

Prijevremeni porođaj: globalni pogled na rastući javnozdravstveni problem

Preterm birth: A global perspective of a growing public health problem

Anita Barišić^{1*}, Aleks Finderle²

Sažetak. Prijevremeni porođaj jedan je od vodećih svjetskih zdravstvenih problema i prioriteta. Iako postoje standardizirani globalni indikatori za optimizaciju sakupljanja i izvještavanja podataka, oni su još uvijek neprimjereni za međunarodnu usporedbu. Ovim kratkim preglednim člankom prikazane su aktualne spoznaje i kontroverze vezane uz definiciju, epidemiologiju te uzroke prijevremenog porođaja, utemeljene na najnovijim rezultatima opažajnih i pokusnih istraživanja te sustavnih pregleda i metaanaliza.

Ključne riječi: epidemiologija; nedonošenost; opstetricija; prijevremeni porođaj

Abstract. Preterm birth is a major public health issue and one of the most important clinical problems. Although standard global indicators for monitoring and reporting of the data exist, at the moment they are inadequate for international comparisons. This mini-review gives an overview of the current knowledge and controversies regarding the definition, epidemiology and causes of preterm birth, based on the most recent findings of observational and experimental studies, systematic reviews and meta-analyses.

Key words: epidemiology; obstetrics; prematurity; preterm birth

¹ Zavod za medicinsku biologiju i genetiku, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

² Klinika za ginekologiju i porodništvo, KBC Rijeka, Rijeka

***Dopisni autor:**

Anita Barišić, dr. med.
Zavod za medicinsku biologiju i genetiku,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci,
Braće Branchetta 20, 51 000 Rijeka
e-mail: anita.barisic@uniri.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

DEFINICIJA

Prijevremeni porođaj (PP) definira se kao rođenje djeteta prije navršenog 37. tjedna trudnoće (259 dana) i javlja se u približno 9,6 % svjetske populacije^{1,2}. Ovisno o tjednu trudnoće, PP se dijeli u četiri skupine: izrazito ili ekstremno rani PP (engl. *extreme preterm birth* – EPTB), prije navršenog 28. tjedna, vrlo rani PP (engl. *very early preterm birth* – VEPTB), između navršenog 28 i 31 + 6/7 tjedna, rani PP (engl. *moderate preterm birth* –

S obzirom na procijenjenu globalnu učestalost od 9,6 % te činjenicu da se radi o vodećem uzroku neonatalnog morbiditeta i mortaliteta, s dugoročnim posljedicama i za zdravlje majki, prijevremeni porođaj predstavlja značajni globalni javnozdravstveni problem.

MPTB), između navršena 32 i 33 + 6/7 tjedna, te kasni PP (engl. *late preterm birth* – LPTB), između 34 i 36+6/7 tjedana³. Kasni porođaji čine većinu svih prijevremenih porođaja (60 – 70 %). Slijedi 20 % ranih, oko 15 % vrlo ranih porođaja te oko 5 % PP-a prije navršenih 28 tjedana trudnoće⁴.

Kontroverzna hipoteza 1: *Donja granica trajanja trudnoće kod prijevremenog porođaja nije jasno utvrđena na globalnoj razini.*

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) donja granica trajanja trudnoće kod PP-a je navršena 22 tjedna, što je usvojila i vitalna statistika u Republici Hrvatskoj 2001. godine^{1,5}. U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) granica je navršenih 20 tjedana, a u nekim zemljama koristi se još uvijek porođajna masa kao surogat za određivanje dobi trudnoće jer ju je lakše odrediti nego dob trudnoće, a dobro s njom korelira⁶.

Komentar autora: Iako postoji jasno utvrđena donja (i gornja) granica trajanja trudnoće kod PP-a, do razilaženja u primjeni ipak dolazi s obzirom na definiciju donje granice koja dijeli porođaj od pobačaja sa svim medicinskim, pravnim i etičkim posljedicama. Donja granica bi, zapravo, trebala ujednačiti sve navedeno na svjetskoj razini, što je gotovo nemoguće. U svakom slučaju, bila ona postavljena na 20, 22, ili 24 tjedna, predstavlja izrazito nisku dob trudnoće u kojoj su zdravstvene perspektive za nezrelo novorođenče izrazito loše.

