 45 preiskovank, to je 93,75% vključene populacije, od katerih jih je imelo diagnozo GPP, 38, 7 pa druge diagnoze. Pri eni smo test naredili 2-krat, vendar je bil prvič zaradi krvavitve iz nožnice test neveljaven. Tako smo pri njej analizirali le drugi rezultat.

Tabela 2. Analiza preventivnega dajanja kortikosteroidov nosečnicam, ki so rodile prezgodaj (od 28.<sup>0/7</sup> do 32.<sup>6/7</sup> tedna gestacijske starosti) leta 2000 v Porodnišnici Ljubljana. Legenda: KS – kortikosteroidi, PP – prezgodnji porod, PZ – porodni zapisnik.

		Pričakovan PP Število/Odstotek	Nepričakovan PP Število/Odstotek
Dobila KS	Je označeno v PZ	40/38,8%	3/2,9%
	Neppravilno ni označeno v PZ	35/34,0%	9/8,7%
Ni dobila KS	Pravilno ni označeno v PZ	5/4,8%	11/10,7%
		80/77,6%	23/22,3%
Skupno število pričakovanih in nepričakovanih PP		103/100%	



Tabela 3. Analiza preventivnega dajanja kortikosteroidov nosečnicam za leto 2000 in 2001 v Porodnišnici Ljubljana in skupaj za vse porodnišnice v Sloveniji, razdeljena po gestacijski starosti po podatkih Nacionalnega perinatalnega informacijskega sistema, ki smo jih dobili z Inštituta za varovanje zdravja Republike Slovenije. Legenda: GS – gestacijska starost, KS – kortikosteroidi, PP – prezgodnji porod.

Odstotek novorojenčkov, katerih matere so dobile KS	Novorojenčki rojeni do 27. <sup>6/7</sup> tedna GS	Novorojenčki rojeni od 28. <sup>9/7</sup> do 32. <sup>6/7</sup> tedna GS	Novorojenčki rojeni od 33. <sup>9/7</sup> do 36. <sup>6/7</sup> tedna GS	Novorojenčki rojeni od 37. <sup>9/7</sup> tedna GS dalje	Skupaj za vse PP (do 36. <sup>6/7</sup> tedna GS)	Leto
Ljubljana	32,9	38,6	18,7	2,1	25,07	2000
	26,7	44,4	19,2	1,5	25,12	2001
Slovenija	26,3	37,4	17,4	2,3	21,4	2000
	26,2	36,1	17,8	2,3	21,07	2001

### Analiza testov in napovedne vrednosti testa v skupini preiskovank

Od 45 preiskovank, ki smo jih tako obravnavali (tabela 5), je bil test pozitiven pri 20, tj. pri 44,4% preiskovank. Pri teh preiskovankah je bil test RP pri treh, kar je 15% vseh pozitivnih, LP pa pri 17, kar je 85% vseh pozitivnih izsledkov. Negativen je bil test pri 25, tj. 62,5%. Od teh je bil test RN pri 25, tj. 100% vseh negativnih izsledkov, in LN pri nobeni, tj. 0% vseh negativnih izsledkov.

Tabela 4. Analiza preventivnega dajanja kortikosteroidov nosečnicam za leto 2000 in 2001. Primerjava naših izsledkov in podatkov Nacionalnega perinatalnega informacijskega sistema, ki smo jih dobili z Inštituta za varovanje zdravja Republike Slovenije za gestacijsko starost od 28.<sup>9/7</sup> do 32.<sup>6/7</sup> tedna za leto 2000 v Porodnišnici Ljubljana, skupaj za pričakovan in nepričakovan prezgodnji porod. Legenda: GS – gestacijska starost, KS – kortikosteroidi, PP – prezgodnji porod, PZ – porodni zapisnik, ND – podatki niso dosegljivi.

Odstotek nosečnic, ki so dobile KS glede na število vseh nosečnic v tej skupini PP	Naši podatki (%)	NPIS – IVZ RS* (%)
Zabeleženo v PZ	41,7%	38,6%
V PZ zabeleženo in nezabeleženo	84,5%	ND

Tabela 5. Število opravljenih in analiziranih testov.

Število nosečnic, ki so/niso rodile v 14 dneh po opravljenem testu	Rodile v 14 dneh po opravljenem testu (število)	Niso rodile v 14 dneh po opravljenem testu (število)	Skupno število opravljenih testov
Test +	RP = 3	LP = 17	3 + 17 = 20
Test –	LN = 0	RN = 25	0 + 25 = 25

Izračunane standardne vrednosti testa po 14 dneh, če vključimo vseh 45 preiskovank, so: Se 100%, Sp 59%, PN 15%, NNV 100%. RV za pozitiven test je 2,47 (95% interval zaupanja (IZ) 1,71–3,56). RV za negativen test je nedoločljiv, ker ni LN primerov.

