

Prvi »Wörthersee Symposium Fetomaternalne Medizin«

Od 22.–27. lipnja 2008. godine u austrijskom mjestu Maria Wörth u neposrednoj blizini Klagenfurta, na obali jezera Wörthersee okruženog Koruškim alpama, održan je I. Wörthersee Symposium »Fetomaternalne Medizin«. Simpozij je okupio ginekologe njemačkog govornog područja – iz Švicarske, Njemačke, Austrije ali i Hrvatske, što je potaknulo guvernera Koruške gospodina Jörga Heidera da tijekom pozdravnog govora u povodu otvorenja simpozija istakne austrijsko-hrvatsko prijateljstvo, te nas utješi zbog tada svježeg poraza na nogometnom prvenstvu.

Simpozij je započeo perinatalnim infekcijama i **cijepljenjem u trudnoći**. Svaka žena bi u reprodukcijjskoj dobi, a prema imunološkom statusu, trebala proći docjepljivanje protiv virusnih infekcija: morbila, mumpsa, rubeole i varičele. Trudnoća nije vrijeme za redovito cijepljenje, premda sva cijepljenja nisu kontraindicirana u trudnoći. Temeljno je pravilo ne cijepiti trudnice živim cjepivima koja u pravilu izazivaju porast tjelesne temperature, ali nemaju teratogeni učinak. Izuzetak predstavljaju cjepiva protiv žute groznice i poliomijelitisa koja su posebice indicirana pri putovanjima u endemske krajeve (Centralna Afrika, Južna Amerika, Jugoistočna Azija). Cijepljenje toksoidima je nasuprot tomu dopušteno tijekom trudnoće. Tijekom razdoblja dojenja, dopuštena su sva cijepljenja. Sezonsko cijepljenje protiv influence svakako treba preporučiti trudnicama koje će roditi u zimsko vrijeme, kada se očekuje najveći broj oboljelih. Osobiti dojam ostavili su podatci o smanjenju učestalosti **konatalne toksoplazmoze** prije i nakon uvođenja serološkog probira na toksoplazmozu u trudnoći. Učestalost konatalne toksoplazmoze do 1975. godine u Austriji je iznosila 50–70/10.000 živorođene djece. Podatci iz 2001./2002. godine govore o postojanju infekcije u 1,6/10.000 živorođene djece. »Austrijski model« se temelji na serološkom testiranju svih trudnica tijekom prvih 12. tjedana trudnoće, te u ponavljanju probira u seronegativnih trudnica svakih 8 tjedana te liječenju trudnica sa serokonverzijom. Veoma uspješnim se pokazuje i »neonatalni probir« – serološki test iz krvi pupkovine kod seronegativnih trudnica, koji se provodi zadnjih pet godina.

Preko 40 pozvanih predavača nije zaobišlo uvijek zanimljive teme o ranim pretkazateljima preeklampsije, o hipertenziji u trudnoći, gestacijskom dijabetesu, koagulaciji, ulozi infekcija u preranom porodu i mjestu progesterona u opstetriciji. Zahvaljujući snažnom razvoju ultrazvučne dijagnostike i uopće perinatologije, probir na **kromosopatije** i na **preeklampsiju** je zadnjih godina vremenski pomaknut u prvo tromjesečje, u 12. tjedan trudnoće. Rani pretkazatelji preeklampsije obuhvaćaju osim **anamnestičkih podataka** (BMI, dijabetes melitus, etnicitet, pojava preeklampsije u ranijoj trudnoći