EPIDEMIOLOGIJA

S obzirom na procijenjenu globalnu učestalost te činjenicu da se radi o vodećem uzroku neonatalnog morbiditeta (> 50 %) i mortaliteta (75 %), s dugoročnim posljedicama i za zdravlje majki, PP predstavlja značajni globalni javnozdravstveni problem^{2,4}. Prijevremeno rođeno dijete, u usporedbi s terminskim, nezrelo je i manje sposobno prilagoditi se životnim uvjetima izvan majke. Dvije trećine djece koja su rođena prije navršena 32 tjedna trudnoće ili im je porođajna masa bila manja od 1500 g ima neki trajni hendikep. Nažalost, povećanu opasnost od trajnih posljedica i visoki mortalitet u dječjoj dobi imaju i djeca rođena između 34. i 37. tjedna trudnoće, posebice ako su pothranjena, rođena s konatalnom infekcijom ili imaju dokazane promjene morfologije mozga⁷. Više od 60 % prijevremeno rođene djece rođeno je u zemljama južne Azije i subsaharske Afrike, što čini ukupno 9,1 milijun nedonoščadi (udio u ukupnom broju rođenih 12,8 %). Očekivano, udio nedonoščadi obrnuto je proporcionalan bruto domaćem proizvodu (BDP) većine istraživanih zemalja. Tako je u zemljama s nižim BDP-om udio nedonoščadi u pravilu veći od 11,8 %, onih sa srednjim između 9,3 % i 11,8 %, a u onima višeg BDP-a manji od 9,3 %⁸.

Kontroverzna hipoteza 2: *Prijevremeni porođaj prisutan je i u najrazvijenijim zemljama svijeta.*

Prijevremeni porođaj jedan je od vodećih javnozdravstvenih problema i u najrazvijenijim zemljama svijeta. Taj problem postaje još ozbiljniji ako se uzme u obzir trend njegova porasta usprkos poboljšanju zdravstvene zaštite i skrbi, upotrebi novih lijekova te nove tehnologije. Primjerice, Sjedinjene Američke Države ubrajaju se u zemlje s najvećim brojem prijevremeno rođene djece (> 0,5 milijuna prijevremeno rođenih, stopa 12,5 %)^{6,9}.

Komentar autora: Velik broj prijevremeno rođenih u SAD-u u manjoj je mjeri posljedica niže postavljene donje granice za PP (20 tjedana), a u većoj odražava neujednačenost zdravstvene zaštite u toj zemlji. Naime, u određenim kategorijama stanovništva problem prijevremenog porođaja može se povezati s lošom antenatalnom skrbi i socioekonomskim razlozima, dok u drugim (bogatijim) dijelovima društva temelj problema predstavlja porast udjela medicinski induciranih porođaja.

Izveštavanje o prijevremenom porođaju

Postoje ograničenja u procjenama globalnog opterećenja prijevremenim porođajem jer se često donose u odsutnosti pouzdanih, populacijski reprezentativnih podataka¹⁰. Svjetska zdravstvena organizacija i Ujedinjeni narodi razvili su standardizirane globalne indikatore kako bi optimizirali sakupljanje, izvještavanje i međunarodne usporedbe podataka. Za procjenu stope PP-a predloženi indikator koristi živorodne od 22. do 37. tjedna trudnoće, uključujući jednoplodne i višeplodne trudnoće^{2,8}.

Kontroverzna hipoteza 3: *Međunarodne razlike u stopama prijevremenog porođaja ovise o kvaliteti prikupljanja podataka te odabiru metode za procjenu dobi trudnoće.*

U praksi neke zemlje u statistička izvješća ubrajaju samo jednoplodne trudnoće te neadekvatno klasificiraju perinatalni mortalitet¹¹. Također, značajan je i odabir metode za procjenu dobi trudnoće. Danas većina centara koristi ultrazvučnu procjenu prema biometrijskim podacima iz prvog tromjesečja ili kombinaciju algoritma te metode s procjenom dobi trudnoće prema zadnjoj menstruaciji¹². Ostale metode, kao što je izračun ovisno o datumu zadnje menstruacije, mjerenje visine simfiza – fundus, pregled novorođenčeta ili korištenje porođajne mase kao surogata za dob trudnoće (osobito u zemljama sa smanjenim mogućnostima prenatalne skrbi) nisu pouzdane². Treba uzeti u obzir i činjenicu da se dob trudnoće može prikazivati u navršenim, tekućim ili najbližim tjednima, što može dovesti do zabune.

Komentar autora: U Kliničkom bolničkom centru (KBC) Rijeka koristi se procjena dobi trudnoće prema zadnjoj menstruaciji. Ako se ona razlikuje od ultrazvučne procjene prema biometrijskim podacima više od sedam dana, vrši se korekcija prema ultrazvučnoj procjeni.

ETIOLOGIJA

Prema uzroku, prijevremeni porođaj se dijeli u tri skupine:

1. Jatrogeni prijevremeni porođaj, koji je indiciran zbog patoloških stanja vezanih uz majku (preeklampsija, eklampsija, abrupcija placente) i/ili fetus (intrauterino zaostajanje u rastu, fetalni distres).

2. Spontani prijevremeni porođaj (SPP), koji započinje kontrakcijama bez prsnuća vodenjaka prije navršenog 37. tjedna trudnoće.
3. Prijevremeno prsnuće plodovih ovoja (PPPO), koje započinje prsnućem ovoja barem sat vremena prije početka trudova prije navršenog 37. tjedna trudnoće⁴.