### Analiza testov in napovedne vrednosti pri skupini preiskovank z diagnozo grozeč prezgodnji porod

Posebej smo analizirali izsledke tistih nosečnic, ki so imele v diagnozi GPP. Teh je bilo 38. Izsledki so prikazani v tabeli 6.

Standardne vrednosti testa v primeru, da je prej postavljena diagnoza GPP, so: Se 100%, Sp 57,14%, PN 16,67%, NNV 100%. RV za pozitiven test je 2,33 (95% IZ 1,59–3,42). Ugotovili smo, da so standardne vrednosti testa podobne pri skupini, kjer so imele nosečnice v diagnozi GPP, v primerjavi s celotno skupino preiskovank.

### Analiza testov v določenih gestacijskih starostih

Zanimalo nas je, če so izidi RP, LP, RN in LN značilni za določeno GS, v kateri je bil test opravljen. Zato smo razdelili nosečnice v skupine po skupnih GS. Rezultati so prikazani v tabeli 7.

Tabela 6. Število opravljenih in analiziranih testov pri skupini preiskovank z diagnozo grozeč prezgodnji porod.

Število nosečnic, ki so/niso rodile v 14 dneh po opravljenem testu	Rodile v 14 dneh po opravljenem testu (število)	Niso rodile v 14 dneh po opravljenem testu (število)	Skupno število opravljenih testov
Test +	RP = 3	LP = 15	3 + 15 = 18
Test –	LN = 0	RN = 20	0 + 20 = 20

## RAZPRAVLJANJE

### Preventivno dajanje kortikosteroidov

Spontani PP je bolezen več dejavnikov in tako slabo dostopna diagnosticiranju in zdravljenju. Ta raziskovalna naloga je del raziskovalnega projekta, ki od leta 2001 poteka na KOP in v katerem vrednotijo veliko vidikov PP. Osredotočili smo se na dajanje KS pred spontanim PP.

Porodničarji, babice in administratorke vseh 14 porodnišnic v Sloveniji za vsak par porodnica – otrok oziroma porodnica – otroci, če gre za večplodno nosečnost, zbirajo in vnesejo v PZ ter nato v računalniško bazo več kot 140 podatkov za vsak par. Ta baza podatkov bi lahko predstavljala izjemno bogato zbirko za različne analize, če bi bila dobro dostopna, za kar si perinatologi prizadevajo že dolgo časa, in verodostojna. IVZ RS podatke prečisti, osnovne objavlja sedaj z dvoletnim zamikom, dodatne pa po določenem časovnem intervalu posreduje proti plačilu. Podatki za leto 2001 so postali dostopni šele maja 2003, zato smo analizirali leto 2000, da bi podatke, ki smo jih dobili s pregledovanjem popisov in PZ-jev, lahko primerjali s podatki NPIS, ki jih je analiziral IVZ RS. Za cikluse audita je ta način z izjemnim časovnim zamikom preokoren in predrag, za namen raziskovanja pa skoraj neuporaben, ker odgovori porajajo nova vpra-

šanja, vmes pa mine preveč dragocenega časa, razen tega pa gre (posebej pri študentskih raziskavah) tudi za finančne omejitve. Zato smo se za podrobno analizo osredotočili le na podatke Porodnišnice Ljubljana, ki smo jih ponovno (torej po tem, ko so že bili vnešeni v PZ in v bazo podatkov) zbrali iz originalnih PZ.

V Sloveniji naj bi po podatkih NPIS, ki nam jih je posredoval IVZ RS, v letu 2000 le 21,4% prezgodaj rojenih otrok z GS od 22.<sup>0/7</sup> do 36.<sup>6/7</sup> tedna bilo deležnih preventive s KS pred porodom, v Porodnišnici Ljubljana pa le 25,07%. Pričakovali smo, da je ta odstotek višji. V retrospektivnem delu smo pregledali popise žensk, ki so rodile prezgodaj od 22.<sup>0/7</sup> do 33.<sup>6/7</sup> tedna nosečnosti v Porodnišnici Ljubljana. Definicija PP po MKB upošteva porode do 36.<sup>6/7</sup> tedna GS. Vse bolj pa se uveljavlja GS 33.<sup>6/7</sup> tedna, ker je PP do te meje za otroka najbolj tvegan. Največ raziskav se odvija prav v smeri zniževanja števila PP do te meje. Od 222 žensk, katerih podatke smo izpisali iz porodne knjige, smo uspeli najti PZ le za 180 (81%). Manjkajo torej podatki 42 nosečnic, kar je velik izpad. PZ smo večkrat iskali v arhivu Porodnišnice Ljubljana in v arhivu Enote za intenzivno nego in terapijo novorojenčkov, vendar teh zapisnikov nismo uspeli najti. Posredno sklepamo, da je naš vzorec, kamor smo vključili 81% izbrane populacije, dovolj reprezentativen, saj nam to dokazujejo tudi ujemanja s podatki NPIS iz IVZ RS.