ili obitelji, te hipertenzija prije trudnoće), **genetički polimorfizam** (polimorfizam biljega trombofilije, MTHFR, antifosfolipidni sindrom), **biokemijske biljege** (PAPP-A, Aktivin A, VEGFR, PP-13, ADAM-12, P-selektin, pentaksin) i **sonografske biljege** mjerene u 12. tjednu trudnoće (doplersku srednju pulzatilnost a. uterinae, volumen placente, power dopler volumen i vaskularizacijski indeks placente). Kombinacijom ranih pretkazatelja u prvom trimestru može se povećati osjetljivost otkrivanja preeklampsije na 75%, uz 5–10% lažno pozitivnih rezultata. Rasprava oko podjele preeklampsije na preeklampsiju sa SGA (»small for gestational age«) i preeklampsiju bez SGA još nije dovršena, a raspravi će osim doplerskih mjerenja protoka kroz uterine krvne žile i srednje vrijednosti arterijskog tlaka u prvom tromjesečju, svakako doprinijeti novija istraživanja važnosti srčanog udarnog i minutnog volumena trudnice. Tako se tijekom prvog trimestra bilježe znakovito manji srčani udarni i minutni volumen u trudnoćama opterećenim preeklampsijom sa SGA (<10. pct. za gest. dob), dok su u trudnoćama s preeklampsijom bez SGA povećani srčani udarni i srčani minutni volumen. Poboljšanjem ranog otkrića i praćenja trudnoća opterećenih rizikom preeklampsije i SGA bilo bi moguće smanjiti maternalni mortalitet za 46% i fetalni mortalitet za 65%.

Učestalost **gestacijskog diabetesa** u Austriji je između 5,9–18%, pri čemu nema objašnjenja zašto postoje ovakve varijacije. Posebice je naglašena važnost OGTT-a kao jedine priznate metode probira u dijagnozi gestacijskog diabetesa. Dugo očekivani rezultati HAPO studije (»Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome«) su potvrdili da s porastom razine glukoze raste učestalost maternalnih i fetalnih komplikacija, te zahtijevaju mijenjanje (snižavanje) kriterija za dijagnozu gestacijskog diabetesa. Prema kriterijima ACOG iz 2007. godine, OGTT treba kod visoko-rizičnih trudnica učiniti već u prvom trimestru.

Trudnoća predstavlja životno razdoblje u kojem dolazi do izrazitih **koagulacijskih promjena**: raste koncentracija faktora koagulacije, a opadaju razina inhibitora koagulacije i fibrinolitički potencijal. Učestalost venske tromboze u trudnoći je 1/1.000–2.000 poroda, u slučaju trombofilije rizik tijekom trudnoće raste 3–7 puta i postpartalno 5 do >20 puta. Najvažniji uzroci **trombofilije** su Leidenova mutacija faktora V (5% pučanstva Europe i Amerike, 10% skandinavskih zemalja) i mutacija protrombina, hiperhomocisteinemia (5%), deficit antitrombina (<1%), proteina C (0.3%) i LAC (<1% pučanstva). Uzrok **venske tromboembolije** (VTE) u trudnoći je u 80% Leidenova mutacija, a rizik VTE u trudnice s ovom mutacijom se procjenjuje na 1/500. Daleko veći rizik VTE od 1/3 imaju trudnice s deficitom antitrombina, no učestalost ove mutacije je 1/5.000. Važnu ulogu u na-

stanku VTE igra pretilost (BMI>30), pri čemu je rizik VTE povišen 4 puta, a rizik pulmonalne embolije 15 puta. Preporuke za *terapiju akutne VTE u trudnoći* obuhvaćaju primjenu niskomolekularnog heparina uz prekid heparina 24 sata prije elektivne indukcije poroda. U slučaju VTE obvezatan je klinički nadzor najmanje tri mjeseca prije trudnoće, no nije nužno davanje niskomolekularnog heparina, koji se preporučuje samo ukoliko istodobno postoji i trombofilija. Kod recidivirajućih VTE i trombofilije primjena niskomolekularnog heparina je tijekom trudnoće obvezatna.