Jatrogeni prijevremeni porođaj

Kontroverzna hipoteza 4: *Jatrogeni prijevremeni porođaji danas čine trećinu ukupnog udjela u prijevremenim porođajima.*

Udio jatrogenih PP-a izuzetno se razlikuje među zemljama te neposredno odražava razvijenost sredine. Procjene se kreću od 20 % do čak 35 % ukupnog udjela PP-a⁴. Zbog poboljšanja općeg i zdravstvenog standarda u dobro razvijenim zemljama umanjen je rizik ostalih dviju potkategorija prijevremenog porođaja, dok je kategorija jatrogenog prematuriteta u porastu. S obzirom na značajno bolje perinatalne ishode novorođenčadi koja pripadaju kategoriji jatrogenog prematuriteta u usporedbi sa spontano prijevremeno rođenima (s posebnim naglaskom na PPPO), ključno bi bilo, osim sagledavanja trenda kretanja PP-a u pojedinoj zemlji, sagledati i uzrok PP-a koji pridonosi tom trendu¹³.

Komentar autora: Različiti čimbenici pridonose porastu jatrogenog PP-a u razvijenim zemljama, s posebnim naglaskom na stariju životnu dob majke i pridružene kronične bolesti te porast udjela višeplođnih trudnoća. Bolji perinatalni ishod (smanjeni neonatalni morbiditet i mortalitet) ove skupine u usporedbi sa skupinom spontano prijevremeno rođenih objašnjava se činjenicom da su rizične trudnoće bolje praćene te imaju otvorene mogućnosti prijevremene indukcije poroda ako korist prijevremenog rođenja nadmaši njegove rizike. Također, u slučajevima inducirano PP-a, osigurava se profilaktička kortikosteroidna terapija, što dodatno poboljšava neonatalne ishode u jatrogenoj skupini¹³.

Spontani prijevremeni porođaj

Spontani prijevremeni porođaj koji započinje kontrakcijama i prijevremeno prsnuće plodovih ovoja zajedno čine grupu spontanih prijevremenih porođaja koji se danas smatraju kliničkim sindromom¹⁴. Napredak u razumijevanju, prevenciji,

dijagnozi te pravilnom liječenju prijevremenog porođaja zahtijeva upravo prepoznavanje koncepta PP-a kao kliničkog sindroma s brojnim uzrocima te kompleksnim mehanizmima nastanka svakoga od njih. Poznati uzroci navedenog sindroma svrstavaju se u nekoliko temeljnih skupina: infekcija i/ili upala, prerastegnutos maternice, uteroplacentarna ishemija i/ili krvarenje te insuficijencija cerviksa¹². Od svih pretpostavljenih uzroka samo infekcija i upala imaju čvrsto dokazanu povezanost s prijevremenim porođajem (sa značajno češćom infekcijom u podlozi PPROM-a)¹⁴.

Intrauterina infekcija

Tijekom trudnoće nastaju određene promjene u majčinu imunom sustavu, odnosno razvija se sustavna supresija staničnog u korist humoralnog imuniteta. U prilog slabljenju stanične imunosti govori podatak da žene u trudnoći češće obolijevaju od gljivičnih infekcija, nekih zloćudnih bolesti te imaju slabiju kožnu reakciju na tuberkulozu⁷. Intrauterina infekcija jedan je od rijetkih poznatih uzroka prijevremenog porođaja koja aktivacijom kaskade prostaglandina dovodi do PP-a. To može biti infekcija majke (infekcije mokraćnih putova, bakterijska vaginoza), infekcija ploda i/ili infekcija posteljice. U velikoj mjeri PP je posljedica subkliničke infekcije koja se teško može dokazati¹⁴.

Mikroorganizmi mogu doći do amnijske šupljine na nekoliko načina: ascendentnim putem preko vagine i cerviksa, hematogenom diseminacijom preko placente, akcidentalno tijekom različitih invazivnih procedura te retrogradnim putem preko jajovoda. Najčešće invazija mikroorganizama nastupa ascendentnim putem, u drugom tromjesečju^{16,17}.

Što je manja dob trudnoće, veća je mogućnost da će se žena prezentirati s intrauterinom infekcijom. Gotovo svi porođaji prije 28 tjedana uzrokovani su sindromom intraamnijske infekcije, za razliku od kasnih PP-a, kada je sindrom intraamnijske infekcije odgovoran za približno 10 % PP-a¹⁸.

