



Gynaecologia et perinatologia

UDC 618
CODEN GYPREQ
VOLUME 29 | NUMBER 1-2

www.gynaecolperinatol.hr

JANUARY-JUNE 2020

Metode sazrijevanja cerviksa i indukcije porođaja

Josip Đelmiš i Marina Ivanišević

**Medicolegal view of elective non-medical
indicated caesarean section**

Dubravko Habek, Anto Čartolovni, Anis Cerovac

Oksidativni stres i preeklampsija

Marko Vulić

Electronic health records – ethical issues

Jadranka Šanjug, Bojana Kranjčec, Rajko Fureš

Utjecaj starenja na neplodnost žena

Matea Stiperski i Doroteja Pavan-Jukić



**Croatian Society
for perinatal medicine**

ISSN 1330-0091

GYNAECOLOGIA ET PERINATOLOGIA

Gynaecol Perinatol

Vol 29, No 1–2; pp 1–38

January–June 2020

CONTENTS

SADRŽAJ

REVIEWS

Methods of cervix maturation and induction of delivery

Josip Đelmiš i Marina Ivanišević 1

Medicolegal view of elective non-medical indicated caesarean section

Dubravko Habek, Anto Čartolovni, Anis Cerovac . . . 10

Oxidative stress and preeclampsia

Marko Vulić 16

Electronic health records – ethical issues

Jadranka Šanjug, Bojana Kranjčec, Rajko Fureš 21

The impact of female age on infertility

Matea Stiperski i Doroteja Pavan-Jukić 28

OBITUARIES

Prof. dr. sc. Višnja Milković Latin, dr. med.

Milan Stanojević 36

NEWS 38

PREGLEDI

Metode sazrijevanja cerviksa i indukcije porođaja

Josip Đelmiš i Marina Ivanišević 1

Medikolegalni pogled na elektivni ne medicinski indicirani carski rez

Dubravko Habek, Anto Čartolovni, Anis Cerovac . . . 10

Oksidativni stres i preeklampsija

Marko Vulić 16

Elektronski zdravstveni zapisnici – etička pitanja

Jadranka Šanjug, Bojana Kranjčec, Rajko Fureš 21

Utjecaj starenja na neplodnost žena

Matea Stiperski i Doroteja Pavan-Jukić 28

IN MEMORIAM

Prof. dr. sc. Višnja Milković Latin, dr. med.

Milan Stanojević 36

VIJESTI 38

GYNAECOLOGIA ET PERINATOLOGIA

Časopis za ginekologiju, perinatologiju, neonatologiju, reproduktivnu medicinu i ultrazvučnu dijagnostiku
Journal for Gynaecology, Perinatology, Neonatology, Reproductive Medicine and Ultrasonic Diagnostics

Adresa / Address: 10000 Zagreb, Petrova 13; Fax: +385 1 4633 512; E-mail: josip.djelmis@zg.t-com.hr

Izdavači / Publishers: Croatian Society of Gynaecology and Obstetrics, and Croatian Society of Perinatal Medicine
of Croatian Medical Association Croatian Society of Perinatal Medicine

Glasilo / Official journal of the Societies of Croatian Medical Association for: Gynaecologic Endocrinology and
Reproduction, Gynaecologic Endoscopy, Colposcopy and Cervical Diseases, Menopausis, Urogynaecology, Ultra-
sound in Obstetrics and Gynaecology

Gynaecol Perinatol

Vol 29, No 1–2; 1–38

Zagreb, January–June 2020

UREDNICI / EDITORS:

Glavni urednik / Editor-in-Chief: Josip Đelmiš

Urednici / Editors: Materno-fetal medicine: Marina Ivanišević, Marko Vulić

Obstetrics: Oleg Petrović, Damir Roje

Neonatology: Boris Filipović-Grčić, Mirta Starčević

Reproductive Medicine: Dinka Pavičić Baldani, Marina Šprem Goldštajn

Oncology: Ante Čorušić, Herman Haller, Goran Vujčić

Endoscopy: Dubravko Barišić, Mario Čorić

Urogynaecology: Slavko Orešković, Držislav Kalafatić

Ultrasound Diagnostics: Ratko Matijević, Berivoj Mišković

UREĐIVAČKI SAVJET / EDITORIAL COUNCIL:

Damir Babić, Zagreb

Vlado Banović, Zagreb

Igor But, Maribor

Lilijana Cerar-Kornhauser, Ljubljana

Srećko Ciglar, Zagreb

Željko Duić, Zagreb

S. Hauguel de Mouzon, Cleveland

Gernot Desoye, Graz

Vesna Elvedj Gašparović, Zagreb

Ulf Ericsson, Upsalla

Ivan Fistonić, Zagreb

Goran Grubišić, Zagreb

Dubravko Habek, Zagreb

Mislav Herman, Zagreb

Moshe Hod, Tel Aviv

Emilija Juretić, Zagreb

Deni Karelović, Split

Milan Kos, Zagreb

Vlastimir Kukura, Zagreb

Vesna Mahovlić, Zagreb

Yoram Meir, Bassano del Grappa

Angela Napoli, Milano

Attila Pál, Szeged

Tanja Premru Sršen, Ljubljana

Igor Prpić, Rijeka

Velena Radošević, Zagreb

Milan Stanojević, Zagreb

Vito Starčević, Zagreb

Snježana Škrablin-Kučić, Zagreb

Bito Tamas, Budimpešta

Tomaž Tomažević, Ljubljana

Vajdana Tomić, Mostar

Gordan Zlopaša, Zagreb

KOREKTOR / CORRECTOR: Josip Đelmiš

TAJNIK REDAKCIJE / SECRETARY OF EDITORIAL OFFICE: Anita Horvatin i Marina Horvatiček

SLOG / TYPESETTING: »GREDICE«, Zagreb

TISAK / PRINT: »PRINTERA«, Sveta Nedelja

NAKLADA / PRINTING: 1100 primjeraka / issues

Časopis »Gynaecologia et Perinatologia« izlazi četiri puta godišnje te jedan do dva suplementa. Naklada 1100 primjeraka – Jezik časopisa je hrvatski ili engleski – Godišnja pretplata za Hrvatsku iznosi 100 kuna, za ustanove 160 kuna, za Bosnu i Hercegovinu, Makedoniju, Sloveniju te Srbiju i Crnu Goru 150 kuna. Pretplata se uplaćuje na žiro-račun: Zagrebačka banka, Zagreb, IBAN HR 7423600001101214818, poziv na broj 268-90, Hrvatski liječnički zbor (za časopis »Gynaecologia et Perinatologia«) – Adresa Uredništva: Petrova 13, 10000 Zagreb, Hrvatska, telefon 01/4578330, faks 013821 411, E-pošta: josip.djelmis@zg.t-com.hr

The journal »Gynaecologia et Perinatologia« is published four times a year with one or two supplements. Printing 1300 issues – Annual subscription for abroad: € 32. Subscription to be paid to: Zagrebačka banka N° 70300-978-3271676. SWIFT: ZABA HR 2X, IBAN CODE: HR 7423600001101214818, invoice number 268-90 for »Gynaecol Perinatol«. – Manuscripts and other correspondence (see *Instructions to authors*) are to be forwarded to the Address of the Editor's Office: Petrova 13, 10000 Zagreb, Croatia, Fax: +3851 4578330. E-mail: josip.djelmis@zg.t-com.hr



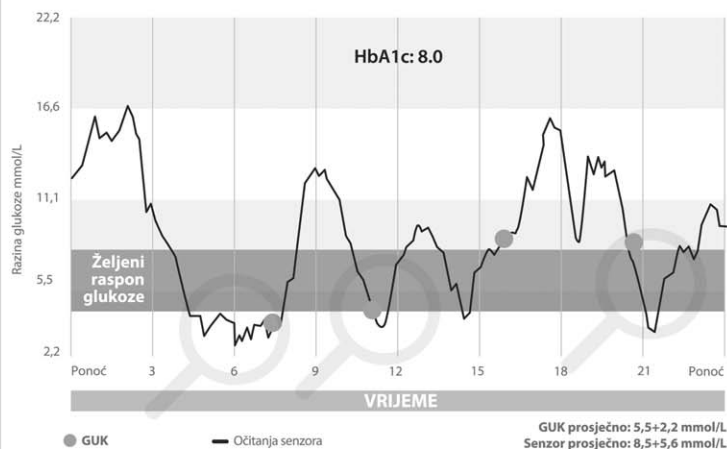
iPro²
Professional CGM



PRUŽA LI MI HbA_{1c} POTPUNI UVID?

Pogledajte bliže:

iPro² otkriva ono što nedostaje i pruža **kompletnu sliku***



Medtronic



MediLigo d.o.o. ovlaštteni zastupnik za Medtronic
dijabetes u Republici Hrvatskoj
Strojarska 20/8, Zagreb
www.mediligo.hr
info@mediligo.hr

*samo za zdravstvene radnike i profesionalnu upotrebu

Klinika za ženske bolesti i porode, Klinički bolnički centar Zagreb,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

METODE SAZRIJEVANJA CERVIKSA I INDUKCIJE POROĐAJA

Josip Delmiš i Marina Ivanišević

Pregledni članak

Ključne riječi: trudnoća, indukcija porođaja, amniotomija, laminaria, oksitocin, prostaglandini

SAŽETAK. Indukcija porođaja je aktivnost kojom se na umjetan način potiču kontrakcije uterusa. Definicija indukcije porođaja mogla bi se pojednostavniti kao „izazivanje kontrakcija uterusa prije njihovog spontanog početka koji dovode do rađanja djeteta“. Tijekom trudnoće postoje određena opstetrička stanja koja zahtijevaju indukciju porođaja. Zahvaljujući raznim mehaničkim sredstvima i lijekovima koji ubrzavaju sazrijevanje cerviksa i potiču kontrakcije uterusa smanjen je maternalni i perinatalni morbiditet i mortalitet. Za indukciju porođaja se koriste različite mehaničke metode i različiti lijekovi koji imaju za cilj sazrijevanje i dilataciju cerviksa i poticanje kontrakcija uterusa. U većini trudnoća trudovi prirodno počinju između 38 i 42 tjedna trudnoće, što dovodi do rađanja djeteta. Međutim, ako porođaj ne započne između 41 i 42 tjedna, ako nastane prsnuće plodovih ovoja prije početka trudova može se preporučiti indukcija porođaja u interesu majke i djeteta.

Povijest

Povijest indukcije porođaja potječe iz Hipokratovih izvornih opisa (1). Stimulacijom mamila dojki i ručnom dilatacijom cervikalnog kanala Hipokrat je poticao porođaj. Tijekom drugog stoljeća, Soranus je nakon dilatacije cervikalnog kanala prokidao plodove ovoje i na taj način inducirao porođaj (1). Sredinom 16. stoljeća Paré je osmislio tehniku koja je kombinirala ručnu dilataciju cerviksa i unutarnji okret djeteta na nožice u rodilje s krvarenjem iz maternice (2). Bourgeois L, učenica Paréa (primalja), je inducirala porođaj s klistirima (3). Od 2. do 17. stoljeća, koristile su se gore opisane mehaničke metode indukcije porođaja. Prema podacima Edena TW (4). Hamilton J. je 1810. godine bio prvi u Sjedinjenim Američkim Državama koji je koristio amniotomiju za izazivanje porođaja. Amniotomija i mehaničke metode za indukciju porođaja koriste se i danas.

Dale HH je 1906. godine objavio da ekstrakt iz infundibularnog reznja hipofize kontrahira miometriju (5). Tri godine kasnije Bell je izvijestio o prvom iskustvu s primjenom ekstrakta hipofize za indukciju porođaja (6). Opstetričari su vrlo brzo prihvatili ovu hormonsku metodu indukcije porođaja. Međutim, zbog primjene velikih doza ekstrakta hipofize, zabilježeni su brojni štetni učinci. Postupno, kako se povećavao broj prijavljenih

slučajeva rupture maternice, ekstrakt hipofize postao je diskreditiran u mnogim centrima. U početku se oksitocin (ekstrakt hipofize) primijenjivao intramuskularnim ili supkutanim putem. Godine 1943. Page (7) je predložio da se oksitocin iz ekstrakta hipofize daje u obliku intravenske infuzije, a 1949. godine Theobald je izvijestio o svojim prvim rezultatima s intravenskom infuzijom (8). Četrnaest godina kasnije, 1953. godine, otkrivena je strukturna formula, a 1955. godine je započela proizvodnja i uporaba sintetskog oksitocina. Karim i sur. (9) prvi su izvijestili o uporabi prostaglandina za indukciju porođaja. Od tada je uporaba prostaglandina, u različitim varijantama i oblicima aplikacije postala uobičajena metoda indukcije porođaja.

Indikacije i kontraindikacije za indukciju porođaja

Indukcija porođaja je uobičajen opstetrički postupak koji u brojnim slučajevima daje korist majci i novorođenčetu. Indikacije za indukciju porođaja uključuju trudnoću između 41 do 42 tjedna, hipertenziju/ pre eklampsiju, te kod prijevremenog prsnuća plodovih ovoja radi skraćenja trajanja porođaja da bi se izbjegla intraamnijska infekcija, zatim kod sumnje na intrauterinu ugroženost fetusa ukoliko bi se produžila trudnoća, a i kod zdravstvenih problema majki, uključujući gesta-

cijski i preegzistentni dijabetes melitus i kroničnu bubrenu bolest. Indukcija porođaja je kontraindicirana u svim slučajevima kada bi vaginalno rađanje ugrozilo život majke ili fetusa. Uobičajene opstetričke komplikacije koje su kontraindikacija za indukciju porođaja su: placenta previja, poprečni položaj djeteta, prolaps pukovine i prethodni carski rez kod klasičnog uzdužnog reza maternice.

Vodeći principi indukcije porođaja su procjena opstetričara da koristi majci i fetusu, a nikako da bi se učinila šteta.