U slučaju *habitualnog pobačaja i trombofilije* ne postoje jednoznačne smjernice temeljene na »evidence based medicine«; terapija niskomolekularnim heparinom može biti od koristi. Kod *preeklampsije i trombofilije* primjena niskomolekularnog heparina ne donosi prednost, te se ne preporučuje osim u kliničkim istraživanjima. U slučaju antifosfolipidnog sindroma (AFS) ogromnu ulogu igra nalaz LAC i anti-β2-GPI, dok nalaz ACA nema takav značaj. U slučaju *habitualnog pobačaja i AFS* može se kao »sigurna i učinkovita« preporučiti kombinacija niskomolekularnog heparina i aspirina, unatoč nedostatku dokaza temeljenih na medicinskim ispitivanjima.

Premda je *povezanost vaginalne infekcije i prijevremenog* poroda sasvim »jasna«, prof. Leitich iz Beča je u iznimno zanimljivom predavanju pokazao što sve uz vaginalnu infekciju ima utjecaj na nastanak korioamnionitisa i preranog poroda. Osim poznatih *rizičnih čimbenika* (raniji prijevremeni porod, pušenje, nizak BMI, bakterijska vaginoza, afroameričko podrijetlo i maloljetničke trudnoće), važnu ulogu igraju *imunološki odgovor* (»hypo- i hyperresponders«) i *genetički polimorfizam* (»gene-gene interaction« i »gene-environment interaction«). Na primjeru bakterijske vaginoze (BV) i preranog poroda koji je 2,16 puta češći u trudnica s BV, citirana su istraživanja čiji rezultati dokumentiraju nastupanje korioamnionitisa i preranog poroda u trudnica s neadekvatnim imunološkim odgovorom. Korioamnionitis kao rezultat ascendentne BV se pri tome javlja u trudnica čiji je imunološki odgovor manjkav – »hypo-responder«, dok se prerani porod javlja kao prekomjerna reakcija imunološkog sustava uslijed oštećenja tkiva i sistemnog upalnog odgovora – »hyper-responder« – »systemic inflammation response syndrome«. Procjena imunološkog odgovora temeljem analize vaginalnog iscjetka nalazi smanjenu razinu interleukina IL-6; IL-8 i IL-1β kod »hypo-respondera« s kliničkom slikom korioamnionitisa, dok se kod »hyper-respondera« s preranim porodom nalazi povećana razina interleukina IL-6. Genetička mutacija TNF-alpha gena označena s TNF-alpha 308A, prisutna kod 20% pučanstva, u interakciji s BV povisuje rizik preranog poroda za 10 puta, što upotpunjuje sliku kompleksnog odnosa vaginalne infekcije i preranog poroda.

Premda preporuke temeljene na »evidence based medicine« ne preporučuju probir na BV u nisko-rizičnim trudnoćama, a podatci o probiru na BV u visoko-rizičnim trudnoćama su insuficijentni da bi se mogla pro-

cijeniti dobrobit probira, rezultati istraživanja provedeni u Beču pokazuju 45% manju učestalost prijevremenog poroda (3% vs 5,3%) i 66% manju učestalost porodne težine <1.500 g (0,4% vs 1,1%) u skupini trudnica kod kojih je vršen probir i liječenje BV, kandidijaze i trihomonijaze (prospektivno randomizirano istraživanje provedeno kod 4.500 trudnica), zbog čega je njihova praksa rutinski probir i liječenje vaginalnih infekcija.