Čimbenici rizika

Uzimajući u obzir činjenicu da u većine slučajeva (> 50 %) uzrok prijevremenog porođaja ostaje nepoznat (idiopatski SPP), struka se oslanja na određivanje čimbenika rizika¹⁸. Otkrivanje čimbenika rizika predstavlja prvi korak u sprječavanju i lije-

čenju PP-a, a također može dati važne informacije o mehanizmima koji dovode do njega. Danas je poznato mnogo majčinih i/ili fetalnih čimbenika koji su povezani s PP-om, a uključuju različite demografske pokazatelje, stanje uhranjenosti, opterećenu ginekološku i opstetričku anamnezu, dosadašnji tijek trudnoće, upale, pojavu kontrakcija i promjene duljine cerviksa.

Poremećeni odnos čimbenika rizika i zaštitnih mehanizama dovodi do promjene stanja maternice iz električne i mehaničke tišine u aktivno, kontraktilno stanje koje odgovara pojavi trudova te PPPO-u⁶. Od svih čimbenika rizika, najsnažnijim prediktorima PP-a smatraju se pozitivna osobna i/ili obiteljska anamneza te višeploidna trudnoća.

Kontroverzna hipoteza 5: *Žena je genetički predisponirana za prijevremeni porođaj.*

Žene koje su rođene prijevremeno i/ili imaju sestre koje su prijevremeno rodile, imaju i same 80 % veći rizik za prijevremeni porođaj¹⁹. Također, studije na blizancima upućuju na njegovu nasljednost do 40 %²⁰. Nadalje, žene koje su prvo dijete rodile prijevremeno imaju tri do sedam puta veći rizik za PP i u drugoj trudnoći u usporedbi sa ženama koje su prvo dijete rodile terminski²¹. Dokazano je i da se učestalost PP-a znatno razlikuje s obzirom na geografsku i etničku pripadnost²². Sustavnim pregledom iz 2013. godine evaluirana je povezanost između različitih etničkih grupa i prijevremenog porođaja te je dobiven povećan omjer izgleda (OR = 2) za crnu rasu²³. Zaključno, istraživanja genetičke povezanosti u obliku genetičkih asocijacijskih studija identificirala su varijante sekvence gena kandidata majke i/ili fetusa koje modificiraju rizik za PP²⁴⁻²⁶.

Komentar autora: U povećani omjer izgleda za crnu rasu moguće je da su uključeni i ekonomski čimbenici koji su u prosjeku niži kod žena crne rase, a koji su također povezani s većom učestalošću PP-a. Također, uzimajući u obzir složene interakcije majke i ploda, kao i utjecaj unutarnjeg i vanjskog okoliša na gensku ekspresiju, nova istraživanja pozornost su usmjerila i na proučavanje epigenetičkih mehanizama regulacije aktivnosti gena^{27,28}.

Kontroverzna hipoteza 6: *višeploidna trudnoća = prijevremeni porođaj*

Višeploidna trudnoća, neovisno o načinu začeća, također predstavlja čimbenik rizika za PP. Smatra se da je u podlozi mehanizam prekomjernog ra-

stezanja maternice koje posljedično može dovesti do uterinih kontrakcija i PPPO-a²⁹. Ovim mehanizmom može se objasniti i veza broja plodova u maternici s duljinom trajanja trudnoće. Tako će se većina blizanaca roditi između 33 i 35 tjedna trudnoće, trojaka između 30 i 32 tjedna trudnoće, a četvoraka između 28 i 29 tjedana⁵.

Komentar autora: U kontekstu rizika prijevremenog rađanja, važno je naglasiti značaj korioniciteta (i amnioniciteta). Naime, stopa spontanog prijevremenog poroda u monokorionskih blizanaca < 37, < 34 i < 32 tjedna značajno je veća u usporedbi s onom u dikorionskih blizanaca³⁰. U monoamnijskih blizanaca stopa PP-a (kao i ostalih poremećaja) je veća u odnosu na biamnijske. Pravilno prepoznavanje monokorionskih i monoamnijskih blizanaca tijekom rane trudnoće omogućuje pravodobno započinjanje postupaka za sprječavanje PP-a⁷.

Kontroverzna hipoteza 7: *Prijevremeni porođaj ovisi o demografskim i socioekonomskim varijablama populacije.*

Trudnice mlađe od 18 godina, kao i one u starijoj životnoj dobi, imaju povećani rizik za PP u usporedbi s onima starosti 25 – 29 godina^{31,32}. Točnije, prema objavljenoj metaanalizi Kozuki i sur.³³, kategorija nulipara mlađih od 18 godina smatra se najugroženijom za prijevremeni porođaj. Nadalje, niski stupanj obrazovanja povezan je s većom stopom prijevremenog porođaja³⁴. Prijevremeni porođaj je također povezan sa socioekonomskom ugroženošću te stresnim životnim razdobljima u životu trudnice^{35,36}. Nasilje partnera u trudnoći također pridonosi povećanoj stopi PP-a³⁷.