Anatomija i fiziologija cerviksa i uterusa tijekom trudnoće i porođaja

Uterus i cerviks nastaju spajanjem distalnog dijela Müllerovih kanala. Cerviks je formiran od ekstra-staničnog vezivnog tkiva sastavljenog od kolagena tipa I, III i IV, a samo 10% do 15% mišićnog tkiva (10). Udio mišićnog tkiva varira od oko 30% u unutarnjem dijelu do 6% u vanjskom dijelu cerviksa, a s većom koncentracijom mišićnog tkiva u donjim dijelovima cerviksa (11). Ostale komponente cerviksa su proteoglikani i glikozaminoglikani koji formiraju ekstra-stanični matriks, zatim fibronektin i elastin (12). Mišićna vlakna okružuju cervikalni kanal i imaju zaštitnu ulogu u održavanju trudnoće. Sazrijevanje cerviksa je najintenzivnije tijekom posljednjih nekoliko tjedana trudnoće. Cerviks postaje mekan i tanak, a cervikalni kanal se lako dilatira. Ova promjena konzistentnosti tkiva povezana je s promjenama staničnog sastava tkiva i izvanstaničnog matriksa. Povećanje hidrofilnog glikozaminoglikana i vodenih kanalića akvaporina dovode do navlačenja vode u tkivo cerviksa, raspršivanja i dezorganizacije kolagenskih vlakana, povećane topljivosti kolagena i povećane osjetljivosti na endogene proteaze (13). Razina estradiola se povećava s trajanjem trudnoće što je u korelaciji sa smanjenjem koncentracije kolagena i dilatacijom cerviksa (14, 15). Fizička svojstva cerviksa se mijenja ovisno o odnosu kolagenskih vlakana i molekula glikozaminoglikana. U početku porođaja dolazi do smanjenja koncentracije kolagena i drugih glikozaminoglikana istodobno s povećanjem koncentracije hialuronske kiseline u cerviksu (16). Među različitim biokemijskim promjenama treba spomenuti i sposobnost cerviksa u proizvodnji prostaglandina. Posljednjih tjedana trudnoće povećana je proizvodnja prostaglandina E₂, a njegova razina je u korelaciji s procesom sazrijevanja i dilatacije cerviksa (17). Nakon porođaja dolazi do reapsorpcije vode, pa se struktura vezivnog tkiva cerviksa vraća u normalu (18).

Uspješnost indukcije porođaja direktno je povezana sa stanjem cerviksa (19). Ocjena zrelosti cerviksa temelji se na kliničkoj procjeni dobivenoj vaginalnim pregledom, a jedini objektivni parametar ocjene zrelosti cerviksa opisuje se kao Bishopov indeks. Bishopov indeks metoda je ocjene zrelosti cerviksa koja se koristi u predviđanju uspješnosti indukcije porođaja (Tablica 1).

Tablica 1. Modificiran Bishopov indeks

	0	1	2	3
Otvorenost cervikalnog kanala (cm)	Manje od 1	1–2	3–4	Više od 4
Duljina cerviksa (članak prsta)	Više od 1 članka prsta	Između članka i ½ članka prsta	Između ½ do 1/3 članka prsta	Između ¼ članka prsta i nestalog cerviksa
Položaj cerviksa	Straga	Centriran	Sprijeda	
Konzistencija cerviksa	Tvrd	Srednje tvrd	Mekan	
Angažiranost vodeće česti čeda	–3	–2	–1/0	+1

Na temelju modificiranog Bishopovog indeksa, nalaz na cerviksu se može podijeliti u tri skupine, ovisno o nalazu će se koristiti različite metode indukcije porođaja:

1. Bishopov indeks manji od 5 – nepovoljan nalaz za indukciju
2. Bishopov indeks između 5 i 8 – relativno povoljan nalaz za indukciju
3. Bishopov indeks veći od 8 – povoljan nalaz za indukciju

Metode sazrijevanja cerviksa i indukcije porođaja

Koriste se različite metode sazrijevanja cerviksa i indukcije porođaja koje se dijele na biokemijske i mehaničke.

Mehaničke metode

Prve metode koje su se koristile za sazrijevanje cerviksa i indukciju porođaja su razne mehaničke metode. Mehaničke metode za sazrijevanje cerviksa i indukciju porođaja se koriste i danas. Prednosti mehaničkih metoda u usporedbi s farmakološkim metodama su niska cijena i rijetke nuspojave. Kontraindikacije za primjenu mehaničkih metoda za sazrijevanje cerviksa i indukciju porođaja su placenta previja i prijevremeno prsnuće plodovih ovoja zbog opasnosti od nastanka korioamnionitisa i infekcije djeteta kao i u svim ostalim slučajevima kada je kontraindiciran vaginalni porođaj. Mehaničke metode sazrijevanja cerviksa su: stimulacija bradavica dojki, odvajanje plodovih ovoja u donjem uterinom segmentu od decidue, dilatacija cervikalnog kanala Foleyevim kateterom (20,21), prirodnim i sintetskim laminariama (22,23,24).

Stimulacija bradavica dojki je metoda za sazrijevanje cerviksa i indukciju porođaja koja ne zahtijeva medicinsku intervenciju, bez troškova je i rizika od komplikacija. Randomizirana studija Chayen B i sur. je potvrdila efikasnost ove jednostavne metode (25).

Amniotomiju, metodu indukcije porođaja je predložio James Hamilton 1810. godine (1).

Digitalno odvajanje plodovih ovoja u donjem segmentu uterusa se također pokazalo efikasnom i sigurnom metodom sazrijevanja cerviksa i indukcije porođaja (26). Jedna od mehaničkih metoda je uporaba **laminaria** (*Laminaria digitata* ili *Laminaria japonica*) koja se dobiva od morske trave, a koja nakon dehidracije dobiva higroskopsku sposobnost, pa se može koristiti kao cervikalni dilatator. *Laminaria digitata* se koristila već u osamnestom stoljeću. Međutim, zbog rizika infekcije je brzo napuštena sve do sedamdesetih godina prošlog stoljeća kada su uvedene nove tehnike sterilizacije, pa je njihova uporaba nastavljena sve do danas sa zadovoljavajućim rezultatima (23,27). Dilatacija cervikalnog kanala nastaje polako i ne dolazi do oštećenja mišićnih vlakana cerviksa. *Laminaria* ima i biokemijski učinak budući lokalno oslobađa prostaglandine (24). Vrijeme korištenja *laminaria* je oko 12 sati, jer maksimalno povećanje promjera štapića *laminaria* nastaje u tom vremenskom razdoblju, pa je potrebno nakon tog razdoblja procijeniti nalaz na cerviksu i zamijeniti štapić *laminaria* za jedan veći ako je potrebno. Potencijalne koristi od sintetskog štapića *laminaria* u usporedbi s prirodnom *laminaria japonica* su: 1) jednaka veličina i oblik štapića, 2) ujednačena dilatacija cerviksa, 3) sigurna sterilnost, 4) jeftinija, 5) i mogućnost praćenja brzine dilatacije (28,29).

Uporaba katetera za sazrijevanje cerviksa i indukciju porođaja. Kruti kateter postavljen ekstraamnijski za indukciju porođaja se koristio krajem devetnaestog stoljeća (30). Kasnije je korišten Foleyev kateter, fleksibilan kateter, za poticanje trudova kod žena s nezrelim cerviksom s 94% uspjeha (31). Mehanizam Foleyeva katetera temelji se na prisutnosti mehaničkog čimbenika koji neprekidno djeluje na cerviks, a što rezultira sintezom prostaglandina (32). Korištenje Foleyeva katetera i intravaginalnog oksitocina pokazalo je istu učinkovitost kao i Foleyevog katetera i sintetskog E_1 prostaglandina (33). Kliničko ispitivanje s više od 200 trudnica pokazalo je slične rezultate u pogledu trajanja porođaja kada se uspoređivao prostaglandin E_2 s Foleyevim kateterom, a nije bilo ni razlike u pojavnosti infekcija među skupinama (34). Sandberg EM i sur. su prikazali uspješno sazrijevanje cerviksa i indukciju porođaja kada su balon Foleyevog katetera napunili s 60 mL tekućine (35). Sherman DJ i sur. su koristili ekstraamnijsku infuziju fiziološke otopine preko Foleyeva katetera za indukciju porođaja. U usporedbi s infuzijom fiziološke otopine, infuzija s prostaglandinom E_2 značajno skraćuje trajanje porođaja (36). Studija koja je uspoređivala misoprostol (sintetski analog prostaglandina E_1), Foleyev kateter i kombinaciju Foleyeva katetera i prostaglandina E_2 nije pokazala razliku između ove tri metode zrenja cerviksa i indukcije porođaja (37).

Biokemijske metode za sazrijevanje cerviksa i indukciju porođaja

Među biokemijskim metodama sazrijevanja cerviksa ubrajaju se sljedeći lijekovi: relaksin, estrogeni, kortikosteroidi, hijaluronidaza, oksitocin, prostaglandini i

mifepriston. **Relaksin** je protein sastavljen od dva lanca polipeptida, međutim, njegova uloga u trudnoći i porođaju još nije u potpunosti razjašnjena. Smatra se da relaksin utječe samo na sazrevanje cerviksa, a ne i na poticanje kontrakcije uterusa.

Estrogeni. Eksperimentalna ispitivanja na trudnim ovčama su pokazala da povećanje koncentracije estrogena i smanjenje progesterona u serumu prije porođaja stimulira proizvodnju prostaglandina, sazrijevanje cerviksa i inicijaciju porođaja. Velika doza estradiola (150 mg estradiola) u obliku vaginalnog gela su korištene za sazrijevanje cerviksa i indukciju porođaja s dobrim rezultatom (38). U usporedbi s prostaglandinom E_2 i štapićem sintetske *laminaria* (Dilapan), estradiol se pokazao manje uspješnim za indukciju porođaja.

Hijaluronidoza. Hijaluronidazu je prvi uspješno koristio Berlinger 1959. godine u roditelja sa spastičnim cerviksom. Intracervikalne injekcije hijaluronidaze su korištene za sazrijevanje cerviksa prije indukcije porođaja (39). Mehanizam djelovanja se sastoji u depolimerizaciji kolagena u cerviksu, uzrokujući omekšavanje i dilataciju cervikalnog kanala. Hijaluronidaza se smatra idealnim sredstvom za sazrijevanje cerviksa jer ne uzrokuje kontrakcije uterusa. Lako se primjenjuje, cijena je niska, a može se koristiti i ambulantno. Primjena hijaluronidaze nije kontraindicirana u trudnica s prethodnim carskim rezom.

Oksitocin (OT) je hormon, nonapeptid, kojeg karakterizira prsten od 6 aminokiselina i postranični lanac od 3 aminokiseline. Stvara se u supraoptičkim i paraventricularnim jezgrama u hipotalamusu i pohranjuje se u sekretornim granulama u stražnjem režnju hipofize (40). Kao farmakološki agens, oksitocin izaziva isti učinak kao endogeni oksitocin, povećavajući snagu i trajanje uterinih kontrakcija. U humanom miometriju posrednik potreban za djelovanje oksitocina je transmembranski receptor vezan na G protein putem kojeg se aktivira fosfolipaza C. Aktivacija fosfolipaze C rezultira u povećanju razine intracelularnog kalcija i povećanoj aktivnosti protein kinaze C. Ova kaskada završava s kontrakcijom miometrija. Oksitocin stimulira i otpuštanje prostaglandina koji su odgovorni za proces sazrijevanja cerviksa i pojačanje kontrakcija uterusa (41).

Oksitocin se intravenski koristi, potiče i koordinira aktivnost maternice, utječe na mišić uterusa i povećava učestalost i intenzitet kontrakcija što dovodi do promjena na cerviksu. Promjene se lakše postižu u terminskim trudnoćama zbog fiziološkog povećanja endogenog estrogena, što potiče stimulaciju oksitocinskih receptora i djelovanje egzogenog oksitocina. Oksitocin se uspješno koristi desettljećima za indukciju porođaja sa zadovoljavajućim rezultatima. Na početku porođaja osjetljivost uterusa na oksitocin značajno se povećava s up-regulacijom OT receptora (razina glasnicike RNA) gustoćom receptora na miometriju. Kasnije u porođaju dolazi do značajnog povećanja broja OT receptora. Povećanje OT receptora prije početka porođaja ne odnosi se samo na miometriju već i na korion i deciduu. U de-

cidui OT povećava sintezu $\text{PGF}_{2\alpha}$. Kapacitet vezivanja OT se značajno smanjuje ukoliko se miometriju trajno izlaže djelovanju oksitocinskim agonistima, a nakon 20-satnog djelovanja OT-a izmjereno je 10 puta manje vezivanje oksitocina na receptore.

Metabolizam. Oksitocin razgrađuju peptidaze enzimatskim procesom u želucu tako da peroralna primjena OT nema značenja. Oksitocinski pripravci dolaze u obliku za intramuskularnu i intravensku uporabu. On se distribuira unutar ekstracelularnog prostora i ne veže se na proteine. Poluživot oksitocina u plazmi trudnica iznosi 2–5 minuta. Ubrzana eliminacija OT nastaje zahvaljujući metabolizmu u jetri i bubrezima, kao i izlučivanje oksitocina u plazmi tijekom trudnoće. Tkivo dojki u laktaciji inaktivira oksitocin. Za transplacentarni prijelaz OT nema dovoljno dokaza.

Oksitocin je glavni lijek koji se koristi za stimulaciju trudova tijekom porođaja. Preporučena doza za početak indukcije porođaja je 1–2 mIJ/min, a doza se povećava svakih 30 minuta. Cilj ovakve terapijske titracije je postići maksimalni efekt s minimalnom dozom. Doza oksitocina se postiže titriranjem prema kontrakcijama maternice, a da bude dovoljna doza za održavanje 3–4 truda /10 minuta. Protokoli nazvani „nisko dozažni” osnivaju se na saznanjima da je za postizanje stabilnog stanja („steady state”) u majčinom serumu potrebno 40–60 minuta. „Visoko dozažni” protokoli povezuju se sa povoljnijim ishodima porođaja, manjim brojem carskih rezova ali i s češćom hiperstimulacijom uterusa. Čimbenici koji utječu na dozu oksitocina koja se treba primijeniti su: paritet, otvorenost ušća maternice i gestacijska dob. Meta analiza učinkovitosti oksitocina i prostaglandina u indukciji porođaja kod održanog vodenjaka pokazuju da je učinkovitost prostaglandina bolja u usporedbi s oksitocinom. U rodilja s prijevremenim prsnućem plodovih ovoja kod kojih nije došlo do spontanog sazrijevanja cerviksa također se porođaji brže dovršavaju ukoliko se primjene prostaglandini.