Tabela 7. Primerjava števila opravljenih testov in izidov testov po skupinah gestacijskih starosti, v katerih je bil test opravljen. Legenda: GS – gestacijska starost, LN – lažno negativen, LP – lažno pozitiven, RN – resnično negativen, RP – resnično pozitiven.

GS	22. <sup>0/7</sup> –27. <sup>6/7</sup>	28. <sup>0/7</sup> –32. <sup>6/7</sup>	33. <sup>0/7</sup> –34. <sup>0/7</sup>
RP-test	1 od 15 = 7%	2 od 30 = 7%	0
LP-test	6 od 15 = 40%	11 od 30 = 37%	0
RN-test	8 od 15 = 53%	17 od 30 = 57%	0
LN-test	0 od 15 = 0%	0 od 30 = 0%	0
Skupno število opravljenih testov	15/100%	30/100%	0

Ugotovili smo, da so pri pričakovanem PP v Porodnišnici Ljubljana (v PZ zabeležena diagnoza GPP) kar v 91 % dobile KS vsaj 24 ur pred porodom. Pri nepričakovanem PP so KS dobile v 41,4 %. Pri pričakovanem in nepričakovanem PP je dobilo KS 80 % nosečnic.

V raziskavi smo želeli podatke primerjati s podatki NPIS iz IVZ RS za leto 2000 o danih KS. Odločili smo se primerjati skupini z GS od 28.<sup>0/7</sup> do 32.<sup>6/7</sup> tedna.

Podatki NPIS iz IVZ RS za leto 2000 za nosečnice, ki so rodile prezgodaj od 28.<sup>0/7</sup> do 32.<sup>6/7</sup> tedna GS v Porodnišnici Ljubljana in ki so dobile KS, se ujemajo z našimi izsledki, če vzamemo skupino nosečnic, ki so rodile prezgodaj (od 28.<sup>0/7</sup> do 32.<sup>6/7</sup> tedna GS), so dobile KS in je to bilo zabeleženo v PZ (skupaj za pričakovani in nepričakovani PP). Dejansko pa je odstotek nosečnic, ki so dobile KS, približno še enkrat večji, in sicer 84,5 %, če vzamemo skupino nosečnic, ki so rodile prezgodaj (od 28.<sup>0/7</sup> do 32.<sup>6/7</sup> tedna GS), so dobile KS in je to bilo ali ni bilo zabeleženo v PZ (skupaj za pričakovani in nepričakovani PP), je pa zabeleženo v popisu bivanja v bolnišnici.

Sklepamo lahko, da je prenos podatkov s PZ v bazo podatkov dober, ker se odstotki o danih KS naše raziskave in po podatkih NPIS iz IVZ RS ujemajo. Odstotek nosečnic, ki dobijo KS, je po naših izsledkih še enkrat večji kot po državnih uradnih podatkih NPIS iz IVZ RS. Vzrok temu je nebeleženje dajanja KS na zadnji strani PZ, od koder se podatki vnašajo in analizirajo. Ta del PZ izpolnjujejo zdravniki in babice običajno ob sprejemu v porodno sobo, pri nosečnicah, ki so v bolnišnici že pred porodom, pa ob sprejemu na oddelek za nosečnice. Če gre za GPP, je pravilno, da KS in morebitni tokolitiki ob sprejemu na oddelek niso vpisani. Tovrstna zdravila običajno nosečnica dobi na oddelku. Podatek bi bilo treba naknadno, ob premestitvi v porodno sobo, vpisati v PZ. Verjetno se to ne zgodi. Beleženje dajanja KS v PZ je ob sprejemu nosečnice v bolnišnico slabo. Zdravniki in babice jemljejo beleženje v PZ vedno bolj kot nujno zlo, saj so manj zainteresirani za podatke, ki jih dobijo šele z dvoletnim zamikom v zelo okrnjeni obliki. NPIS, po katerem je bila slovenska perinatologija znana v svetu, je za uporabnike izgubila svoj sijaj tudi zaradi velikega obsega bolnišnične statistike, ki jo je

treba vpisovati. NPIS je postal pomembnejši za bolnišnično administracijo kot za stroko.

V Porodnišnici Ljubljana je leta 2000 398 nosečnic rodilo po 37. tednu, potem ko so dobile KS, kar pomeni, da je bila diagnoza GPP lažno pozitivna. Ker KS lahko zelo koristijo, to ni nič narobe, ker vemo, da je diagnoza GPP težka. Diagnozo GPP bi lahko izboljšali z objektivizacijo. Posebne pozornosti mora biti deležen tudi iatrogeni PP.