Komentar autora: Niski stupanj obrazovanja teško je razgraničiti u odnosu na mlađu životnu dob majke. Niski socioekonomski uvjeti života trudnice podrazumijevaju lošiju prehranu, veću podložnost infekcijama te slabiju kontrolu trudnoća. Potencijalni mehanizam djelovanja stresa na trudnoću sastoji se u promociji subkliničke infekcije koja može dovesti do PP-a.

Kontroverzna hipoteza 8: *Majka može promjenom stila života smanjiti rizik za prijevremeni porođaj.*

Pušenje u trudnoći na sličan način pridonosi povišenoj stopi prijevremenog porođaja kao i zloupotreba alkohola i droga³⁸⁻⁴⁰. Sustavnim pregledom više prospektivnih studija ustanovljena je poveza-

nost umjerenog (10 – 20 cigareta na dan) i prekomjernog pušenja (više od 20 cigareta na dan) s prijevremenim porođajem, kao i ovisnost rizika o dozi (broju cigareta)⁴¹.

Nutritivni status majke najlakše je opisati indeksom tjelesne mase (ITM) te serumskom analizom različitih analita. Niži stupanj uhranjenosti u smislu niskog ITM-a te nižih vrijednosti oligoelementa (željeza, folata, vitamina D i/ili cinka) povezuje se s većim rizikom spontanog prijevremenog porođaja⁴²⁻⁴⁵. Studije koje su pretilost, kao

Rano otkrivanje rizičnih čimbenika prijevremenog porođaja, pravovremena dijagnoza i liječenje predstavljaju jedan od vodećih zadataka u današnjem porodništvu. Dobro dizajnirane studije, koje su reprezentativne za populaciju te definiraju, mjere i izvještavaju o prijevremenom porođaju na standardizirani način, potrebne su kako bi premostile nedostatnosti pouzdanih, populacijski reprezentativnih podataka u ovom trenutku.

drugu krajnost, povezale s prijevremenim porođajem, zapravo ukazuju na posrednu vezu PP-a s preeklampsijom i dijabetesom, stanjima tipičnima za preuhranjene i pretile trudnice⁴⁶.

Komentar autora: Smatra se da pušenje indirektno utječe na PP, primjerice, povećanjem rizika za intrauterinu infekciju zbog smanjenja majčinog imuniteta, pojačane produkcije prostaglandina, što može dovesti do SPP-a ili smanjenjem sinteze kolagena, što može dovesti do PPPO-a³⁸. Također, pušenje je često povezano s lošijim psihosocijalnim i socioekonomskim statusom koji su i sami čimbenici rizika. Konačno, nikotin i ugljični monoksid su snažni vazokonstriktori koji smanjuju uteroplacentarni protok krvi⁴⁷.

Veći rizik za SPP u žena s niskim ITM-om može se objasniti manjim volumenom cirkulirajuće krvi, što rezultira smanjenjem protoka kroz posteljicu⁴⁸ te manjom ukupnom količinom vitamina i minerala, što može dovesti do infekcije^{48,49}.

Kontroverzna hipoteza 9: *Kronične bolesti majke zahtijevaju dovršenje trudnoće prije termina.* Bilo kakva operacija, a posebno operacija u abdominalnoj regiji trudnice u drugom ili trećem tromjesečju povezana je s većom učestalosti PP-a⁵⁰. Također, kronične bolesti majke kao što su šećer-

na bolest, hipertenzija, bolesti štitnjače, astma, sistemski lupus eritematosus te druge kolagenoze mogu zahtijevati dovršenje trudnoće prije termina zbog komplikacija osnovne bolesti⁵¹⁻⁵⁴. Neurološka stanja poput epilepsije, bipolarnog poremećaja te depresije također su povezana s većom učestalošću PP-a⁵⁵⁻⁵⁷.

Komentar autora: Žene s kroničnim bolestima trebale bi planirati trudnoću nakon što se postigne optimalna kontrola njihove bolesti. Naime, osim što je rizik za komplikacije u trudnoći značajno veći za samu majku, treba voditi računa i o fenomenu fetalnog programiranja, odnosno posljedicama za fetus. Fetalno programiranje podrazumijeva da tijekom kritičnih razdoblja prenatalnog razvoja može doći do trajnih promjena na razini molekularne strukture metabolizma. Takve promjene mogu imati dugoročne posljedice, odnosno dovode do povećanog rizika za nastajanje metaboličkih poremećaja u kasnijoj životnoj dobi, kao što su koronarna bolest srca, dijabetes melitus tip 2, hipertenzija i moždani udar⁵⁸. Bez obzira na to koja je kronična bolest u pitanju, uz odgovarajuću medicinsku skrb, majčino odgovorno ponašanje i praćenje liječničkih uputa, rizik za komplikacije u takvim trudnoćama, kao i za PP, može se smanjiti, tj. optimizirati.

Kontroverzna hipoteza 10: Rizik za prijevremeni porođaj moguće je predvidjeti na temelju obilježja trudnoća.