Važno je naglasiti da se oksitocinska infuzija i amniotomija koriste za indukciju porođaja kod zrelog cerviksa.

Prostaglandini općenito, posebice prostaglandini E skupine, su opsežno proučavani za sazrijevanje cerviksa i indukciju porođaja (37,42,43,44). Dokazano je da su prirodni i sintetski prostaglandini učinkoviti i sigurni. Međutim, pored toga što utječu na sazrijevanje cerviksa potiču trudove pa mogu imati neželjen učinak kao što je hiperstimulacija uterusa.

Misoprostol, metilni analog prostaglandina E_1 , postao je najčešći izbor prostaglandina u novijim istraživanjima, iz više razloga: jeftin je i jednako djelotvoran kao i prirodni prostaglandin E_2 . Što se tiče glavnog neželjenog učinka, hiperstimulacije maternice, utvrđeno je da je uporaba niskih doza (25 μg) koje se daju peroralno svaka četiri do šest sati sigurna (45,46,47).

Gemeprost (analog PGE_1). Sastav lijeka. Koristi se 16-dimetil-trans-delta-2-prostaglandin E_1 -metil-ester u obliku pesara ili vaginalete (Gemeprost, CervagemTM).

Gemeprost je analog prostaglandina E_1 koji je realtivno selektivan prema uterusu i cerviksu. Njegova aktivnost je slična $\text{PGF}_{2\alpha}$ ali je „potentniji” zbog modifikacije na poziciji 15 ugljika (C_{15}) koja ga štiti od degradacije. Kako trudnoća napreduje osjetljivost-kontraktilnost uterusa na ovaj lijek raste. Svega nekoliko minuta nakon aplikacije gemeprosta stvara se vršak aktivnosti miometrija. **Indikacije** za primjenu Gemeprosta su: sazrijevanje cerviksa prije dilatacije i kiretaže u prvom trimestru trudnoće, kod indukcije pobačaja u drugom trimestru ili 24–48 sati od primjene mifepristona za prekid trudnoće u trajanju od 63 dana i kraće. Zbog njegove snage se ne preporučuje za indukciju terminskog porođaja. **Kontraindikacije** za primjenu ovog lijeka su teška astma i preosjetljivost na preparate prostaglandina. **Metabolizam lijeka.** Gemeprost nije aktivan *in vitro*. Njegovi metaboliti poput slobodnih kiselina i PGE_1 analozi su biološki aktivni. **Doziranje.** Gemeprost u dozi od 1 mg vaginalno smatra se optimalnom terapijskom dozom. Nakon 3–4 sata očekuje se maksimalan učinak terapije. Kod indukcije pobačaja u drugom tromjesečju trudnoće preporučuje se 1 mg Gemeprosta vaginalno u razmaku od 3–6 sati i maksimalno 5 doza (48). **Nuspojave lijeka.** Gemeprost osim što izaziva kontrakcije miometrija, taj kontraktilni efekt se uočava i na glatkom mišićju gastrointestinalnog trakta što izaziva relativno rijetke nuspojave poput mučnine, povraćanja i proljeva.

Teratogenost. Kategorija rizika prema Američkoj agenciji za hranu i lijekove (FDA): X. **Laktacija.** Nema podataka o primjeni ovog lijeka u laktaciji.

Hrvatski ginekolozi/opstetričari nemaju iskustva u primjeni gemeprosta.

Carboprost (metilizirani $\text{PGF}_{2\alpha}$). Sastav lijeka. Radi se o metiliziranom prostaglandinu $\text{PGF}_{2\alpha}$ koji se koristi intramuskularno ili intraamnijski. **Djelovanje lijeka.** M- $\text{PGF}_{2\alpha}$ djeluje preko prostaglandinskih FP receptora koji su vezani na G protein, a po izgledu su transmembranski receptori sastavljeni od 7 domena. Aktivacija FP receptora odvija se preko sustava drugog glasnika fosfatidil-inozitola. Aplikacija M- $\text{PGF}_{2\alpha}$ u trudnica izaziva kontrakcije uterusa, a jačina i učestalost ovisi o dozi. Osjetljivost uterusa na prostaglandine pojačava se napredovanjem trudnoće. **Indikacije** za primjenu M- $\text{PGF}_{2\alpha}$ uključuju indukciju pobačaja od 8. tjedna trudnoće, pa sve tijekom drugog tromjesečja. Indukcija pobačaja u drugom tromjesečju trudnoće indicirana je kod:

- neuspješne ekspanzije ploda prethodno izazvanom drugim metodom
- prijevremenog prsnuća plodovih ovoja prilikom primjene intrauterinih metoda i nedovoljnom ili potpuno odsutnom aktivnošću uterusa
- nenamjerne ili spontane rupture plodovih ovoja (u trudnoćama sa za život nesposobnim plodom)
- u slučajevima potrebe evakuacije uterusa u trudnoća sa zadržanim pobačajem ili u slučaju intrauterine smrti čeda

- koristi se i kod lokalne aplikacije kod izvanmaternične trudnoće (prilikom laparoskopske operacije), te postpartalne hemoragije refrakterne na oksitocinsku terapiju (49).

Intramuskularna primjena. Pobačaj, zadržani pobačaj i intrauterina smrt ploda. Primjenjuje se između 13. i 20. tjedna gestacije. Početna doza od 250 µg otopine primjenjuje se duboko intramuskularno. Sljedeće doze od po 250 µg valja primijeniti u razmacima od 2 do 3 sata, ovisno o odgovoru uterusa. Moguće je prethodno primijeniti test dozu od 100 µg. U slučaju neadekvatnog terapijskog odgovora po primjeni nekoliko aplikacija od po 250 µg, doza se može postupno povećati do najviše 500 µg svaka 2–3 sata. Kod nekih slučajeva sa zadržanim pobačajem – intrauterinom smrću fetusa, može biti djelotvorna i doza od 125 µg. Ukupna doza ne smije biti veća od 12 mg.

Postpartalno krvarenje. Početna doza od 250 µg otopine primjenjuje se duboko intramuskularno. U kliničkim ispitivanjima u većini je slučajeva (73%) povoljan odgovor uterusa dobiven već nakon prve injekcije. U nekim slučajevima primjenjena je, s uspješnim odgovorom višestruka doza u intervalima od 15 do 90 minuta. Ukupna doza ne smije biti veća od 12 mg (48 doza).

Intraamnijska primjena. Doza od 2,5 mg otopine instilira se transabdominalno intraamnijski, polako kroz 5 ili više minuta. Prilikom instilacije valja povremeno navući plodne vode u štrcaljku kako bi se uočila eventualna prisutnost sukrvice ili krvi. U tom slučaju treba odmah prekinuti instilaciju. Ukoliko ne dođe do pobačaja, dozu od 2,5 mg može se dati 24 sata od prve instilacije.

Nuspojave. Nuspojave tijekom intramuskularne terapije su prolazne i reverzibilne nakon primjene lijeka. Najčešće nuspojave vezanu su uz prostaglandinski učinak na kontraktilnost glatkog mišićja. U prosjeku se u polovice bolesnica javlja povraćanje i proljev, a u trećine mučnina. Nuspojave nakon intraamnijske primjene su povraćanje, proljev, mučnina, glavobolja, endometritis, bol nalik dismenoreji, omaglica i hiperventilacija. U vrlo rijetkim slučajevima opisan je kardiovaskularni kolaps nakon primjene nekih od prostaglandina.

Metabolizam lijeka. Poluživot M-PGF_{2α} u cirkulaciji kraći je od 30 sekundi. Metabolizam uključuje 15-hidroksiprostaglandin dehidrogenazu (PGDH), prostaglandin reduktazu i oksidaciju postraničnih lanaca kako bi se stvorili polariziraniji produkti.

Teratogenost. Kategorija rizika prema Američkoj agenciji za hranu i lijekove (FDA): X. **Laktacija.** Nema podataka o primjeni ovog lijeka u laktaciji.

Dinoproston (PGE₂). Dinoproston je 11α,15s-dihidroxy-9-oxoprostano-5Z,13E-dien-1-oična kiselina. Dolazi u bijelim kristalima, a točka otapanja mu je na 65°–68°C. Molekularna težina mu je 352,48 Da, a molekularna formula je C₂₀H₃₂O₅. Dinoproston se dobro otapa u etanolu i 25% vodenoj otopini etanola.

Djelovanje dinoprostona (PGE₂). Najpoznatiji prostaglandin koji se primjenjuje u terapiji sazrijevanja

cerviksa je PGE₂ kao lokalna aplikacija. Promjene koje nastaju u tkivu cerviksa kao odgovor na djelovanje PGE₂ sastoji se u promjenama cervikalnog veziva, slično onom koje nastaje prirodnim procesom sazrijevanja cerviksa u terminskoj trudnoći. PGE₂ djeluje preko prostaglandinskih EP receptora koji su vezani na G protein, a po izgledu su transmembranski receptori sastavljeni od 7 domena. Prostaglandin E₂ se koristi kod nepovoljnog nalaza na cerviksu (Bishopov indeks manji od 5) jer su se pokazali uspješnima za sazrijevanje cerviksa i za indukciju porođaja. Koristi se za vaginalnu i za cervikalnu uporabu.

Prostaglandin E₂ vaginalni gel se najčešće koristi u RH. Prostaglandinski E₂ vaginalni gel se postavlja u stražnji forniks vagine, a učinkovitom se pokazala aplikacija doze od 2 mg svakih 3 do 6 sati, dok se ne razvije uredna uterina aktivnost. Prema istraživanju u iz 94 francuskih rodilišta dinoproston u obliku vaginalnog gela se aplicirao jedanput u 20,3%, dvaput u 62,7%, triput u 10,2%, a četiri puta u 6,8% slučajeva (50). Neuspjele indukcije porođaja s prostaglandinskim E₂ vaginalnim gelom iznose i do 30% slučajeva. Indikacije za indukciju porođaja prostaglandinskim E₂ vaginalnim gelom u RH su sljedeće:

1. Trudnoća između 41 do 42 tjedna
2. Prijevremeno prsnuće plodovih ovoja nakon navršenih 37 tjedana trudnoće ako se trudovi ne pojave nakon 12 sati od prsnuća plodovih ovoja.
3. Indukcija porođaja kod sumnje na intrauterini zastoj u rastu fetusa nakon navršenih 37 tjedana trudnoće uz intenzivan kardiokotografski nadzor
4. Indukcija porođaja kod trudnica s hipertenzijom/preeklampsijom nakon navršenih 37 tjedana trudnoće uz intenzivan kardiokotografski nadzor
5. Indukcija porođaja kod trudnica s gestacijskim i preegzistetnim dijabetesom tipa 1 i tipa 2. između 38 i 39 tjedana trudnoće uz intenzivan kardiokotografski nadzor
6. Trudnice s intrahepatnom kolestazom nakon 37. tjedna trudnoće uz intenzivan kardiokotografski nadzor

Intracervikalna aplikacija se sastoji od davanja pravaka prostaglandina E₂ u obliku gela za intracervikalnu primjenu, u dozi od 0,5 do 1 mg aplicira se prostaglandinski gel u cervikalni kanal, ali ne iznad unutrašnjeg ušća. Doza se obično ponavlja svakih 3 do 6 sati do trenutka kada se dobije povoljan nalaz na cerviksu za uporabu oksitocinske infuzije. Intracervikalna aplikacija prostaglandina E₂ se također često koristi u RH.

Parenteralna aplikacija sastoji se od infuzije prostaglandina E₂ u dozi od 0,25 µg/min kroz 30 minuta, a nakon toga se promatra odgovor na infuziju te nastavlja infuzija iste koncentracije ili se doza povećava na 0,5 µg/min do maksimalnih 1–2 µg/min, dok se ne postigne zadovoljavajuća uterina aktivnost. Intravenska aplikacija prostaglandina E₂ se rijetko koristi u RH. **Ekstraamnijska aplikacija** provodi se ili infuzijskom me-

todom ili davanjem bolusa prostaglandina E₂ unutar samog uterusa. Infuzijska metoda se sastoji od uvođenja Foleyeovog katetera kroz cervikalni kanal iznad unutrašnjeg ušća. Kateter se ispuni s 40–50 mL fiziološke otopine te se putem infuziomata daje 20–500 µg/min prostaglandina na sat. Doza se povećava svakih 15 minuta do 100 µg/min dok se ne dobije zadovoljavajuća uterina aktivnost. Ekstraamnijska aplikacija se također rijetko koristi u RH.

Propess. Lijek Propess sadrži 10 mg prostaglandina E₂ koji je raspršen u matrici koju čini umrežen polietilenglikol. Indikacija za primjenu lijeka Propess je poticanje zrenja cerviksa uterusa u pripremi trudnica za indukciju porođaja nakon 37 tjedana trudnoće. Sustav (umetak) Propess se jednostavno postavlja u stražnji svod (forniks) rodnice, a traka s kojom je povezan je dovoljno dugačka da se dio trake nalazi izvan rodnice. Prostaglandin E₂ se sporo oslobađa u malim dozama, sigurno djeluje na sazrijevanje cerviksa i inicijaciju porođaja, a značajno smanjuje vjerojatnost nastanka hiperstimulacije uterusa u odnosu na prostaglandinski E₂ cervikalni i vaginalni gel. Kod nastanka hiperstimulacije uterusa umetak Propess omogućava brzo uklanjanje prostaglandinskog sustava s brzim prestankom hiperstimulacije, a što daje dodatnu sigurnost kod indukcije porođaja. Lijek se samo jednom aplicira i nije ga potrebno ponavljati. Nakon započetih kontrakcija uterusa ili nakon 24 sata se sustav za isporuku lijeka **Propess** jednostavno vadi iz rodnice povlačenjem za traku koja se nalazi izvan rodnice. Efikasan je i kod kompletno nezrelog cerviksa, odnosno kod Bishop indeksa jednakim ili manjim od 5. Oksitocinska infuzija i amniotomija se koriste za indukciju porođaja kod zrelog cerviksa. Problemi se javljaju kada je potrebno inducirati porođaj kod nezrelog cerviksa, a tu su se prostaglandinski preparati pokazali učinkovitiji od većine drugih korištenih metoda kao što su fizičko rastezanje cerviksa kateterom, laminariem i dr. Prostaglandin E₂ se koristi za sazrijevanje cerviksa kod nepovoljnog nalaza na cerviksu odnosno kod Bishop indeksa manjim od 5. U ovom slučaju prostaglandin E₂ se pokazao dobrim zbog svog djelovanja na sazrijevanje cerviksa (51,52).