Navodila za izpolnjevanje PZ bi bilo treba spremeniti. Prva verzija PZ, h kateri so največ prispevali Andolšek - Jerasova, Kožuh - Novakova, Tomažević, Pajntar, Zupan, Blejčeva, je izšla leta 1987, druga leta 1992 (sodeloval A. Blejec), tretja leta 1997, četrta leta 2002, v pripravi je peta verzija (42). Diagnozo GPP, ki je vpisana v PZ pod šifro O47, bi lahko v naslednji verziji zamenjali z objektivnim podatkom, kako visoko je tveganje za PP iz napovednih dejavnikov. Posebne pozornosti mora biti deležen tudi iatrogeni PP. V Sloveniji je izjemno, da imamo za svojo populacijo izdelan napovedni sistem za ocenjevanje tveganja za PP, kar je zelo dobro. Verdenik (19) je dejavnike tveganja matematično objektiviziral. Podobno bi se dalo na velikem številu primerov ovrednotiti uporabnost pHIGFBP-1 za napovedovanje PP (38, 43).

Kako pomembne so študentske raziskave, kaže dejstvo, da je Urška Kogovšek leta 1999 opravila obsežno raziskavo (44), na podlagi katere je predlagala novo obliko partograma. Kasneje so jo začeli uporabljati v PZ v vseh porodnišnicah v Sloveniji.

Slediti mora seveda vrednotenje ukrepov. Treba je zgraditi tak sistem mrežne povezave in zaščite za NPIS, da bo možna uporaba za analizo kadarkoli v katerikoli porodnišnici v Sloveniji pooblaščenim osebam za potrebe stroke, to je stalne cikluse audita. Zaščita mora biti taka, da je upoštevana logična razlaga Zakona za zaščito osebnih podatkov in Zakona o podatkovnih zbirkah (Zakon o zbirkah v zdravstvu. UL RS št. 70, 14.11.1997, str. 5561), dokler ne bo v parlamentu sprejet aneks k zakonu v zvezi z raziskavami v medicini. Zbiranje podatkov ima smisel le, če jih potem lahko uporabimo v dobro bolnikov. Zdi se, da so ravno zato, ker je NPIS prešel v fazo, ko je pomembnejši za bolnišnično statistiko kot za

stroko, postali malo zanimivi za perinatologe; odsev je slabo izpolnjevanje PZ.

Podatki imajo misel le, če so verodostojni. Pokazali smo, da se vneseni (41,7%) in resnični (84,5%) podatki močno razlikujejo – gre za več kot 200% razliko. V preteklosti smo kontrolirali podatke, vnesene v NPIS, z logičnimi kontrolami v računalniškem programu (npr.: vpis o 64 HIV-pozitivnih na leto; ugotovili smo, da je v osebni anamnezi tik pod rubriko »HIV« rubrika »drugo«. Zaradi nenačnega obkroževanja, ki je zajelo obe rubriki, se je administratorica, ki vnaša, odločila za HIV). Taka »logična kontrola« je enostavna, kadar gre za izjemno redke dogodke (v Porodnišnici Ljubljana smo na tak način tudi ugotovili, da je vnos o 5 eklampsijah v enem letu pretiran). Pri podatkih, kakršen je odstotek nosečnic, ki so dobile KS pred PP, pa zelo težko »logično« sklepamo, ali je podatek verodostojen.

Ne smemo pozabiti, da se s temi podatki, ki so državno uradni, predstavljamo tudi navzven v svet. Vidimo, da je odstotek nosečnic, ki so rodile prezgodaj od 28.<sup>0/7</sup> in 32.<sup>6/7</sup> tedna GS in dobile KS v letu 2000 v Porodnišnici Ljubljana, visok (84,5%), vendar še vedno ne dosega odstotka v drugih državah, kjer je nad 95%. Zato se je treba še naprej truditi, da ta odstotek povišamo. To bi bilo možno z naslednjimi ukrepi:

- z natančno opredelitvijo in objektivizacijo dejavnikov tveganja za PP ob prvem pregledu v nosečnosti,
- s sprotnim iskanjem dejavnikov tveganja za PP med nosečnostjo,
- z določanjem phIGFBP-1,
- z določitvijo meje točkovanja anamnestičnih in kliničnih podatkov, ki pomenijo visoko tveganje za PP,
- z dajanjem KS ob določitvi visokega tveganja,
- z ustreznimi ukrepi.

### **Fosforilirana oblika IGFBP-1 pri napovedovanju prezgodnjega poroda**

V prospektivnem delu raziskave smo želeli določiti standardne vrednosti testa za določanje phIGFBP-1 pri napovedovanju tveganja za PP. Ker te vrednosti niso bile navedene v navodilih proizvajalca, smo jih skušali izvedeti od dobavitelja testa v Sloveniji.

V raziskavi smo naključno izbranim nosečnicam, ki so bile sprejete v bolnišnico in/ali ambulantno pregledane na Kliničnem oddelku za perinatologijo (KOP) Ginekološke klinike v Ljubljani v obdobju od 12. 3. 2002 do 13. 2. 2003, naredili test za določanje phIGFBP-1 v izločku ZMU.