Kratki vrat maternice jedan je od najvažnijih prediktora za spontani PP: što je kraći, veći je rizik za PP (duljina < 25 mm se uobičajeno uzima kao granična)⁵⁹. Svako vaginalno krvarenje, a posebno krvarenje uzrokovano placentalom abrupcijom ili placentom previjom, povezano je s većom učestalošću PP-a⁵¹. Osim toga, prijevremeni porođaj češći je u nekih uterinih (polihidramnion ili oligohidramnion, anomalije uterusa, lejomiom) ili fetalnih (zastoj rasta, prirođene greške u razvoju) stanja⁶⁰⁻⁶².

Jednoplodne i višepodne trudnoće začete umjetnim putem imaju neovisno povišene rizike za PP u usporedbi sa spontano začetima^{63,64}. Žene s uzastopnim trudnoćama, odnosno intervalima između trudnoća manjima od 6, odnosno 12 mjeseci, također pokazuju povećani omjer izgleda (do 2 puta) za PP⁶⁵. Predloženi mehanizmi koji mogu objasniti ovu vezu uključuju smanjene zali-

he vitamina, minerala i aminokiselina, cervikalnu insuficijenciju te potrebno vrijeme da se uterus vrati u početno stanje⁶⁶.

Komentar autora: Iako postoje probirni testovi rizika od prijevremenog rađanja korištenjem cervikometrije uz biokemijske čimbenike iz krvi i/ili brisa rodnice ili cerviksa, još uvijek nisu na stupnju razvoja koji bi opravdao njihovu široku primjenu, s obzirom na to da su karakterizirani niskom pozitivnom prediktivnom vrijednošću koja dovodi do velikog broja lažno pozitivnih nalaza te nepotrebne hospitalizacije i terapije. Pokušaji liječenja PP-a svode se na njegovo sprječavanje, odnosno simptomatsko prekidanje već započetih trudova. Uspjeh se postiže u manje od trećine trudnoća, a učinak najrazličitijih lijekova s tokolitičkim učinkom vrlo je sličan⁷.

ZAKLJUČAK

Prijevremeni porođaj definira se kao rođenje djeteta između 22. i 37. tjedna trudnoće. Njegove kratkoročne i dugoročne posljedice najčešći su uzrok ranog i kasnog novorođenačkog pobola i smrtnosti u razvijenim zemljama svijeta te kao takav predstavlja jedan od vodećih zdravstvenih problema i prioriteta na globalnoj razini. Rano otkrivanje uzročnih i rizičnih čimbenika prijevremenog porođaja, pravovremena dijagnoza i liječenje predstavljaju jedan od vodećih zadataka u današnjem porodništvu. Dobro dizajnirane studije, koje su reprezentativne za populaciju te definiraju, mjere i izvještavaju o prijevremenom porođaju na standardizirani način, potrebne su kako bi premostile nedostatnosti pouzdanih, populacijski reprezentativnih podataka u ovom trenutku.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. World Health Organization [Internet]. Preterm birth. c2019 [cited 2019 Nov 27]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.
2. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;52:3-12.
3. Hamilton BE, Martin JA, Osterman MJ. Births: Preliminary Data for 2015. *Natl Vital Stat Rep* 2016;65:1-15.
4. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75-84.