Lijek **Propess** se koristi za sazrijevanje cerviksa i indukciju trudova prije spontanog početka porođaja. Osnovna indikacija za primjenu prostaglandina E₂ je nezreli cerviks uterusa nakon navršenih 37 tjedana trudnoće kada je potrebno dovršiti trudnoću u interesu majke i/ili djeteta. Češće indikacije za dovršenje trudnoće prije početka spontanog kontrakcija su kronična i gestacijska hipertenzija, preeklampsija (53), gestacijski i preegzistentni dijabetes tipa 1 (54,55) i tipa 2, nezreli cerviks nakon 41 tjedan trudnoće, prijevremeno prsnuće plodovih ovoja kod nezrelog cerviksa, te kod intrauterine smrti ploda i nezrelog nalaza na cerviksu. U gore navedenim indikacijama trudnoća bi bila združena s povećanim fetalnim i maternalnim morbiditetom i mortalitetom ukoliko bi se čekao spontani početak porođaja. Prema randomiziranoj kontrolnoj studiji lijek Propess se pokazao efikasnijim i sigurnijim od cervikalne aplikacije prostaglandina E₂ (56). Skupina trudnica

kojima je porođaj induciran lijekom Propess značajno je smanjen broj carskih rezova i trajanje bolničkog liječenja u odnosu na skupinu trudnica kojima je porođaj induciran s prostaglandinom E₂ cervikalnim gelom (56).

Cilj indukcije porođaja je smanjiti maternalni i fetalni morbiditet i mortalitet. Indukcija porođaja se koristi za indukciju trudova prije spontanog početka porođaja. Koristi se u oko 20% porođaja u rodilištima Republike Hrvatske, Europe i SAD-a. Prema meta-analizi Keirse MJ. (57) od svih indukcija porođaja prostaglandini se koriste u oko 45% slučajeva. Za indukciju porođaja u RH se prostaglandini koriste u više od 3000 slučajeva godišnje. Oko 70–80% trudnica kod kojih je indicirana indukcija porođaja su nulipare s potpuno nezrelim cerviksom (Bishop indeks < 5), a koje bi bile zadovoljavajuće liječene s lijekom Propess. Lijek Propess smanjuje broj neuspjelih indukcija porođaja u nulipara s potpuno nezrelim cerviksom (Bishop < 5) u odnosu na vaginalni i intracervikalni prostaglandinski E₂ gel. Smanjuje broj carskih rezova, poboljšava perinatalni ishod i trajanje bolničkog liječenja (56).

Prednosti lijeka Propess sustava (umetka) za isporuku prostaglandina u rodnicu koji se sastoji od nerazgradivog polimernog sustava koji sadrži 10 mg prostaglandina E₂ su u sljedećem:

1. prostaglandin se jednoliko i sporo oslobađa u malim dozama,
2. sigurno djeluje na sazrijevanje cerviksa i inicijaciju porođaja,
3. značajno smanjuje vjerojatnost nastanka hiperstimulacije uterusa u odnosu na prostaglandinski E₂ intracervikalni i vaginalni gel
4. kod nastanka hiperstimulacije uterusa metoda Propess umetka omogućava brzo uklanjanje prostaglandinskog sustava s brzim prestankom hiperstimulacije, a što daje dodatnu sigurnost kod indukcije porođaja
5. aplikaciju lijeka nije potrebno ponavljati,

Nakon započetih kontrakcija uterusa ili nakon 24 sata se sustav za isporuku lijeka **Propess** jednostavno vadi iz rodnice povlačenjem za traku koja se nalazi izvan rodnice. Prema randomiziranoj kontrolnoj studiji lijek Propess se pokazao efikasnijim i sigurnijim od intracervikalne aplikacije prostaglandina E₂ (56,57,58). Skupina trudnica kojima je porođaj induciran lijekom Propess značajno je smanjen broj carskih rezova i trajanje bolničkog liječenja u odnosu na skupinu trudnica kojima je porođaj induciran s prostaglandinom E₂ cervikalnim gelom (56,58).

Kliničko iskustvo s prostaglandinskim E₂ vaginalnim umetkom **Propess** za sazrijevanje cerviksa i indukcije porođaja potvrdilo je visoki stupanj djelotvornosti i sigurnosti za majku i fetus (58). Prednosti prostaglandinskog E₂ vaginalnog umetka u usporedbi s drugim trenutno dostupnim pripravcima prostaglandina E₂ su sljedeći: lijek se jednostavno aplicira bez pomoći specula, aplicira se samo jednom, lijek – prostaglandin se kontinuirano otpušta, a kod nastale hipestimulacije lijek

se brzo i jednostavno odstranjuje povlačenjem za traku koja se nalazi izvan rodnice.

Za aplikaciju intracervikalnog E₂ gela potrebno je koristiti speculum da bi se lijek aplicirao intracervikalno. Lijek se obično aplicira nekoliko puta dok se ne postigne sazrijevanje cerviksa. Ponekad nastanu kontrakcije uterusa prije sazrijevanja cerviksa, a što rezultira neuspjehom indukcijom porođaja. Često lijek iscure iz cervikalnog kanala, a kod hipestimulacije uterusa potrebno je pričekati djelovanje lijeka ili što je češće zbog ugroženosti fetusa porođaj hitno dovršiti carskim rezom.

Prostaglandinski E₂ vaginalni gel se također treba više puta aplicirati, a ukoliko nastane hiperstimulacija uterusa treba pričekati prestanak djelovanja lijeka ili u slučaju ugroženosti fetusa porođaj hitno dovršiti carskim rezom.

Dakle, kao što smo gore naveli, lijek Propess ima brojne prednosti u odnosu na prostaglandinske E₂ gelove jer oslobađa nisku koncentraciju prostaglandina E₂ tijekom duljeg razdoblja što dovodi do progresivnog zrenja cerviksa i postupnog početka kontrakcija uterusa umjesto cijele doze kod prostaglandinskih gelova. Aplikacija Propess lijeka je jednostavna i često otklanja potrebu za oksitocinskom infuzijom.

Indikacija za primjenu lijeka Propess je poticanje zrenja cerviksa uterusa u pripremi trudnica za indukciju porođaja nakon navršenih 37 tjedana trudnoće. Sustav (umetak) Propess se jednostavno postavlja u stražnji svod (forniks) rodnice, a traka s kojom je povezan je dovoljno dugačka da se nalazi izvan rodnice. Prostaglandin E₂ se sporo oslobađa u malim dozama, sigurno djeluje na sazrijevanje cerviksa i inicijaciju porođaja, a značajno smanjuje vjerojatnost nastanka hiperstimulacije uterusa u odnosu na prostaglandinski E₂ cervikalni i vaginalni gel. Nakon započetih kontrakcija uterusa ili nakon 24 sata se sustav za isporuku lijeka **Propess** jednostavno vadi iz rodnice povlačenjem za traku koja se nalazi izvan rodnice. Efikasan je i kod kompletno nezrelog cerviksa, odnosno kod Bishop indeksa jednakim ili manjim od 5.

Mifepriston ili RU 486 je antagonist progesterona koji se koristi od 1988. godine, posebice u Zapadnoj Europi. U početku se razvio kao abortivni lijek. Istraživanja su pokazala da djeluje na sazrijevanje cerviksa, a utječe i na kontraktilnost mišića maternice. Međutim, dokazano je, da je njegovo djelovanje kod sazrijevanja cerviksa skromno (59).

Sastav lijeka. Mifepriston je II beta derivat noretindrona koji je kompetitivni antagonist progesteronskog receptora.

Metabolizam lijeka. Uzet peroralno ovaj lijek ima bioraspoloživost od 25% i vršnu koncentraciju u plazmi doseže 2 sata nakon uzimanja. U velikoj se količini veže na albumine plazme, a poluvrijeme raspada iznosi 20 sati. Zbog prolaska kroz enterohepatičnu cirkulaciju ovaj lijek ima dugi poluživot eliminacije. Metaboliti nastali u jetri su inaktivni i ekskrecija im je putem fecesa.

Djelovanje. Mifepriston izaziva luteolizu i odvajanje trofoblasta tako što djeluje na endotelene stanice decidue. Za ovaj lijek se misli da ima učinak na sintezu prostaglandina, a poznato je da snižava razinu prostaglandina (PGI₂). Posljedično tomu, nastaju kontrakcije uterusa. **U nuspojave** mifepristona ubraja se: neuspjeli prekid trudnoće, glavobolja, smetenost i gastrointestinalne tegobe. U slučaju kad se primjenjuje za prekid trudnoće razmak između davanja mifepristona i prostaglandina treba biti najmanje 24 sata. **Doziranje lijeka.** U terapiji za prekid trudnoće preporučuje se doza mifepristona od 600 mg peroralno, iako brojne studije navode da je doza od 100–200 mg učinkovita kada se uz nju vaginalno aplicira i misoprostol (PGE₁) u dozi od 800 µg. Ova posljednja kombinacija antiprogesterona i misoprostola koristi se obično za trudnoće do navršenih 9 tjedana i rezultira sa stopom kompletnog pobačaja većom od 95% (60). Drugi protokol za prekid trudnoće do 9 tjedana jest 200 mg mifepristona peroralno, a za 36–48 sati potrebno je vaginalno aplicirati 1 mg gemeprosta.

U slučaju da je potrebno prekinuti trudnoću nakon 12 tjedana trudnoće terapijska doza je sljedeća: 200 mg mifepristona peroralno, a za 36–48 sati potrebno je vaginalno aplicirati 1 mg gemeprosta (primjena kojeg se ponavlja svakih 6 sati do maksimalno 4 doze, a ukoliko je potrebno tada se nastavlja s 1 mg gemeprosta svaka 3 sata do maksimalno 4 doze). Zamjena za gemeprost u ovakvom protokolu može biti 400 µg misoprostola peroralno svaka 3 sata do maksimalno 5 doza. Treća alternativa je ona koja se sastoji samo od aplikacije misoprostola i to jednokratno vaginalno 800 µg i peroralna doza od 400 µg koja se ponavlja svaka 3 sata do maksimalno 4 doze.

Teratogenost. Kod neuspjelih pobačaja izazvanih mifepristonom u zečeva je opisan teratogeni efekt ovog lijeka, dok je podataka o ovom učinku kod ljudi vrlo malo (61). Kategorija rizika prema Američkoj agenciji za hranu i lijekove (FDA): X.

Laktacija. Nema podataka o izlučivanju mifepristona u majčino mlijeko, jer doista je primjena u laktaciji ovog lijeka bez indikacije. No potreban je oprez jer je oralna apsorpcija ovog lijeka izrazito dobra tako da ga niti u kojem slučaju ne bi trebalo primjenjivati tijekom dojenja zbog antihormonskog djelovanja.

Zaključak. Porođaj se inducira kako bi se poboljšao maternalni i neonatalni ishod. Međutim, važno je istaći da indukcija porođaja nije nerizična aktivnost jer može dovesti do značajnog majčinskog i neonatalnog morbiditeta i mortaliteta. Zbog toga je potrebno prije odluke o indukciji porođaja procijeniti korist i rizik za majku i za dijete.