Vključenih je bilo 48 nosečnic, od katerih smo jih uspeli analizirati 45, to je 93,75% izbrane populacije. Povratne informacije nam je poslalo 16 preiskovank, kar je tretjina. Od 24 preiskovank smo dobili povratne informacije po telefonu. Za 5 preiskovank smo za izid poroda pogledali v računalniško bazo podatkov o porodih v Porodnišnici Ljubljana. Od 3 nismo dobili povratnih informacij, telefonske številke niso pustile in niso rodile v Porodnišnici Ljubljana. Pri eni izmed preiskovank, ki smo jo vključili v analizo, smo delali test 2-krat. Prvič je bil test neveljaven, ker je krvavela in bi jo morali izključiti že z vključitvenimi merili. Drugič pa je bil test veljaven, tako da smo jo lahko vključili v analizo. V vključitvenih merilih se nismo vnaprej odločili, kako bomo ravnali v primeru, da krvavitev preneha. V nadaljevanju raziskovanja na tem področju je to treba natančno definirati. V navodilih proizvajalca testa piše, da sta kri in plodovnica v vzorcu vzrok za LP-izsledek. Sklepali smo, da če nosečnica v času opravljanja testa ne krvavi, potem predhodna krvavitev ne vpliva na izsledek.

Najprej smo izračunali standardne vrednosti testa po 14 dneh za celotno skupino nosečnic. Se testa je bila 100%. To pomeni, da smo pri vseh nosečnicah, ki so rodile v 14 dneh po testu, pravilno napovedali ta izid.

Sp testa je bila 59%. To pomeni, da smo samo pri 59% nosečnic, ki niso rodile po 14 dneh, pravilno napovedali, da se to ne bo zgodilo.

Test ima dobro NNV (100%), kar pomeni, da lahko z veliko verjetnostjo trdimo, da nosečnica ne bo rodila v 14 dneh po negativnem testu.

Test ima nizko PNV (15%), kar pomeni, da ne moremo trditi, da bo nosečnica res rodila v 14 dneh po testu, čeprav je bil ta pozitiven.

Standardne vrednosti smo primerjali z raziskavo Lembedove (38), kjer so test vrednotili po 7 dneh. Približno so se ujemale vrednosti Se (naš izsledek 100% in raziskava Lembedove

93,8%) in NNV (naš izsledek 100% in raziskava Lembetove 94,1%). Vrednosti Sp (naš izsledek 59% in raziskava Lembetove 85%), PNV (naš izsledek 15% in raziskava Lembetove 83,3%) in RV za pozitiven test (naš izsledek 2,47 s 95% IZ 1,71–3,56 in raziskava Lembetove 6,25 s 95% IZ 2,2–17,8) pa so bistveno odstopale.

Zakaj je prišlo do takih razlik? V raziskavi Lembetove in sodelavcev so vključili v kontrolno skupino popolnoma zdrave nosečnice. V naši raziskavi nosečnice, ki niso imele diagnoze GPP, niso bile popolnoma zdrave, pač pa so imele diagnoze: uroinfekt, nosečnostna sladkorna bolezen, gastroenterokolitis, stanje po odstranitvi pregrade maternice, večplodna nosečnost, oploditev z biomedicinsko pomočjo. To so lahko boleznin in stanja, ki bi utegnili vplivati na PP, ki je multifaktorska bolezen. Zanimalo nas je, če se standardne vrednosti testa razlikujejo samo za tiste nosečnice, ki imajo diagnozo GPP. Primerjali smo jih s tistimi, ki smo jih dobili za celotno skupino, pa se njihove vrednosti niso bistveno razlikovale. Dobili smo podobne vrednosti Se (diagnoza GPP 100% in vse preiskovanke 100%), Sp (diagnoza GPP 57,14% in vse preiskovanke 59%), PNV (diagnoza GPP 16,67% in vse preiskovanke 15%), NNV (diagnoza GPP 100% in vse preiskovanke 100%), RV za pozitiven test (diagnoza GPP 2,33 s 95% IZ 1,59–3,42 in vse preiskovanke 2,47 s 95% IZ 1,71–3,56). Sklepamo torej lahko, da je test uporabljen pri vseh nosečnicah s povečanim tveganjem in ne le pri tistih, ki imajo diagnozo GPP. Kljub temu je treba v nadaljevanju raziskave v kontrolno skupino vključiti popolnoma zdrave nosečnice iste GS.