Istraživanja *ureaplazmne infekcije* u trudnoći ukazuju na ulogu ureaplazme ne samo u nastupanju preranog poroda, već i u nastanku kratkoročnih (periventrikularna leukomalacija), te dugoročnih (neuroloških) neonatalnih komplikacija. U »CARE Paket« istraživanju provedenom u bečkoj klinici – pri čemu su uzimani hemokultura trudnice neposredno prije zahvata, mikrobiološki brisevi iz uterusa: plodova voda, amnion i placenta za vrijeme zahvata, kao i hemokultura iz pupkovine nakon zahvata – intrauterino je nađena ureaplazma kod 43,9% carskih rezova učinjenih zbog prijevremenog prskanja vodenjaka ili preranih trudova, za razliku od 3% terminskih sekcija i 2,7% sekcija zbog drugih indikacija. Nisu sve ureaplazme jednake! PCR analizom je pokazano kako je 35,7% intrauterinih infekcija izazvano sojevima *Ureaplasma parvum* (sojevi 1,3,6,14). U međuvremenu su poznati i »in vitro« rezultati prema kojima *Ureaplasma parvum* 3 dovodi do snažnog porasta izlučivanja proinflammatoryh i prostaglandin-stimulirajućih citokina IL-1β, IL-6, IL-8 i TNF-alpha čija razina raste 12–95 puta.

Jednoznačnih preporuka još uvijek nema, pa ipak je za preporučiti probir na ureaplazmu u prvom tromjesečju (PCR test: *Ureaplasma parvum*?!). Ginekološke pacijentice nije potrebno liječiti jer je i inače visoka učestalost infekcije (70–90%), dok se pacijentice koje žele ostvariti trudnoću mogu liječiti makrolidima ili doksiciklinom. Problem ostaje terapija u trudnoći, jer jedino klaritromicin učinkovito prolazi fetoplacentarnu barijeru. Nažalost, terapija klaritromicinom se u ovom trenutku ne može preporučiti zbog nedostatka podataka o utjecaju lijeka u humanim trudnoćama.

Blokiranje aktivacije i stimulacije miometrija, te hiperpolarizacija miometralnih stanica, pored modulacije imunološkog odgovora stavljaju *progesteron* u red lijekova s visokim potencijalom u sprječavanju prijevremenog poroda. Dosadašnja istraživanja su pokazala da primjena 17alfa-hidroksi-progesterona u tjeđnoj dozi od 150 mg intramuskularno, s početkom između 16.–20. tjeđna trudnoće u visoko-rizičnom kolektivu trudnica, statistički znakovito (20,6% vs 30,7%) snizuje učestalost preranih poroda, pri čemu nema utjecaja na sniženje učestalosti poroda <1.500 g. Trudnice s cerviksom ≤15 mm treba upoznati s rezultatima drugog važnog istraživanja, koje pokazuje da intravaginalna primjena 200 mg progesterona dnevno u trudnica s cerviksom ≤15 mm statistički znakovito snizuje učestalost prijevremenih poroda (19% vs 34%), kao i poroda djece <1.500 g (13% vs 19%), a nema utjecaja na učestalost teških neonatalnih komplikacija kod prijevremeno rođene djece.

Istraživanje s vaginalnom primjenom progesteronskog gela u dozi od 90 mg/dan u dvostruko-slijepoj, placebo-kontroliranoj studiji nije dalo statistički znakovite rezultate, zbog čega još uvijek nema službenih smjernica za primjenu progesterona.

Granična područja poput *epilepsije i trudnoće*, te *bolesti štitnjače u trudnoći* predstavili su eksperti iz ovih područja iz Klagenfurta i Graza. Učestalost fetalnih malformacija, koja u trudnica s epilepsijom iznosi 4–9%, raste s dozom i brojem lijekova (monoterapija 3,7%; politerapija 6,0%), te ovisi o vrsti antiepileptika. Malformacije se najčešće javljaju pri uporabi valproinske kiseline (6,2%), potom fenitoina (3,7%), lamotrigina (Lamictal ®!!!) i gabapentina (3,2%), dok su najrjeđe pri uporabi karbamazepina (2,2%). Otuda je preporuka izbjeći samo valproinsku kiselinu, već i čestu kombinaciju valproinske kiseline i lamotrigina. Trudnica s epilepsijom treba uzimati folnu kiselinu u dozi od 5 mg tijekom prekonceptijskog razdoblja i cijelog razdoblja trudnoće, uz vitamin K tijekom posljednjeg mjeseca trudnoće ako uzima antiepileptike koji izazivaju enzimsku indukciju. Određivanje razine TSH treba uvrstiti u prekonceptijsku obradu, pri čemu je idealna bazalna vrijednost TSH između 1–1,5 mU/L. U slučaju planiranja trudnoće, kao i tijekom trudnoće, hormon štitnjače je potrebno supstituirati već kod vrijednosti TSH >2,5 mU/L. U slučaju propusta prekonceptijskog probira, TSH treba kontrolirati nakon 14. tjedna trudnoće zbog latentne gestacijske hipertireoze koja se javlja u 5–20% trudnoća.