Literatura

1. Stoeckel W: Lehrbuch der Geburtshilfe. Jena Gustav Fischer, 1934.
2. Paré A. De la Generation de l'Homme. 1550.

3. Graham H, Eternal Eve: The History of Gynecology and Obstetrics. London, T. Brun, 1950.
4. Eden TW. Review: A Manual of Midwifery, 3rd ed. Lancet 1912;1:1064.
5. Dale HH. On some physiological actions of ergot. J Physiol 1906;34:163–206.
6. Bell WB. The pituitary body. BMJ 1909;2:1609–13.
7. Page EW. Response of human pregnant uterus to pitocin tannate in oil. Proc Soc Exp Biol 1943;52:195–7.
8. Theobald GW. The use of posterior pituitary extracts in physiological amounts in obstetrics. BMJ 1948;11:123–7.
9. Karim SMM, Trussele RR, Patel RC, Hillier K. Response of pregnant human uterus to prostaglandin $F_{2\alpha}$ induction of labour. BMJ 1968;IV:621–3.
10. Minamoto T, Arai K, Hirakawa S, Nagai Y. Immunohistochemical studies on collagen types in the uterine cervix in pregnant and nonpregnant states. Am J Obstet Gynecol 1987;156:138–44.
11. Johnson JR, Iams JD. Cervical incompetence. In: Rose BD, editor. Up to date. Wellesley, MA; 2004.
12. Leppert PC. Anatomy and physiology of cervical ripening. Clin Obstet Gynecol 1995;38:267–79.
13. Harkness MLR, Harkness RD. Changes in the physical properties of the uterine cervix of the rat during pregnancy. J Physiol 1959;148:524–47.
14. Cullen BM, Harkness RD. The effect of hormones on the physical properties and collagen content of the rat's uterine cervix. J Physiol 1960;152:419–36.
15. El Marandny E, Nakayama N, Kobayashi H, Hossain B, Khatun S, Liping S, Kobayashi T, Terao T. The role of hyaluronic acid as a mediator and regulator of cervical ripening. Human Reprod 1997;12:1080–8.
16. Kobayashi H, Terao T. Hialuronic acid-specific regulation of cytokines by human uterine fibroblasts. Am J Physiol 1997;273:151–9.
17. Ellwood DA, Mitchell MD, Anderson ABM, Turnbull AC. The in vitro production of prostanooids by the human cervix during pregnancy: preliminary observations. Br J Obstet Gynaecol 1980;87:210–4.
18. Poma PA. Cervical ripening. A review and recommendations for clinical practice. J Reprod Med 1999;44:657–68.
19. Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction. Obstet Gynaecol 1964;9:49–52.
20. Embrey MP, Mollison BG. The unfavorable cervix and induction of labor using a cervical balloon. J Obstet Gynaecol Br Cwlt 1967;74:44–8.
21. Sciscione AC, Muench M, Pollock M, Jenkins TM, Tildon-Burton J, Colmorgen GH. Transcervical Foley catheter for preinduction cervical ripening in an outpatient versus inpatient setting. Obstet Gynecol 2001;98:751–6.
22. Kazzi GM, Bottons SF, Rosen MG. Efficacy and safety of laminaria digitata for preinduction ripening of the cervix. Obstet Gynecol 1982;60:440–3.
23. Cross WG, Pitkin RM. Laminaria as an adjunct in induction of labor. Obstet Gynecol 1978;51:606–8.
24. Kramer J, O'Brien WF. Mechanical methods of cervical ripening. Clin Obstet Gynecol 1995;38:680–4.
25. Chayen B, Tejani N, Verma U. Induction of labor with an electric breast pump. J Reprod Med 1986;31:116–8.
26. McColgin SW, Patrissi GA, Morrison JC. Stripping the fetal membranes at term: Is the procedure safe and efficacious? J Reprod Med 1990;35:811–4.
27. Bottons SF, Rosen MG. Efficacy and safety of laminaria digitata for preinduction ripening of the cervix. Obstet Gynecol 1982;60:440–3.
28. Brenner WE, Zuspan K. Synthetic laminaria for cervical dilatation prior to vacuum aspiration in midtrimester pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1982;143(4):475–7.
29. Turnquest MA, Lemke MD, Brown HL. J. Cervical ripening: randomized comparison of intravaginal prostaglandin E2 gel with prostaglandin E2 gel plus laminaria tents. Matern Fetal Med. 1997 Sep–Oct;6(5):260–3.
30. Ottow B. Wehen und Wehenmittel, (ed. Stockel W) Lehrbuch der Geburtshilfe, Jena Gustav Fischer, 1934.
31. Embrey MP, Mollison BG. The unfavorable cervix and induction of labor using a cervical balloon. J Obstet Gynaecol Br Cwlt 1967;74:44–8.
32. Kierce MJ, Thiery M, Parewijck W. Chronic stimulation of uterine prostaglandin synthesis during cervical ripening before the onset of labor. In: Prostaglandins 1983;25:671–82.
33. Abramovici D, Goldwasser S, Mabie BC, Mercer BM, Goldwasser R, Sibai BM. A randomized comparison of oral misoprostol versus Foley catheter and oxytocin for induction of labor at term. Am J Obstet Gynecol 1999;181:1108–12.
34. Guezzi F, Massimo F, Raio LN, Balestreri D, Bolis P. Extra-amniotic Foley catheter and prostaglandin E2 gel for cervical ripening at term gestation. Eur J Obst Reprod Biol 1967;99:337–40.
35. Sandberg EM, Schepers EM, Sitter RLV, Huisman CMA, Wijngaarden WJV. Foley catheter for induction of labour filled with 30mL or 60mL: A randomized controlled trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2017 Apr;211:150–155.
36. Sherman DJ, Frenkel E, Pansky M, Caspi E, Bukovsky I, Langer R. Balloon cervical ripening with extra-amniotic infusion of saline or prostaglandin E2: a double blind, randomized controlled study. Obstet Gynecol 2001;97:375–80.
37. Guezzi F, Massimo F, Raio LN, Balestreri D, Bolis P. Extra-amniotic Foley catheter and prostaglandin E2 gel for cervical ripening at term gestation. Eur J Obst Reprod Biol 1967;99:337–40.
38. Roztocil A, Pilka L, Jelínek J, Koudelka M, Miklica J. A comparison of three preinduction cervical priming methods: prostaglandin E2 gel, Dilapan S rods and Estradiol gel. Ceska Gynecol. 1998;63(1):3–9.
39. Obara M, Hirano H, Ogawa M, Tsubaki H, Hosoya N, Yoshida Y, Miyauchi S, Tanaka T. Changes in molecular weight of hyaluronan and hyaluronidase activity in uterine cervical mucus in cervical ripening. Acta Obstet Gynecol Scand 2001;80:492–6.
40. Ivanišević M: Receptori za oksitocin i vazopresin u reproduktivnom traktu žene. Doktorska disertacija, Zagreb, 1989.
41. Ivanišević M, Đelmiš J, Buković D, Majerović M. Neurohypophyseal regulation of ovarian function – oxytocin and vasopresin receptors in human ovaries. Collegium Antropologicum 1995;19(2):525–529.
42. Hofmeyer GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction labour. Cochrane review. The Cochrane Library 2004.
43. Tang OS, Schweer H, Seyberth HW, Lee SWH, Ho PC. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. Human Reprod 2002;17:332–6.

44. Đelmiš J, Ivanišević M, Arambašin M, Prostaglandini E2 i F2alfa u plazmi rođilje, krvi pupkovine i plodnoj vodi kod spontanijih i induciranih porođaja u terminu. *J Ginekolog Perinatol* 1986;26(5–6):101–5.
45. Wing DA, Paul RH. A comparison of differing dosing regimens of vaginally administered misoprostol for preinduction cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:158–64.
46. ACOG (American College of Obstetrician and Gynecologists). ACOG Committee Opinion. Induction of labor with misoprostol. *Int J Gynecol Obstet* 2000;69:77–8.
47. Blanchard K, Clark S, Winikoff B, Gaines G, Kabani G, Shannon C. Misoprostol for women's health: a review. *Obstet Gynecol* 2002;99:316–32.
48. Armatage RJ, Luckas MJ. A randomized trial of 2 regimens for the administration of vaginal prostaglandins (gemeprost) for the induction of midtrimester abortion. *Aust N Z J Obstet Gynecol*. 1996;36:296–9.
49. Đelmiš J, Strelec M, Ivanišević M. The treatment of postpartum hemorrhage with methylated prostaglandin F2 alpha. Abstracts of 1st European Congress on Prostaglandins in Reproduction (ECRP). Series: Eicosanoids and fatty acids, ed. Facultas Universitätsverlags, Wien. pp 174, 1988.
50. Blanc-Petitjean P, Salomé M, Dupont C, Crenn-Hebert C, Gaudineau A, Perrotte F, Raynal P, E. Clouqueur, Beucher G, Carbonne B, Goffinet F, Le Ray C J. Labour induction practices in France: A population-based declarative survey in 94 maternity units *Gynecol Obstet Hum Reprod* 47 (2018) 57–62.
51. Boulvain M, Kelly A, Irion O. Intracervical prostaglandins for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(1): CD006971, doi: 10.1002/14651858.CD006971
52. Thomas J, Fairclough A, Kavanagh J, et al. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Jun 19. ;6:CD003101.
53. Lili Sheibania, Kyle Raymond B, Olof Rugarnb, and Deborah A. Winga. Associations of hypertensive disorders of pregnancy and outcomes of labor induction with prostaglandin vaginal inserts. Hypertension in pregnancy <https://doi.org/10.1080/10641955.2017.1420800>.
54. Kjos SL, Henry OA, Montoro M, et al. Insulin-requiring diabetes in pregnancy: a randomized trial of active induction of labor and expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169(3):611–15.
55. Thomas J, Fairclough A, Kavanagh J, et al. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014;19. 6:CD003101.
56. Facchinetti F, Venturini P, Verocchi G, Volpe A. Comparison of two preparations of dinoprostone for pre-induction of labour in nulliparous women with very unfavourable cervical condition: a randomised clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005 Apr 1;119(2):189–93.
57. Keirse MJ. Prostaglandins in preinduction cervical ripening. Meta-analysis of worldwide clinical experience. *J Reprod Med* 1993;38 (1 Suppl):89–100.
58. Sheibania L, Raymond B, Rugarn O, Winga DA. Associations of hypertensive disorders of pregnancy and outcomes of labor induction with prostaglandin vaginal inserts. Hypertension in pregnancy. <https://doi.org/10.1080/10641955.2017.1420800>.
59. Neilson JP. Mifepristone for induction of labour. *Cochrane review The Cochrane Library* 2004 (1) 2004. https://www.cochrane.org/CD002865/PREG_mifepristone-for-induction-of-labour
60. el Refaey H, Rajasekar D, Abdalla M. Induction of abortion with mifepristone (RU486) and oral or vaginal misoprostol. *N Engl J Med* 1995;332:983–87.
61. Lim BH, Lees DAR, Björnsson S. Normal development after exposure to mifepristone in early pregnancy. *Lancet* 1990;336:257–8.

Adresa autora: Prof. dr. sc. Josip Đelmiš, Klinika za ženske bolesti i porode, Petrova 13, 10000 Zagreb; *e-pošta:* josip.djelmis@zg.t-com.hr

Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital Centre Zagreb,
School of Medicine University of Zagreb

METHODS OF CERVIX MATURATION AND INDUCTION OF DELIVERY

Josip Đelmiš and Marina Ivanišević

Review article

Key words: pregnancy, labor induction, laminaria, artificial rupture of membranes, oxytocin, prostaglandins

SUMMARY. Labor induction is an activity that artificially stimulates uterine contractions. The definition of labor induction could be simplified as “causing contractions of the uterus before their spontaneous onset that leads to the childbirth.” During pregnancy, certain obstetric conditions require the induction of labor. Thanks to various mechanical means and medications that speed up the cervix's maturation and stimulate uterine contractions, maternal and perinatal morbidity, and mortality are reduced. Different methods: mechanical or pharmacological are used for labor induction, proposed for maturation and dilatation of the cervix, and stimulation of the uterine contractions. Labor naturally usually starts between 38 and 42 weeks of pregnancy, leading to a child's birth. In non-laboring women beyond 41 gestational weeks or if a rupture of membranes occurs before labor, one should consider the method for its induction in the mother's interest and child.

¹University Department of Obstetrics and Gynecology, Clinical Hospital „Sveti Duh“ Zagreb, Croatian Catholic University Zagreb, Croatian Academy of Medical Sciences, Croatia;

²Digital Healthcare Ethics Laboratory (Digit-HeaL), Croatian Catholic University Zagreb, Croatia;

³Faculty of Health Sciences, University of Hull, Hull, UK;

⁴Department of Gynaecology and Obstetrics, General Hospital Tešanj, Tešanj, Bosnia and Herzegovina;

⁵Department of Anatomy, School of Medicine, University of Tuzla, Tuzla, Bosnia and Herzegovina

MEDICOLEGAL VIEW OF ELECTIVE NON-MEDICAL INDICATED CAESAREAN SECTION

Dubravko Habek¹, Anto Čartolovni^{2,3}, Anis Cerovac^{4,5}

Review article

Key words: cesarean section, elective cesarean section, non-medical indicated cesarean section, long term outcome, health, medicolegal issue

SUMMARY. Cesarean section (CS) is an anthropologically unnatural way of giving birth and is not an alternative to natural delivery. It is a surgical procedure with impaired physical integrity by medical and legal vocation, with the possibility of perioperative early and late postoperative complications and long-term consequences. Maternal morbidity and mortality are significantly higher than childbirth by natural delivery. The short- and long-term chronic health effects on the children born with elective CS are both relatable and scientifically undeniable. There is no scientific evidence of the birth with elective CS as a method positively affects on anatomical-physiological and sexological components. Elective non – medical indicated cesarean section is not a procedure that respects scientific and professional principles. The reduction of clinical risk is based on reducing the adverse effect on the patient and the impact on his safety and legal, juristic risk. The mutual professional trust between the doctor and the pregnant woman and the unborn term child should be respected while respecting the literal rights. Adherence to good clinical practice, while respecting adverse outcomes in emergency and unforeseen situations, and reducing CS within the medically indicated range of 10–15% will also reduce litigations.

Introduction

Cesarean section (CS) is the oldest abdominal cavity surgery that has become the most commonly performed laparotomy today and one of the most commonly performed surgical procedures in human medicine. CS was regarded as a high-risk and high-mortality surgery for mothers until the end of the 19th century, and it was most deadly due to bleeding and infection. Still later on, with the development of anesthesiology, transfusiology, and, surgical techniques during the 20th century it became a safe surgical procedure, especially with the introduction of Starks surgical minimalistic technique and modifications of this procedure. Consequently, maternal mortality was reduced by 99 % in 99 years, from 1900 to 1999. According to obstetric and non-obstetric indications up until two decades ago, CS with its medically recommended rate of 10–15 %, was associated with a reduction in total perinatal, maternal, and fetal/neonatal mortality. However, beyond that percentage, the perinatal mortality remained unchanged or was on the rise, especially maternal one in some countries of the world. Also, an elevated CS rate does not reduce the incidence of cerebral palsy. This incidence which has remained unchanged for six decades, nor reduces the fetal shoulders dystocia and peripartum genital injuries (1–3).

According to the recent reports, the worldwide implementation of CS average is around 19% (4), from a low 3% in sub-Saharan Africa to a high incidence of 31% in Central America and the USA 32.2%, too high 80–90% in private maternity hospitals in Brazil and Chile, but in public hospitals in Brazil 25–30% and

Chile 22%. Today, the incidence of primary, elective CS (ECS) versus urgent CS is 80 : 20%, but according to an excellent clinical practice, this ratio must be inverted in favor of 80% of urgent, ie. secondary CS vs. 20 % elective. Elective non – medical indication cesarean section NMICS is defined as primary surgery without the existence of a medical or obstetric indication, or the absence of a medical or obstetric contraindication for childbirth, which is a paradoxical medico-legal controversial definition – exclusively on request of a woman (*maternal request cesarean section, cesarean delivery on maternal request – CDMR*) (3–8). Clinical practice demonstrates numerous reports of early, and late obstetric complications of CS, especially the high percentage of ECS and NMICS which primarily relate to the cases of epidemic of placenta praevia, placental accretism, especially percreta with mutating pelvic surgery, obstetric shock, massive transfusions, including maternal mortality accompanied by an increase in the incidence of CS performance (7–16). Obstetricians and midwives have to respect the fact that childbirth, within the framework of modern obstetrics, is a safe natural, biological, and primarily anthropologically defined process in more than 80% of *per vias naturales* cases.