V raziskavi Lembetove so bile vključene nosečnice do 36.<sup>6/7</sup> tedna GS, mi pa smo vključevali le do 34.<sup>0/7</sup> tedna. Odločitev, ali se PP ustavlja ali ne, je zelo odvisna od Enote za intenzivno nego in terapijo novorojenčkov. Ta je v Ljubljani zelo dobra. Tako se porodničarji in neonatologi v Porodnišnici Ljubljana večinoma odločajo, da po 32. tednu manjkrat aktivno ukrepajo pri ustavljanju PP. Iz enakega razloga smo se odločili za ocenjevanje standardnih vrednosti testa s časovnim intervalom 14 dni, kajti če je nosečnica ob postavljeni diagnozi GPP noseča le 23 tednov, je za preživetje zdravega otroka zelo zaželeno, da je

noseča vsaj še 2 tedna. V raziskavi Lembetove pa so vključevali nosečnice do 36. tedna in so ob časovnem zamiku 7 dni le-te lahko prišle v območje, ko poroda niti po MKB-definiciji ne štejemo več za prezgodnjega.

Razlika bi lahko nastala, ker smo vključili tudi 5 večplodnih nosečnosti, vendar so bili pri njih izidi testa resnični (4 RN in 1 RP). Ker pa je populacija dvojčkov glede PP drugačna od populacije enojčkov, jo moramo v nadaljevanju raziskave obravnavati drugače ali jo bodisi izključiti.

Prav tako utegne priti do razlik med izsledki raziskav zaradi različnega odstotka vključenih privesnic.

Da bi ugotovili, ali se določen izid testa v naši raziskavi pojavlja v značilni GS, smo razporedili izide testa v tri skupine po GS, v katerih so bili testi narejeni. Primerjali smo skupini do 27.<sup>6/7</sup> tedna GS in od 28.<sup>0/7</sup> do 32.<sup>6/7</sup> tedna GS. Nakazano je večje število RN izidov. Zanimivo bi bilo v nadaljnji raziskavi ugotoviti, ali ta odstotek v skupinah z višjo GS še raste.

Zanimalo nas je, kako je bilo z uporabo testa v Porodnišnici Ljubljana doslej. V lekarni Ginekološke klinike so nam povedali, da test za določanje phIGFBP-1 uporabljajo od leta 1997. Želeli smo izvedeti porabo testa v vsakem letu posebej, a so nam razložili, da imajo računalniški program za shranjevanje podatkov o porabi testa šele od leta 2001 in nam lahko dajo podatke le za leto 2002 in 2003. V letu 2002 so porabili v Porodnišnici Ljubljana 170 testov. Poraba testa po podatkih lekarni GK pada, tako da pričakujejo za leto 2003 porabo le 130 testov. Upadanje porabe testa za določanje phIGFBP-1 lahko pomeni nezaupanje v vrednost testa. Da bi videli, kakšno mnenje imajo o testu zdravniki, smo izdelali vprašalnik o poznavanju, uporabi, standardnih vrednostih testa. Poimenske kuverte z vprašalniki smo razdelili 17 zdravnikom, ki dežurajo v porodni sobi, in jih prosili, če lahko anonimno izpolnjen vprašalnik vrnejo določenim sestram. Po dveh mesecih smo pri teh sestrah večkrat vprašali za vprašalnike in vrnili so nam jih le štirje. Test so poznali trije. Uporabljajo ga, kadar niso prepričani v svojo klinično diagnozo, da gre za PP. Standardne vrednosti za test je pravilno, če



vzamemo podatke iz raziskave Lembetove s sodelavci, ocenil eden.

Raste pa poraba testa za določanje nefosforilirane IGFBP-1, ki je bila za leto 2002 v Porodnišnici Ljubljana 170 testov. Za leto 2003 pa pričakujejo porabo testa za določanje IGFBP-1 200.

Res je po naši raziskavi PNV testa slaba, vendar sta zato odlični Sp in NNV. Menimo, da bi bilo test treba uporabljati pri napovedovanju PP, ki je zlasti uporaben, ko je negativen. Kritični moramo biti predvsem do izsledkov za PNV, ki je v naši raziskavi zelo različna od podatkov drugih raziskovalcev. Verjetno dobimo tako razliko zato, ker je PP povezan z več dejavniki, zaradi majhnega števila vključenih preiskovank, različnega števila preiskovank po skupinah GS, vključevanja večplodnih nosečnosti, različnega odstotka vključenih privesnic.

## ZAKLJUČKI

### Preventivno dajanje kortikosteroidov

Sklepamo, da je prenos podatkov s PZ v bazo podatkov dober, ker se odstotki o danih KS naše raziskave in po podatkih NPIS iz IVZ RS ujemajo. Odstotek nosečnic, ki dobijo KS, je po naših izsledkih še enkrat višji kot po državno uradnih podatkih NPIS iz IVZ RS. Vzrok temu je nebeleženje dajanja KS na zadnji strani PZ, od koder se podatki vnašajo v bazo podatkov in analizirajo.