5. Stanojević M. Prevencija prijevremenog poroda – gledište neonatologa. *Paediatr Croat* 2016;60:137-45.
6. The Global Action Report on Preterm Birth [Internet]. Born Too Soon. c2012 [cited 2019 Nov 28]. Available from: https://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204_borntoosoon-report.pdf
7. Elvedi-Gašparović V. Prijevremeni porođaj. In: Đelmiš J, Orešković S. *Fetalna medicina i opstetricija*. Zagreb: Medicinska naklada, 2014;358-362.
8. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012;379:2162e72.
9. Shapiro-Mendoza C, Lackritz E. Epidemiology of late and moderate preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012;17:120-5.
10. AbouZahr C, Boerma T, Hogan D. Global estimates of country health indicators: useful, unnecessary, inevitable? *Glob Health Action* 2017;10:1290370.
11. Liu L, Kalter HD, Chu Y, Kazmi N, Koffi AK, Amouzou A et al. Understanding misclassification between neonatal deaths and stillbirths: empirical evidence from Malawi. *PLoS One* 2016;11:e0168743.
12. Blondel B, Morin I, Platt RW, Kramer MS, Usher R, Breart G. Algorithms for combining menstrual and ultrasound estimates of gestational age: consequences for rates of preterm and postterm birth. *BJOG* 2002;109:718e20.
13. Lisonkova S, Hutcheon JA, Joseph KS. Temporal trends in neonatal outcomes following iatrogenic preterm delivery. *BMC Pregnancy Childbirth* 2011;25:11:39.
14. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science* 2014;345:760-5.
15. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000;342:1500-7.
16. Gomez R, Romero R, Mazor M, Ghezzi F, David C, Yoon BH. *The role of infection in preterm labor and delivery*. London: Churchill Livingstone 1997:85-125.
17. Mueller-Heubach E, Rubinstein DN, Schwarz SS. Histologic chorioamnionitis and preterm delivery in different patient populations. *Obstet Gynecol* 1990;75:622-6.
18. Menon R. Spontaneous preterm birth, a clinical dilemma: etiologic, pathophysiologic and genetic heterogeneities and racial disparity. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:590-600.
19. Winkvist A, Mogren I, Hogberg U. Familial patterns in birth characteristics: impact on individual and population risks. *Int J Epidemiol* 1998;27:248-54.
20. Clausson B, Lichtenstein P, Cnattingius S. Genetic influence on birthweight and gestational length determined by studies in offspring of twins. *BJOG* 2000;107:375.
21. Kazemier BM, Buijs PE, Mignini L, Limpens J, de Groot CJ, Mol BW et al. Impact of obstetric history on the risk of spontaneous preterm birth in singleton and multiple pregnancies: a systematic review. *BJOG* 2014;121:1197e208.
22. Ward K. Genetic factors in preterm birth. *BJOG*. 2003; 110.
23. Schaaf JM, Liem SM, Mol BW, Abu-Hanna A, Ravelli AC. Ethnic and racial disparities in the risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol* 2013;30:433e50.
24. Engel SA, Erichsen HC, Savitz DA, Thorp J, Chanock SJ, Olschan AF. Risk of spontaneous preterm birth is associated with common proinflammatory cytokine polymorphisms. *Epidemiology* 2005;16:469-77.
25. Crider KS, Whitehead N, Buus RM. Genetic variation associated with preterm birth: a HuGE review. *Genet Med* 2005;7:593-604.
26. Menon R, Velez DR, Simhan H, Ryckman K, Jiang L, Thorsen P et al. Multilocus interactions at maternal tumor necrosis factor-alpha, tumor necrosis factor receptors, interleukin-6 and interleukin-6 receptor genes predict spontaneous preterm labor in European-American women. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1616-24.
27. Hong X, Sherwood B, Ladd-Acosta C, Peng S, Ji H, Hao K et al. Genome-wide DNA methylation associations with spontaneous preterm birth in US blacks: findings in maternal and cord blood samples. *Epigenetics* 2018;13:163-72.
28. Tan Q, Li S, Frost M, Nygaard M, Soerensen M, Larsen M et al. Epigenetic signature of preterm birth in adult twins. *Clin Epigenetics* 2018;10:87.
29. Martin JA, Kirmeyer S, Osterman M, Shepherd RA. Born a bit too early: Recent trends in late preterm births. *NCHS Data Brief* 2009;24:1-8.
30. Roman A, Saccone G, Cruz Y, Maruotti G, Satti M, Pasquale M et al. Twin pregnancies and incidence of spontaneous preterm delivery stratified by chorionicity. *AJOG* 2018; 218: S107.
31. Smith GC, Pell JP. Teenage pregnancy and risk of adverse perinatal outcomes associated with first and second births: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2001;323:476.
32. Waldenstrom U, Aasheim V, Nilsen AB, Rasmussen S, Pettersson HJ, Schytt E et al. Adverse pregnancy outcomes related to advanced maternal age compared with smoking and being overweight. *Obstet Gynecol* 2014;123:104e12.
33. Kozuki N, Lee AC, Silveira MF, Sania A, Vogel JP, Adair L et al. The associations of parity and maternal age with small-for-gestational-age, preterm, and neonatal and infant mortality: a meta-analysis. *BMC Public Health* 2013;13:S2.
34. Ruiz M, Goldblatt P, Morrison J, Kukla L, Svancara J, Riitta-Jarvelin M et al. Mother's education and the risk of preterm and small for gestational age birth: a DRIVERS meta-analysis of 12 European cohorts. *J Epidemiol Community Health* 2015;69:826e33.
35. Khashan AS, McNamee R, Abel KM, Mortensen PB, Kenney LC, Pedersen MG et al. Rates of preterm birth following antenatal maternal exposure to severe life events: a population-based cohort study. *Hum Reprod* 2009;24:429e37.
36. Vos AA, Posthumus AG, Bonsel GJ, Steegers EA, Denktas S. Deprived neighborhoods and adverse perinatal outcome: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93:727e40.
37. Hill A, Pallitto C, McCleary-Sills J, Garcia-Moreno C. A systematic review and meta-analysis of intimate partner violence during pregnancy and selected birth outcomes. *Int J Gynaecol Obstet* 2016;133:269e76.
38. Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics,