As the percentage of CS, and this surgery is beyond allowed and acceptable medical indications and frameworks and heterogeneous, uneven practices that are beyond professional recommendations, CS enter the consequently forensic – juristically sphere, which will be discussed in this “cesareological” review and observational article.

Iatrogenous morbidity and mortality and caesarean section

In the cases of ECS, especially NMICS performed in term pregnancies, without initiation of parturition. In the absence of desirable peripartum stress, perinatal modulation and microbiota colonization, the child is capable of extrauterine life. Therefore, medical professionals should not allow iatrogenic procedures to endanger the short-term or long-term child's health. It is a scientifically proved that significant 20 % of a healthy fetus may become a sick newborn and a chronic patient in later life. The term newborn who should be delivered by ECS is not considered as being pre-viable (less than 24 weeks' gestation) but has over 38 weeks of normal pregnancy, and the condition of perinatal care for the benefits of vaginal birth in a normal pregnancy is biologically evident, and irreplaceable. For the last ten years, numerous pediatric, psychiatric, allergy and epidemiology journals have begun to report and warn about the significant relationship between chronic diseases and ECS (17). It is acknowledged that women who have had NMICR have shorter and lighter breastfeeding, and such newborns have not experienced physiological processes such as vaginal delivery and breastfeeding and receive synthetic adapting formula milk that is not a complete replacement for breast milk. Furthermore, maternal vaginal dysbiosis with popular extensive vaginal flushes, including the use of disinfectants and the frequent use of local antibiotics, causes consequent neonatal dysbiosis. Infants born after an ECS are significantly more likely to suffer from semi-permeable bowel syndrome, chronic inflammatory and non – inflammatory bowel disease, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, allergies, respiratory and nutritional atopies, diabetes, and chronic immunodeficiency (18–20).

It is well known that infants born vaginally have less than 1% of neonatal respiratory morbidity, while for the infants delivered by CS, this incidence is 1 – 4% of early respiratory maladaptation, and the incidence of early neonatal and infant diarrhea is 41% due intestinal dysbiosis (17–25). Furthermore, the recent papers have highlighted changes in brain structure development in children born with ECS. Deoni proved significantly different trajectories of white matter myelination, with those born by CS having reduced myelin in infancy but normalizing with age (23), as well as the growing evidence that ECS-born children have an increased incidence of autism and ADHD (24,25). The early and late health effects on infants and babies born with ECS are presented in *Table 1*.

Generally known, with increased rates of CS, the incidence of previal, and / or morbid invasive malplacenta in nulliparous increases from 5% to 67% in pregnant women with four CS, while surgery, especially unplanned laparotomy and hysterectomy, as well as hemorrhagic obstetric shock, are direct predictors of severe maternal morbidity and mortality (15). About 40%

Table 1. Short term and long term morbidity in the correlation of cesarean section and elective cesarean section

Short term morbidity	Long term morbidity
Skin incision and other fetal structure incision	Adiposity
Kephalhematoma	Bronchoobstructive syndrome
Clavicle and humerus fracture	Asthma
Femur fracture	Bronchiolitis
Skull fracture	Allergies
Brachioparesis	Dermatitis
Facial nerve paresis	Diabetes melitus type I
Internal organs lesion (liver, intracranial hemorrhage)	Gastroenteritis
Respiratory depression and hypotonus	Necrotising enterocolitis
Jatrogenous late prematurity	Chronic bowel inflammation (ulcerous colitis, Chron disease, celiakia)
Inadequate thermoregulation	Immunodeficiency
Early diarrhea (41 %)	Leucemia
Skin hematoma	Juvenile idiopathic arthritis
Inadequate breastfeeding	Autism
	ADHD

of patients with invasive percrete placentation will need massive blood transfusions with more than ten units of blood due to severe obstetric hemorrhagic shock and coagulation disorders. More than 50% of patients with invasive placentation will be hospitalized in the Intensive care unit, 29% of them for perioperative, and 40% for postoperative complications. Delayed and inadequate hemodynamic supplementation and prevention of the development of MOF / coagulopathy with inadequate and delayed surgical preservation procedures, including early hysterectomy as a treatment method, are significant risk factors for obstetric shock, maternal morbidity, and death (5,6,26–29). Damage of the bladder and urethra is significant in CS, especially with the conventional Dörffler surgery technique and repeated cesarean sections including more frequent early infections, and urinary infections (29,31). General anesthesia raises the anesthesia-related mortality risk 16.7 times that of regional anesthesia. Blood loss is two-fold in CS concerning to vaginal delivery, and thromboembolic incidents are 4–8 times more common with high mortality associated with thromboembolism ten times compared with vaginal delivery (2,4,5,6,30,31,32). Perioperative, and postoperative complications, as well as long-term maternal consequences associated with CS are presented in *Table 2*.

Medicolegal view

The right to life and health are fundamental and indisputable human rights, and no person has the right to violate them. They are superior to all other health laws and regulations and reflect civilization's development throughout the history of law and medicine (1,33). Relationship to the pregnant woman and the patient and communication with them implies oral and written correspondence by the given information provided by an informed consent (IC). In addition to all included information regarding the need and manner of performing the surgery (CS), the IC must contain all information about the possible short and long term pain associated with CS, especially ECS and NMICS, while having lit-

Table 2. Intraoperative and postoperative complications and long term consequences in the correlation of cesarean section

Intraoperative complications	Postoperative complications	Long term consequences
<ul style="list-style-type: none"> – intraoperative lesion of the genital and nongenital organs (urinary bladder, ureters, colon, ileum, jejunum, pelvic vessels, uterus, and adnexa) – hemorrhage and need for hemotransfusion and other derivatives (fibrinogen, fresh frozen plasma, thrombocytes) and massive transfusion – complications during full and regional anesthesia procedures (anaphylaxis, cardiac arrest, vertebral structure lesion, nausea, aspiration, sudden death) – need for other intraoperative procedures (uterine hemostasis sutures, pelvic vessels ligation because uncontrolled hemorrhage) – need for hysterectomies – obstetrics embolism with or without intravascular coagulopathy – intensive care unit treatment – death of parturient women 	<ul style="list-style-type: none"> – peritonitis, wound infections and uroinfections – postoperative vernix peritonitis – septic pelvic thrombophlebitis – wound hemorrhage – wound hematoma – omental prolapse – wound dehiscence – thromboembolic complications – obstetrics shock – obstetrics embolism with or without coagulopathy – postoperative obstetrics hemorrhage – ileus – pelvis or intraabdominal adhesions – early relaparotomy – intensive care unit treatment – pelvic pain – neuropathic pelvic pain – postoperative hernia – difficult breastfeeding – inadequately relationship mother-newborn – postpartal depression – death of puerperal women 	<ul style="list-style-type: none"> – more common miscarriage – more common ectopic pregnancies – scar pregnancy (1:1800- 2200) – more common stillbirth – more common infertility – more common fetal growth restriction – more common preterm delivery – more common previous malplacentaion – more common morbid invasive malplacentaion (accreta, increta, percreta) with percreta into urinary bladder, ureter, bowel – uterine rupture (scar rupture) – complicate operative procedures – disturbed menstrual cycles – chronic pelvic pain – abdominopelvic and other extraabdominal endometriosis (abdominal wal or scar endometrioma) (0,03-2 %) – anxiety – depression

eral meaning (all words are in strict accordance with their original meanings). An IC is not a sales contract that may endanger health and life and regulate one's health or life. Thus, the legislation has regulated the limitations of IC by linking the profession, deontology and juristic: it is referring to interventions that are unlawful (e.g. unlawful termination of pregnancy), to interventions made against the rules of the profession, to interventions that are not medically indicated and are invalid in (written) informed consent that eliminates the liability of a physician or diminishes a patient's right (giving up the lawsuit). The previous is particularly emphasized in potentially forensic cases with maternal or child death, such as a recently published article on maternal death during ECS due to tocophobia (1,5,8, 11,32,34–36). Availability of information and education should be left to the profession, and it should not allow deviations from professionalism, regardless of laic and unprofessional pressure for any reason. However, a healthy pregnant woman, and later on the patient, cannot be sufficiently informed and comprehend the events regarding the surgery and anesthesia, which is evident in the court cases despite the signed IC and oral notice.

Every surgical procedure is medically legal iatrogenic injury, which impairs body integrity, leaving scars that during the healing process can leave various degrees of damage and failure of organ function, and as possible consequent impaired mental integrity. Consequently, iatrogenic, surgery, and forensically cannot be considered an act of good practice without belonging to a fundamental category of good clinical practice. Legally, the surgery that is performed contrary to the profession rules and without indication is considered a violation of the right to physical integrity, that is, the personal goods of the patients (1,5,10). Accordingly, NMICS is a surgical intervention with impaired physical integrity; it does not fall into the categories of elec-

tive aesthetic corrective surgery procedures but, on the contrary, causes scars and disruption of physical integrity. On the other hand, it is a violation of women's physical integrity with impaired mental integrity diagnosed with tocophobia. Therefore, NMICS must be qualified as an inappropriate medical procedure (1–2,5,6,11–13,16,34,37). It should be considered how a surgeon would react when a healthy woman comes to have cholecystectomy because she was afraid of getting stones like someone in her family? The surgeon would not perform the surgery at her request, and the lady would be sent to a psychiatrist for treatment because of the phobic reaction.

The former juristic and forensic question why CS was not performed on time with certain cases of fetal suffering, nowadays replaces the logical question of why previous CS was done in cases such as current invasive malplacentaion or abdominal injuries, and could the resulting complication be avoided? The logical juristic question is does the obstetrician – surgeon has the professional, medical, and deontological responsibility for performing NMICS with the onset of complications directly related to the surgery? The desire for NMICS should not be above the interests of a woman's health and life as it potentially threatens and discredits the concept of a mother-child conflict of interest. A child's right for a healthy life must be the unquestionable guideline, and not a disease caused by elective surgery due to current desire or most often unjustified fear (1,33,38).

Discussion

The increase in CS has become a public health problem due to the high incidence of this intervention and to the chronic morbidity of the population conditioned by the implementation of this intervention. In the United States, in 1997, there were 72.49 / 1000 live births with

CS, and in 2000, 253.23 / 1000 live births increased from 1 to 1.4: 10,000 births, but also there was a paradoxical increase in litigations. In Germany, 15.3% of births with CS was in 1991, and 31.7% in 2012 with an incidence of NMICS of 13% and a decrease in other obstetric procedures (vacuum extraction 5.7%, forceps 0.5%). The incidence of CS in the EU is around 25%, in 2000, 221/1000 live births with CS, and in 2011, 268/1000 live births (4,8,12,13,16,32). In Croatia, where there is no CS on Demand clause, over the past ten years, there has been a departure from established and good clinical practice in Croatian maternity hospitals: a significant reduction in the number of births and births per year, with a critical increase in the rate of CS performed at the national level (20.73% 2014 to 24.4% in 2018) with a slight increase in perinatal mortality (39).

From doctrinal medicine, we have made from safe medically indicated surgery of CS, unsafe non-medically indicated, based on the impact of other non-medical developments in medicine. Some developed world countries have introduced into their clinical medicine and good clinical practice possible psychological factors and personalities as the basis of a patient's decision to undergo surgery, about which the patients, as laic people, do not know enough to make conscious decisions which can impair their physical and mental integrity. The professionals must not use this situation for any reason. Countless unnecessary tonsillectomies, mastectomies, hysterectomies, appendectomies, episiotomies, and CS, due to the aggressive iatrogenic development of medicine for a certain time, and which have been the cause of numerous litigations, are now discussed in medical journals and sociology books. The emotional, financial, and social components of some obstetric environments, should not go beyond good practice. Should there be any unnecessary surgery at all and for what purpose? (32,40).

However, most obstetricians do not accept the delivery of NMICS, at the request of a pregnant woman, according to research conducted in the late 1990s and eight years ago (38). It is time to stop the obstetrics defense, for the profession to be full of proven manual and surgery skills, to become the profession of physician exclusively *secentes*, cesarean by the original name of cesarean section (*sectio caesarea*), such as a surgeon from the Middle Ages to the 19th century. Cesareans are known to perform a surgery only for primary ECS but not other gynecological / obstetric surgeries in the emergency room such as acute abdomen, bleeding placenta, and invasive malplacenta, beyond their skill range and seek the help of other gynecologic surgeons. It is worth mentioning that in urgent peripartum situations it is often seen in forensic perinatology that precise manual skill, dexterity, and experience that comes to light which directly correlates with good perinatal outcome. And *vice versa*! For those situations when there is no time and no indication for CS, obstetric surgery by non-trained staff correlates with poor and fatal outcomes (1,3,5).

All laws and state constitutions related to health make it clear that all individuals have the right to health and life, as well as to health care, have the right to equality in the whole process of obtaining health care and health care of standardized quality and equal content, and compliance with the provision of health care based on professional standards and ethical principles (1,10). It is therefore unacceptable for patients (pregnant women and unborn children) to discriminate against those who, for various reasons, can afford NIMSCs in some countries of the world, and those users of services who cannot afford the above, even though they have physiological childbirth with less significant pain. The unreasonable increase in CS deliveries should be understood as a potentially harmful treatment because CS is not an alternative to vaginal delivery. Antenatal clarification of vaginal birth in more than 80% of cases with midwifery and obstetric care provides professional safety to the mother and child / children, a family atmosphere of normal birth, non-invasive access to birth without unnecessary medicaments and iatrogenic unlawful procedures, faster recovery of the laboring mother and newborn baby and significantly reduced later morbidity and possible mortality. Scientific and professional evidence of the clinical risk of adaptive obstetrics and obstetric forensics and paradoxical sociological and cultural perspectives must direct attention on reducing CS in the world and in our country. Consciously doing ECS without a medical indication does not produce a good result. On the contrary, as confirmed by numerous studies, including the NIH, which found 69% greater neonatal mortality in children of low-risk pregnant women undergoing NMICS (5,10,35–38).