## LITERATURA

1. Svetovna zdravstvena organizacija. Mednarodna klasifikacija boleznin in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene. Deseta revizija. 1. knjiga. Geneva; 1992. p. 773.
2. Novak - Antolič Ž. Grozeči prezgodnji porod. In: Pajntar M, Novak - Antolič Ž, eds. Nosečnost in vodenje poroda. Ljubljana: Cankarjeva založba; 1994. p. 81-6.
3. Johnson P. Suppression of preterm labor. *Drugs* 1993; 45 (5): 684-92.
4. Crowley P, Chalmers I, Keirse MJNC. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: An overview of evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 11-25.
5. Keirse MJNC. New perspectives for the effective treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 618-28.
6. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth (Cochrane Review). In: *The Cochrane library*, Issue 2. Oxford; 2002. Upadte Software.
7. Robinson JN, Regan JA, Norwitz ER. The epidemiology of preterm labor. *Semin Perinatol* 2001; 25 (4): 204-16.
8. Novak - Antolič Ž. Predicting preterm delivery and lowering very preterm delivery rate. *J Perinat Med* 2001; 29: 469-75.
9. Anon. Perinatalni informacijski sistem Slovenije. *Zdrav Var* 2002; 41 (Suppl 5): 15.
10. Blanco JD. Clinical problem of preterm labor. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43 (4): 713-6.
11. Babnik J. Novorojenček s problemi. In: Pajntar M, Novak - Antolič Ž, eds. Nosečnost in vodenje poroda. Ljubljana: Cankarjeva založba; 1994. p. 255-68.

Dokazali smo, da je odstotek nosečnic, ki so rodile prezgodaj (od 28.<sup>0/7</sup> in 32.<sup>6/7</sup> tedna GS) in dobile KS v letu 2000 v Porodnišnici Ljubljana, visok (84,5%), vendar še vedno ne dosega odstotka v drugih državah, kjer je nad 95%. Zato se je treba še naprej truditi, da ta odstotek povišamo.

### Fosforilirana oblika IGFBP-1 pri napovedovanju prezgodnjega poroda

Določili smo standardne vrednosti testa za določanje pHIGFBP-1, ki jih je treba preveriti na večjem številu preiskovank. NNV je bila 100%. Zato bi test lahko bil uporaben pri izključitvi PP. Verjetnost, da nosečnica ne bo rodila v 14 dneh po negativnem testu, je zelo visoka.

Za nadaljnje raziskave priporočamo vključiti več preiskovancev, v kontrolno skupino vključiti popolnoma zdrave nosečnice, natančneje definirati vključitvena merila (npr. krvavitev, ki se ustavi, večplodna nosečnost).

## ZAHVALA

Najlepše se zahvaljujemo najini mentorici prof. dr. Živi Novak - Antolič, dr. med., in somentorici prim. as. Tončki Završnik, dr. med., ki sta naju vpeljali v raziskovalno delo, naučili videti bistvo in nama s svojimi idejami, nasveti in spodbudo aktivno pomagali pri premagovanju težav, s katerimi se sreča mladi raziskovalec pri svojem delu, ter nama vlili veselje za nadaljnje delo.