Najveću pozornost privuklo je »vizionarsko« predavanje prof. Petera Hussleina iz Beča i predavanje prof. KTM. Schneidera iz Münchena. Prof. Husslein je u vrlo nadahnutom predavanju predstavio mogućnosti daljnjeg razvoja porodništva te odvajanja dijela perinatologije koji se odnosi na nisko-rizične trudnoće u zasebnu granu koju bi preuzele visoko obrazovane primalje. Odluka

o načinu poroda nisko-rizičnih trudnica bi bila u potpunosti prepuštena trudnici, a porod bi se vrlo vjerojatno obavljao izvanbolnički, u »hotelskim« uvjetima (pratnja obitelji, apartmanski smještaj, snimanje kamerom, bez klistira, uz glazbu, bez epiziotomije i u položaju koji to roditelja želi). Utješnim tonom je dodao kako ovakav razvoj porodništva ne bi umanjio značaj liječnika opstetričara, jer će još uvijek ostati dovoljno posla i skrbi oko visoko-rizičnih trudnoća. Prof. Schneider iznova naglašava važnost podjele na nisko-rizične i visoko-rizične trudnoće, te naglašava kako se uspješnost rođilišta ne može mjeriti učestalošću poroda dovršenih carskim rezom: »Učestalost carskog reza od 15% u rođilištima koja skrbe za nisko-rizične trudnoće može biti previsoka, dok učestalost od 60% u klinikama koja skrbe za visoko rizične trudnoće može biti preniska«. Ovako je još jednom oživljena preporuka prof. Dražančića o sistematizaciji bolnica i klinika u sekundarne i terciarne centre, stara preko 30 godina!

U nastavku simpozija održan je jednodnevni ultrazvučni tečaj »Ultraschall Screening in der Schwangerschaftswoche 18–23« prema smjernicama »Fetal Medicine Foundation« iz Londona (Prof. Nicolaides) uz »live« demonstraciju i certifikaciju.

Izvršna organizacija i bogat kulturno-zabavni program između predavanja, jednostavni, susretljivi i kompetentni predavači, aktualne teme, nove spoznaje i smjernice uz prekrasan ambijent i obećanje voditelja simpozija za idući susret na istom mjestu dogodine, istodobno su i poziv svim hrvatskim opstetričarima na zajedničko druženje. Sva predavanja sa simpozija su snimljena na DVD, koje će autorica teksta rado kopirati svima zainteresiranima. Službeni jezik simpozija je njemački jezik.

*Dr.med. Vesna Harni,
vesna.harni@zg.t-com.hr*



VIJESTI NEWS

Hrvatsko društvo za perinatalnu medicinu Hrvatskoga liječničkog zbora i
Klinički bolnički centar Split, Klinika za ženske bolesti i porode

XXV. PERINATALNI DANI »ANTE DRAŽANČIĆ«

Split, Jesen 2010.

Glavne teme

- Insuficijencija ceviksa
- Neonatalna infekcija i sepsa
- Tromboembolijski sindrom i poremećaj koagulacije u perinatologiji

Posebna predavanja

- Trudnoća, porod i novorođenče u adolescentica
- Humanizacija poroda

Slobodna priopćenja

Sastanak će se održati u Splitu, u jesen 2010 godine. O točnom datumu i druge informacije u sljedećem broju vol. 18, No1/2009.