Increasing the number CSs and performing of unnecessary ECS and NMICS for more than twenty years has led to significant morbidity, and no work has proven the usefulness of performing these procedures. Yet it is still being performed in some countries in the world at a medically unreasonable percentage. The famous and once the only salvageable “cesarean birth” should be returned to good clinical practice because NMICS, a “cesarean delivery” with known and proven long-term health effects for life, is undoubtedly not “cesarean” as natural childbirth itself.

Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest.

References

1. Habek D, Marton I, Prka M, Tikvica Luetić A. Forensic gynecology and obstetrics. Medicinska naklada Publisher and Croatian Catholic University Zagreb, 2018;1–35.
2. Mylonas I, Fries K. Indications for and Risks of Elective Cesarean Section. Dtsch Arztebl Int 2015;112:489–495.
3. Schuller RC, Surbek D. Sectio caesarea: Actuel Controverses. Therap Umschau 2014;71:717–722.
4. Beltrán AP, Ye J, Moller AB, Zhang J et al. The increasing trend in caesarean section rates: global, regional and national estimates: 1990–2014. PLoS One 2016;11:1–12.

5. Habek D. Medical forensic expertise in obstetrics. *Lijec Vjesn* 2008;130:297–302.
6. Stark M. (Ed). *Cesarean section*. Urban & Fischer Verlag, München – Jena, 2009.
7. Angeja AC, Washington AE, Vargas JE et al. Chilean women's preferences regarding mode of delivery: which do they prefer and why? *BJOG* 2016;113:253–258.
8. Anthuber C, Hepp H. Wunschsektion – aktueller Stand des Irrturns. *Gynäkologie* 2000;33:247–248.
9. Tzeel A. Clinical practice guidelines and medical malpractice. *Physician Exec* 2002;28:36–39.
10. Herczeg J. High-risk obstetrics, medicolegal problems. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;71:181–185.
11. Gerstner GJ. Forensische Geburtshilfe. *Geburtshilfliche Gutachten in Verfahren*. De Gruyter Verlag, Wien, 2012.
12. World Health Organization. *World Health Statistics 2015*. http://www.bvs.hn/docum/ops/WHO-HIS_HSI_15.1_eng.pdf.
13. International Federation of Gynecol aObstetrics. Ethical guidelines on human reproduction and women's health. *Int J Gynecol Obstet* 1999; 64: 317–322.
14. Habek D, Šklebar I, Jurković I, Šakić K, Hrgović Z. Forensic in obstetrics anesthesia. *Period Biol* 2013;115:149–152.
15. Roeca C, Little SE, Carusi DA. Pathologically Diagnosed Placenta Accreta and Hemorrhagic Morbidity in a Subsequent Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2017;129:321–326.
16. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Safe prevention of the primary cesarean delivery. *Obstetric care consensus*. *Obstet Gynecol* 2014;123:693–711.
17. Shao Y, Forster SC, Tsaliki E et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature* 2019;574:117–121.
18. Black M. Planned Repeat Cesarean Section at Term and Adverse Childhood Health Outcomes: A Record-Linkage Study. *PLoS Med* 2016;13:e1001973.
19. Neu J. Dysbiosis in the Neonatal Period: Role of Cesarean Section. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 2017;88:57–56.
20. Cai M, Loy SL, Tan KH. Association of Elective and Emergency Cesarean Delivery With Early Childhood Overweight at 12 Months of Age. *JAMA Netw Open* 2018;1:e185025.
21. Chu S, Chen Q, Chen Y et al. Cesarean section without medical indication and risk of childhood asthma, and attenuation by breastfeeding. *PLoSOne* 2017;12:e0184920.
22. Bager P, Simonsen J, Nielsen NM et al. Cesarean section and offspring's risk of inflammatory bowel disease: a national cohort study. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:857–862.
23. Deoni SC. Cesarean Delivery Impacts Infant Brain Development. *AJNR Am J Neuroradiol* 2019;40:169–177.
24. Curran EA. Obstetric mode of delivery and attention-deficit/hyperactivity disorder: a sibling-matched study. *Int J Epidemiol* 2016;45:532–542.
25. Curran EA. Research review: Birth by caesarean section and development of autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry* 2015;56:500–508.
26. Anonymous. Injury to bladder during course of Caesarean section was negligent. *Clin Risk* 2010;16:118.
27. Habek D, Petrović D, Vidović D. Placenta praevia percreta with silent uterine incomplete rupture complicated by puerperal haemolytic-uremic syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;131:103–105.
28. Habek D (Ed.). *Obstetrics shock*. Kompendium. Croatian Catholic University 2016; Zagreb.
29. Habek D, Trajbar T, Zudenigo D et al. Acute abdomen two days after vaginal birth after caesarean section. *Acta Med Croat* 2012;66:131–135.
30. Habek D, Šklebar I. Medico-Legal Responsibility in Management of Acute and Chronic Pain in Obstetrics. *Acta Clin Croat* 2019;58:114–116.
31. Habek D. Vesicouterine plication during caesarean section – risk factor for placental percreta into the urinary bladder? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020;245:219–220.
32. Candinas D. (Hrsg.). *Unnötige Operationen ? Therap Umschau* 2014;71:3–35.
33. Čartolovni A, Habek D. Guidelines for the management of the social and ethical challenges in brain death during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2019;146:149–156.
34. Gioia S et al. Fatal Acute Intracranial Subdural Hematoma After Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery: Case Report and Review of the Literature. *Am J Forens Med Pathol* 2019;40:381–385.
35. Mariani GL, Vain NE. The rising incidence and impact of non-medically indicated pre-labour caesarean section in Latin America. *Semin Fetal Neonat Med* 2019;24:11–17.
36. Mehlman MJ. Medical Practice Guidelines as Malpractice Safe Harbors: Illusion or Deceit? *J Law Med Ethics* 2012; 40:286–300.
37. Chen I, Opiyo N, Tavender E et al. Non-clinical interventions for reducing unnecessary caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;9:CD005528.
38. MacDorman MF, Declercq E, Menacker F et al. Neonatal mortality for primary cesarean and vaginal births to low-risk women: application of an “intention-to-treat” model. *Birth* 2008;35:3–8.
39. Croatian Society for Perinatal Medicine. 27th Conference on Perinatal Mortality in Republic of Croatia. *Gynaecol Perinatol* 2019;28:1–52.
40. Langbein K. *Verschlusssache Medizin*. Ecowin Verlag Salzburg, 2009.

Corresponding author: Prof. Dubravko Habek, MD, MSc, PhD, PhD, Collegium of the Surgical Medical Sciences, Croatian Academy of Medical Sciences, University Department of Gynecology and Obstetrics, Clinical Hospital “Sveti Duh” Zagreb, Croatian Catholic University Zagreb, Ilica 242, 10000 Zagreb, Croatia; e-mail: dubravko.habek@os.t-com.hr

- ¹Sveučilišna klinika za ginekologiju i porodništvo, Klinička bolnica „Sveti Duh“ Zagreb, Hrvatsko katoličko sveučilište Zagreb, Hrvatska akademija medicinskih znanosti,
²Digitalni laboratorij zdravstvene etike (Digit-HeaL), Hrvatsko katoličko sveučilište Zagreb,
³Fakultet zdravstvenih znanosti, Sveučilište Hull, Hull, Velika Britanija
⁴Odjel za ginekologiju i porodništvo, Opća bolnica Tešanj, Tešanj, Bosna i Hercegovina
⁵Zavod za anatomiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Tuzli, Tuzla, Bosna i Hercegovina

MEDIKOLEGALNI POGLED NA ELEKTIVNI NE MEDICINSKI INDICIRANI CARSKI REZ

Dubravko Habek¹, Anto Čartolovni^{2,3}, Anis Cerovac^{4,5}

Pregledni članak

Ključne riječi: carski rez, izborni carski rez, nemedicinski carski rez, dugoročni ishod, zdravlje, medicinsko-pravno pitanje

SAŽETAK. Carski rez (CR) je antropološki neprirodan način rađanja i nije alternativa rodničkom porođaju: on je operacijski zahvat s narušenjem tjelesnog integriteta po medicinskoj i pravnoj vokaciji, s mogućnošću perioperacijskih ranih i kasnih poslijeoperacijskih komplikacija i dugoročnih posljedica. Majčin pobol i pomor značajno je veći u odnosu na rađanje rodničkim putem. Kratkoročne i dugoročne kronične posljedice na zdravlje djece koja su rođena elektivnim carskim rezom, povezljive su i znanstveno neosporive. Ne postoje znanstveni dokazi o rađanju carskim rezom kao metodom koja ima pozitivne uplive u anatomske-fiziološke i seksološke sastavnice. Elektivni nemedicinski indicirani carski rez nije zahvat koji poštuje znanstvena i profesionalna načela. Smanjenje kliničkoga rizika temelji se na smanjenju nepovoljnoga učinka na pacijenta i utjecaja na njegovu sigurnost) te legalnoga, pravnoga rizika. Treba poštivati međusobno profesionalno povjerenje između liječnika i trudnice / roditelja te nerođena terminska djeteta poštujući prava doslovnosti. Poštivanje dobre kliničke prakse uz uvažavanja nepoželjnih ishoda u hitnim i nepredvidim situacijama te smanjenje carskog reza u okviru medicinski indiciranog od 10 – 15 % smanjit će i sudske sporove.

Klinika za ženske bolesti i porođaje KBC Split,
Medicinski fakultet, Sveučilišta u Splitu

OKSIDATIVNI STRES I PREEKLAMPSIJA

Marko Vulić

Pregledni članak

Ključne riječi: preeklampsija, oksidativni stres

SAŽETAK. Preeklampsija (PE) je najčešći oblik hipertenzivne bolesti u trudnoći, a javlja se s učestalošću od 2–7% te značajno doprinosi perinatalnom mortalitetu i morbiditetu. Kompleksna patofiziologija PE započinje neodgovarajućom placentacijom koja je dijelom određena i na imunološkoj razini. Reološke značajke neuspješne placentacije dovode do oksidativnog stresa u stanicama sinciotrofoblasta koji rezultira nesrazmjerom u proizvodnji pro i antiangiogenih činitelja. Ovaj nesrazmjer je dijelom posljedica i epigenetskih mehanizama.

Preeklampsija (PE) je najčešći oblik hipertenzivne bolesti u trudnoći. To je je multisustavna bolest nejasne etiologije, a viđa se samo u ljudi. Ostali oblici, u okviru klasične podjele hipertenzivne bolesti u trudnoći, su prikazani u *tablici 1*. Odnedavno Međunarodnog društva za proučavanje hipertenzije u trudnoći (*eng. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy – ISSHP*) uvodi i novi oblik hipertenzivne bolesti u trudnoći te je naziva prolazna gestacijska hipertenzija (*eng. transient gestational hypertension*). Njena značajka je da se može javiti u bilo kojoj trudnoći, nakon 20 tjedna, te prolazi bez ikakve terapije (1–5).

Preeklampsija se definira kod vrijednosti sistoličkog tlaka iznad 18,7 kPa (140 mm Hg) i/ili dijastoličkog 12 kPa (90 mm Hg) koje se javljaju nakon 20. tjedna trudnoće u trudnica koje prije trudnoće nisu imale hipertenziju uz postojeću proteinuriju. Najčešći kriterij proteinurije je vrijednost od 0,3 g/24 satnom urinu ili 0,1 g/l u dva uzorka uzeta u razmaku duljem od 4 sata (1–5). Najnovije preporuke za dijagnozu, temeljem prijedloga Međunarodnog društva za proučavanje hipertenzije u trudnoći (*eng. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy – ISSHP*) je da se dijagnoza temelji na hipertenziji (18,7/12 kPa) nakon navršenog 20. tjedna trudnoće uz pridruženost jedne ili više sljedećih značajki: proteinurija, disfunkcija majčinskih organa (uključujući jetru, bubreg, neurološku ili hematološku poremetnju) i/ili posteljličnu disfunkciju (uključujući zastoj rasta ploda ili neuredan nalaz doplerski zapisa uteroplacentarnih protoka (1,4–7).

Dugo vremena brojna stručna društava su savjetovala da se PE dijeli na lagani i teški oblik. Najnovije preporuke ACOG i ISSHP ne preporučuju podjelu na blagi i teški oblik jer obje inačice imaju potencijalno loš perinatalni ishod (1).

Danas je prihvaćena činjenica da postoje dvije različite inačice PE. To su preeklampsija s ranim (*eng. early onset*) i kasnim (*eng. late onset*) početkom koje imaju različite patohistološke, biokemijske i kliničke značajke. Preeklampsija s ranim početkom naziva se i placentalna (posteljlična), rjeđa je i gotovo uvijek povezana s posteljličnom insuficijencijom, usporjenjem rasta ploda – URP, te nosi uvećan rizik lošijeg perinatalnog ishoda u sljedećoj trudnoći. Preeklampsija s kasnim početkom

obuhvaća 80% svih oblika PE, naziva se i majčinska, a zahvaćenost posteljice je minimalna ili je uopće nema. Najčešće se tumači genetskom predispozicijom majke za kasniji nastanak kardiovaskularnih bolesti. U literaturi se trajanje trudnoće od 34 tjedna navodi kao granica između rane i kasne PE (3–7).

Najčešće se u literaturi navodi učestalost PE od 2–7%. Vrlo vjerojatno su ovako velike razlike u učestalosti posljedica različitih (lokalnih) kriterija za dijagnozu ili pak loše evidencije. Procjena, temeljem proučavanja preko 39 milijuna trudnoća, je da je učestalost oko 4,9%. Velike su regionalne razlike, a najmanja prijavljena stopa je u Vijetnamu te iznosi 0,9%. Najčešća je u žena koje su autohtono ili podrijetlom iz subsaharske Afrike. Učestalost eklampsije, kao najteže komplikacije preeklampsije, je u Finskoj 0,015% dok je u nekim dijelovima Afrike 2,9%. U razvijenim zemljama PE je najčešći razlog primanja trudnica u jedinice intenzivne skrbi. Oko 10% perinatalnog mortaliteta te 15 % prijevremenih porođaja je povezano s preeklampsijom i/ili njenim komplikacijama. Kvalitetniji probir te ranija identifikacija trudnica oboljelih od preeklampsije bi trebala doprinijeti boljem perinatalnom ishodu temeljem kvalitetnije antenatalne skrbi u specijaliziranim ustanovama. O javnozdravstvenom značenju PE govori činjenica da godišnje preko 63 000 žena umre od ove bolesti i/ili njenih komplikacija. Različita je smrtnost majke od PE u razvijenim i nerazvijenim zemljama. U razvijenim zemljama je do 1,8% dok je u nerazvijenim do 14%. Perinatalni mortalitet od eklampsije je u SAD od 5,6–11,8% (4–10).