12. Toplak OM, Kveder OD, Rudolf A. Poročilo o delu komisij za zniževanje umrljivosti dojenčkov. *Zdrav Var* 1997; 36: 22-9.
13. Challis JRG. Mechanism of parturition and preterm labor. *Obstet Gynecol Surv* 2000; 55 (10): 650-60.
14. Kornhauser - Cerar L, Stojanović E, Stirn - Kranjc B, et al. Spremljanje razvoja pri otrocih rojenih z nizko porodno težo. In: Novak - Antolič Ž, ed. *Prezgodnji porod in nedonošenček*. Zbornik prispevkov 2. Novakovi dnevi z mednarodno udeležbo; 31. maj-2. junij 2001; Maribor, Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Združenje za perinatalno medicino; 2001.
15. Lijana Zaletel - Kragelj. Analiza učinkovitosti multiple regresije, diskriminantne analize in logistične regresije pri identifikaciji in vrednotenju napovednih dejavnikov prezgodnjega poroda [doktorska disertacija]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 1997.
16. Saurel-Cubizolles MJ, Di Renzo GC, Breart G, et al. Women's work and preterm birth: epidemiological knowledge and description of a European project. *Prenat Neonat Med* 1997; 2: 161-80.
17. Ribič - Pucelj M. Razvojne nepravilnosti maternice kot vzrok za prezgodnji porod in intrauterini zastoj rasti ploda [doktorska disertacija]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 1996.
18. 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. *The perinatal medicine of the new millennium. Proceedings of the 5th World Congress of perinatal medicine*; 2001 Sep 23-27; Barcelona. Bologna: Monduzzi Editore; 2001. p. 647-50.
19. Verdenik I. Večplastni napovedni model prezgodnjega poroda [doktorska disertacija]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2002.
20. Viehweh B. Praevention der Fruehgeburt. In: Friese K, Plath C, Briese V, eds. *Fruehgeburt und Frueh geborenes*. Berlin: Springer; 2000. p. 137-49.
21. Robinson JN, Regan JA, Norwitz ER. The epidemiology of preterm labor. *Semin Perinatol* 2001; 25 (4): 204-14.
22. Lockwood CJ. Recent advances in elucidating the pathogenesis of preterm delivery, the detection of patients at risk, and preventative therapies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1994; 6 (1): 7-18.
23. Gomez R, Romero R, Edwin SS, et al. Pathogenesis of preterm labor and preterm premature rupture of membranes associated with intraamniotic infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11 (1): 135-76.
24. Avanzo - Velkavrh M, Assejev V, Novak - Antolič Ž. Vnetja v obporodnem obdobju. *Zdrav Vestn* 1998; 67: 515-8.
25. Novak M, Prosen B. Pogostnost bakterijske vaginoze in povezava s prezgodnjim porodom. *Med Razgl* 1998; 37: 483-96.
26. Lockwood CJ, Kuczynski E. Risk stratification and pathological mechanisms in preterm delivery. *Pediatr Perinat Epidemiol* 2001; 15 (2): 78-89.
27. Gravett MG. Intrauterine infection and preterm delivery: insights into endocrine and immune mechanisms. In: Novak - Antolič Ž, ed. *Prezgodnji porod in nedonošenček*. Zbornik prispevkov 2. Novakovi dnevi z mednarodno udeležbo; 31. maj-2. junij 2001; Maribor, Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Združenje za perinatalno medicino; 2001.
28. Assejev V, Avanzo - Velkavrh M, Novak - Antolič Ž, et al. Vnetja v obporodnem obdobju. *Zdrav Vestn* 2003; 72: 131-4.
29. Hayashi RH, Mozurkewich EL. How to diagnose preterm labor: a clinical dilemma. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43 (4): 768-77.
30. Lockwood CJ. The diagnosis of preterm labor and the prediction of preterm delivery. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38 (4): 675-87.
31. Novak - Antolič Ž, Verdenik I, Assejev V, et al. Ocenjevanje tveganja za prezgodnji porod. *Zdrav Vestn* 2001; 70: 347-9.
32. Katz M, Goodyear K, Creasy RK. Early symptoms of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1150-3.
33. Koistinen R, Angervo M, Leinonen P, et al. Phosphorylation of insulin-like growth factor-binding protein-1 increases in human amniotic fluid and decidua from early to late pregnancy. *Clin Chim Acta* 1993; 215: 189-99.
34. Westwood M, Gibson JM, Davies AJ, et al. The phosphorylation pattern of insulin-like growth factor-binding protein-1 in normal plasma is different from that in amniotic fluid and changes during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79 (6): 1735-41.
35. Nuutila M, Hiilesmaa V, Kärrkainen T, et al. Phosphorylated isoforms of insulin-like growth factor-binding protein 1 in the cervix as a predictor of cervical ripeness. *Obstet Gynecol* 1999; 94 (2): 243-9.
36. Rutanen E-M, Pekonen F, Kärrkainen T. Measurement of insulin-like growth factor-binding protein-1 in cervical/vaginal secretions: comparison with the ROM-check Membrane Immunoassay in the diagnosis of ruptured fetal membranes. *Clin Chim Acta* 1993; 214: 73-81.
37. Rutanen E-M, Kärrkainen T, Lehtvirta J, et al. Evaluation of the rapid strip test for insulin-like growth factor-binding protein-1 in detection of amniotic fluid in the vagina. *Clin Chim Acta* 1996; 253: 91-101.
38. Lembet A, Eroglu D, Ergin T, et al. New rapid bed-side test to predict preterm delivery: phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical secretions. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002; 81 (8): 706-12.
39. Lamont RF. The management of preterm labor. *Clin Obstet Gynecol* 1986; 13: 231-46.
40. Johnson P. Suppression of preterm labor. *Drugs* 1993; 45: 684-92.

41. Pušenjak S, Jeruc J. Priporočilo SK Kliničnega oddelka za perinatologijo. Preprečevanje dihalne stiske novorojenčkov z deksametazonom, 25/00.
42. Kirar-Fazarinc I. Perinatal information system of Slovenia – benefits, problems and future options. In: Novak - Antolič Ž, ed. Učinkovitost predporodnega varstva v Sloveniji. Zbornik prispevkov 1. Novakovi dnevi z mednarodno udeležbo; 2000; Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Združenje za perinatalno medicino; 2000.
43. Kekki M, Kurki T, Karkkainen T, et al. Insulin-like growth factor-binding protein-1 in cervical secretion as a predictor of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 546–51.
44. Urška Kogovšek. Oblika partograma in izid poroda [raziskovalna naloga]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 1999.