- and pregnancy outcomes. *Nicotine Tob Res* 2004;6: S125e40.
39. Forray A. Substance use during pregnancy. *F1000Res* 2016;5.
 40. Kesmodel U, Olsen SF, Secher NJ. Does alcohol increase the risk of preterm delivery? *Epidemiology* 2000;11: 512e8.
 41. Shah N, Bracken M. A systematic review and meta-analysis of prospective studies on the association between maternal cigarette smoking and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:465-72.
 42. Hendler I, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Meis PJ, Moawad AH et al. The Preterm Prediction Study: association between maternal body mass index and spontaneous and indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:882-6.
 43. Scholl TO. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr* 2005;81:1218S-22S.
 44. Tamura T, Goldenberg RL, Freeberg LE, Cliver SP, Cutter GR, Hoffman HJ. Maternal serum folate and zinc concentrations and their relationship to pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 1992;56:365-70.
 45. Wei SQ, Qi HP, Luo ZC, Fraser WD. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:889e99.
 46. Goldenberg RL, Tamura T. Prepregnancy weight and pregnancy outcome. *JAMA* 1996;275:1127-8.
 47. Wickström R. Effects of nicotine during pregnancy: human and experimental evidence. *Curr Neuropharmacol* 2007;5:213-22.
 48. Neggers Y, Goldenberg RL. Some thoughts on body mass index, micronutrient intakes and pregnancy outcome. *J Nutr* 2003;133:1737S-40S.
 49. Goldenberg RL. The plausibility of micronutrient deficiency in relationship to perinatal infection. *J Nutr* 2003;133:1645S-48S.
 50. Vujic J, Marsoner K, Lipp-Pump AH, Klaritsch P, Mischinger HJ, Kornprat P. Non-obstetric surgery during pregnancy – an eleven-year retrospective analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019;19:382.
 51. Krupa FG, Faltin D, Cecatti JG, Surita FG, Souza JP. Predictors of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;94:5-11.
 52. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet* 2016; 387:999e1011.
 53. Ray JG, Vermeulen MJ, Shapiro JL, Kenshole AB. Maternal and neonatal outcomes in pregestational and gestational diabetes mellitus, and the influence of maternal obesity and weight gain: the DEPOSIT study. *Diabetes Endocr Pregnancy Outcome Study Tor QJM* 2001;94: 347e56.
 54. Boden R, Lundgren M, Brandt L, Reutfors J, Andersen M, Kieler H. Risks of adverse pregnancy and birth outcomes in women treated or not treated with mood stabilisers for bipolar disorder: population based cohort study. *BMJ* 2012;345:e7085.
 55. Staneva A, Bogossian F, Pritchard M, Wittkowski A. The effects of maternal depression, anxiety, and perceived stress during pregnancy on preterm birth: a systematic review. *Women Birth* 2015;28:179e93.
 56. Viale L, Allotey J, Cheong-See F, Arroyo-Manzano D, Mccorry D, Bagary M et al. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015;386:1845e52.
 57. Wei S, Lai K, Yang Z, Zeng K. Systemic lupus erythematosus and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lupus* 2017;26: 563e71.
 58. Laganović M. Utjecaj intrauterinog zastoja u rastu na visinu arterijskog tlaka i bubrežnu funkciju u odrasloj dobi. Zagreb: Medicinski fakultet, 2011. PhD thesis.
 59. Barros-Silva J, Pedrosa AC, Matias A. Sonographic measurement of cervical length as a predictor of preterm delivery: a systematic review. *J Perinat Med* 2014;42: 281e93.
 60. Fox NS, Roman AS, Stern EM, Gerber RS, Saltzman DH, Rebarber A. Type of congenital uterine anomaly and adverse pregnancy outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27:949e53.
 61. Many A, Hill LM, Lazebnik N, Martin JG. The association between polyhydramnios and preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1995;86:389e91.
 62. Chen YH, Lin HC, Chen SF. Increased risk of preterm births among women with uterine leiomyoma: a nationwide population-based study. *Hum Reprod* 2009;24:3049e56.
 63. Qin JB, Sheng XQ, Wu D, Gao SY, You YP, Yang TB et al. Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes among singleton pregnancies after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2017;295: 285e301.
 64. Qin JB, Sheng XQ, Wang H, Chen GC, Yang J, Yu H et al. Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes associated with in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection among multiple births: a systematic review and metaanalysis based on cohort studies. *Arch Gynecol Obstet* 2017;295:577e97.
 65. Wendt A, Gibbs CM, Peters S, Hogue CJ. Impact of increasing inter-pregnancy interval on maternal and infant health. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012;26:239e58.
 66. Conde-Agudelo A, Rosas-Bermudez A, Castano F, Norton MH. Effects of birth spacing on maternal, perinatal, infant, and child health: a systematic review of causal mechanisms. *Stud Fam Plann* 2012;43:93e114.