Brojni su činitelji rizika za preeklampsiju. Trudnice s visokim rizikom za razvoj preeklampsije imaju sljedeće činitelje rizika: hipertenzivna bolest tijekom prethodne trudnoće i pridružene komplikacije (HELLP sindrom, abrupcija placente, URP, mrtvorodenost), kronična hipertenzija, kronična bolest bubrega, autoimune bolesti poput sistemskog eritemskog lupusa, stečena trombofilija (antifosfolipidni sindrom), nasljedna trombofilija (mutacija gena za protrombin, mutacija gena za faktor V, deficit antitrombina, proteina C i proteina S) i dijabetes tipa 1 i tipa 2. Trudnice s umjerenim rizikom za razvoj preeklampsije imaju sljedeće činitelje rizika: prva trudnoća, dob trudnice >40 godina, vremenski raz-

Tablica 1. „Klasična“ podjela oblika hipertenzivne bolesti u trudnoći

Kronična hipertenzija:
Vrijednosti arterijskog tlaka 18,7/12 kPa (140/90 mm Hg) prije 20. tjedna trudnoće ili prije trudnoće; najčešće bez proteinurije; perzistira 12 tjedana nakon poroda
Gestacijska hipertenzija:
Vrijednosti arterijskog tlaka 18,7/12 kPa (140/90 mm Hg) poslije 20. tjedna trudnoće bez proteinurije
Kronična hipertenzija sa superponiranjem preeklampsijom:
Vrijednosti arterijskog tlaka 18,7/12 kPa (140/90 mm Hg) prije 20. tjedna trudnoće ili prije trudnoće; uz proteinuriju (i edeme); u oko 13% trudnica sa kroničnom hipertenzijom,
Preeklampsija:
Vrijednosti arterijskog tlaka 18,7/12 kPa (140/90 mm Hg) poslije 20. tjedna trudnoće uz proteinuriju

Iz: Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. Hypertension. 2018 Jul;72(1):24–43.

mak između dvije trudnoće >10 godina, indeks tjelesne mase >35 kg/m², gestacijski dijabetes, obiteljska anamneza preeklampsije, blizanačka trudnoća i trudnoća nakon izvantjelesne oplodnje (3–7).

Preeklampsija se zbog brojnih teorija etiopatogeneze naziva i bolest teorija. Brojne su teorije povezane s nastankom PE, a većina ima ishodište u procesu placentalne (11–13).

Rani razvoj zametka i posteljice je povezan s postojanjem endovaskularnih čepova (eng. *endovascular plug*) koji onemogućavaju dotok majčinske krvi bogate kisikom. Tijekom prvog tromjesečja zametak se razvija u okolišu koji je karakteriziran niskom razinom kisika koja potiču organogenezu, staničnu proliferaciju te angiogenezu u posteljici. Kasnije u trudnoći visoke razine kisika su neophodne za podršku brzom rastu fetusa (11). Pred kraj prvog tromjesečja dolazi do razgradnje čepova na rubnim dijelovima posteljice te ulaska majčinske krvi bogate kisikom (14,15).

Neuspjeh placentalne je posljedica neodgovarajuće migracije ekstraviloznog (intermedijarnog i endovaskularnog) trofoblasta te posljedično izostale fiziološke pretvorbe spiralnih arterija. Na ekstraviloznom trofoblastu postoji ekspresija HLA-C, HLA-E i HLA-G antigena. Ekspresija HLA-C polimorfna tj različita u svakoj trudnoći, dok je ekspresija HLA-E i HLA-G je oligomorfna tj u svakoj trudnoći je vrlo slična. Stanice ekstraviloznog trofoblasta dijelom stupaju u međudjelovanje sa stanicama urođenog imunološkog sustava majke, prije svega makrofagima i majčinskim NK stanicama (eng. *uterine Natural Killer – uNK cells*). Majčinske uNK stanice su i važan izvor citokina te pro i anti-angiogenih činitelja, s tim što napredovanjem trudnoće stvaranje citokina raste, a angiogenih činitelja pada (16–18). HLA-C se vežu na imunoglobulinske receptore slične ubojici (eng. *Killer cell immunoglobulin like receptors – KIRs*) uNK stanica, a podijeljeni u HLA-C1 i HLA-C2. Nakon vezanja HLA-C za imunoglobulinske receptore aktivira se unutarstanični mehanizam prijenosa signala. On može biti, ovisno o duljini intra citoplazmatskog dijela receptora aktivirajući (eng.

short-tailed – ST) ili inhibitorni (eng. *long-tailed – LT*). Majčinski geni kojim kodiraju KIR su polimorfni. U svakoj trudnoći majčinski genotip ovih receptora može biti AA (aktivirajući), odnosno AB ili BB (inhibirajući) KIR. Budući da je ekspresija HLA-C i KIR receptora polimorfna, u svakoj trudnoći je moguća njihova različita kombinacija. Ako su trudnice homozigoti za inhibitorni KIR haplotip A (KIR AA) i kad fetus ima više HLA-C2 gena od majke te ako su očinskog podrijetla, imaju povećan rizik za razvoj preeklampsije, URP te spontanog pobačaja (11–13,16–20).

Ključ procesa majčinske tolerancije embrija/fetusa, kao semialogenog transplantata, jeste remodeliranje spiralnih arterija djelovanjem ekstraviloznog trofoblasta. Uspješno remodeliranje spiralnih arterija ima dvije važne značajke koje utječu na uteroplacentarni tijek krvi. Prvo, završni dio arterija se u obliku lijevka otvara prema posteljici. Druga značajka je da, u uobičajenim okolnostima, invazija trofoblasta te pretvorba arterija seže do unutarnje trećine miometrija. Na taj način obuhvaća i segment spiralnih arterija koji je najviše podložan kontrakciji. Ovaj segment se nalazi na granici endometrija i miometrija te je odgovoran za smanjenje gubitka krvi tijekom menstruacije. Taj segment se mora remodelirati da bi prevenirao kompromitaciju tijekom krvi u posteljicu. Proksimalni dijelovi spiralnih arterija dilatiraju pod utjecajem drugih činitelja (11,15,21).

Brojni autori navode da je posljedica neuspješne pretvorbe spiralnih arterija umanjen dotok krvi u intervilozni prostor te smanjena prokrvljenost posteljice. To je bitno pojednostavljeno tumačenje reoloških značajki neuspješne pretvorbe spiralnih krvnih žila i samo je dijelom točno (11,21). Količina krvi koja dolazi u intervilozni prostor u slučaju neuspješne placentalne je nešto manja, ali usporediva s onom koja dolazi iz uspješno pretvorenih spiralnih arterija. Volumen krvi koja dolazi u intervilozni posredovan je endokrinim činiteljima koji imaju učinak na čitavu opskrbu maternice od materničnih arterija distalnije. Utjecaj ima i viskoznost krvi te sposobnost deformacije eritrocita (21). Pretvorba spiralnih arterija ima značajniji utjecaj na stalnost dotoka krvi (11,21).

Uspješna pretvorba ima utjecaj na smanjenje brzine i pulzatilnosti majčinske krvi koja dolazi u posteljicu. Smanjenje brzine je posljedica pretvaranja završnog (distalnog) dijela arterija u lijevak. Ono je od velike važnosti jer sprječava mehaničko oštećenje posteljičnih resica koje se viđa u pokusima u kojima postoji perfuzija posteljice velikim brzinama krvi. Smanjena brzina krvi produljuje i vrijeme koje krv provede u interviloznom prostoru. Na taj način se vrijeme neophodno za difuziju kisika i CO₂ produljuje. To je jedno od mogućih objašnjenja viših parcijalnih tlakova kisika u venama maternice trudnoća kompliciranih usporenjem rasta ploda URP (11,15,21).

Značajka neuspješne placentalne je i očuvanje elastično-mišićnog sloja spiralnih arterija. U ovom slučaju povećan je rizik spontane, ali i izazvane vazokonstrikcije koja može dovesti do razdoblja prekomjerne i uma-

njene opskrbe krvlju intervalnog prostora. Ovakve nagle promjene perfuzije su povezane i s opskrbom kisikom na koji su stanice sinciotrofoblasta jako osjetljive. Ishemijsko-reperfuzijske ozljede sinciotrofoblasta dovodi do oksidativnog stresa u njegovim stanicama. Oksidativni stres, se u najkraće može opisati kao nesrazmjer u proizvodnji oksidanta – slobodnih radikala kisika (eng. *reactive oxygen species* – ROS) te antioksidanta (npr. enzim super oksid dismutaza SOD, vitamini A i C, itd) što dovodi do prekida ili oštećenja staničnog metabolizma i/ili unutarstaničnog prijenosa signala(17;18). Oksidativni stres je danas prepoznat kao centralno mjesto u ishodištu mnogih poremetnji trudnoće (11,15,19,21–23). Primarno mjesto gdje nastaju ROS je mitohondrij tj mehanizam oksidativne fosforilacije unutar ove stanične organele. Redoks reakcije se kod eukariota, odvijaju na unutarnjoj membrani mitohondrija, dok se kod prokariota odvijaju na unutarnjim staničnim membranama. Prvi dio oksidativne fosforilacije čini niz povezanih enzima koji nose naziv “lanac prijenosa elektrona”. U eukariota taj je lanac sastavljen od pet proteinskih sustava. Tijekom oksidativne fosforilacije, elektroni se prenose od molekula koje služe kao elektron donori na molekule elektron akceptore kao kisik u nizu redoks reakcija. Oksidativna je fosforilacija jedan od najbitnijih dijelova metabolizma, ali ona nužno oslobađa reaktivne metabolite kisika kao superoksid (O_2^-) ili vodikov peroksid (H_2O_2), koji s lakoćom generiraju slobodne radikale. U fiziološkim stanjima 0.2–2% elektrona, u mehanizmu oksidativne fosforilacije, ne slijedi uobičajen transfer, nego odluta izvan mehanizma lanca transporta elektrona te djeluje s molekulama kisika i stvara slobodne radikale kisika. Slobodni radikali kisika se također stvaraju u kraćem lancu transporta elektrona u endoplazmatskom retikulumu (ER) tijekom formiranja disulfidnih veza. U fiziološkom stanju se u endoplazmatskom retikulumu stvara oko 25% slobodnih radikala kisika u stanici. Udio može biti i veći u stanicama s povećanim stvaranjem bjelančevina kao što su stanice sinciotrofoblasta (21–24).

Danas je poznato nekoliko načina kojima se, u slučaju pojačanog stvaranja ROS, pokušava očuvati normalna stanična funkcija. Najpoznatiji su djelovanje enzima poput superoksid dismutaze, katalaze ili glutation peroksidaze. Jedna od posljedica pojačanog stvaranja ROS je nakupljanja krivo smotanih i razmotanih polipeptidnih lanaca u lumenu endoplazmatskog retikuluma te unutar mitohondrija. Akumulacija smotanih i razmotanih proteina, prouzročena oksidativnim stresom, je potencijalno toksična za stanice pa se aktivira zaštitni mehanizam koji se naziva odgovor denaturiranog proteina ODP (eng. *unfolded protein response* – URP). Odgovor denaturiranog proteina je prisutan u svim staničnim odjeljcima; citoplazmi, ER i mitohondriju. To je zaštitni mehanizam kojem je cilj uspostava normalne stanične funkcije ili uklanjanje oštećene stanice. U fiziološkim stanjima ODP obuhvaća povećanje kapaciteta stvaranja bjelančevina primjerene konformacije u ER kao i razgradnju krivo smotanih i razmotanih poli-

peptidnih lanaca. Odgovor denaturiranog proteina u mitohondriju je naročito izražen u stanicama s visokom proizvodnjom ROS. Za razliku od signalnih mehanizama ODP u endoplazmatskom retikulumu, oni u mitohondriju nisu u potpunosti istraženi. Postoji komunikacija između ODP mitohondrija i ER, ali njeni mehanizmi te signali još nisu potpuno jasni. Disfunkcija mitohondrija je dokazana u stanicama posteljica trudnica oboljelih od PE(14,25,26).

Mitohondrij je stanična organela eukariotskih stanica s brojnim funkcijama među kojima i aerobna respiracija te sinteza adenozin-trifosfata (ATP). U matriksu mitohondrija se nalazi kružna molekula DNA te mnogobrojni ribosomi. Ribosomi su ribonukleoproteinske čestice građene od ribosomskih ribonukleinskih kiselina (rRNK) i specifičnih ribosomskih bjelančevina, uloga kojih je biosinteza bjelančevina. Stoga se mitohondrij ponekad naziva upraviteljem epigenetike. Epigenetika se najčešće definira kao mehanizam koji regulira ekspresiju gena, a da pritom ne mijenja redoslijed baza u DNK sekvenci. Nekoliko je epigenetskih mehanizama poput metilacije DNK, modifikacije histona kao i djelovanje različitih nekodirajućih glasnčkih RNK. Postoje izvješća o utjecaju epigenetike na razvoj posteljice kao i nastanak PE. Posebice su zanimljiva istraživanja o različitoj posteljinoj metilaciji i ekspresiji gena za VEGF (eng vascular endothelial growth factor) i FLT-1 (Fms like tyrosine kinase-1) u posteljicama trudnica s prijevremenom i ročnom PE. Jedan od mehanizama kojima se regulira epigenetika je i djelovanje nekodirajućih RNK. Jedna od nekodirajućih RNK je i miRNK se sastoji od 18–22 para baza u jednostrukom lancu. Ta nekodirajuća RNK regulira ekspresiju gena prolazno blokirajući translaciju ili razgrađujući glasnčku RNK. Budući da pritom ne mijenja DNK sekvencu svrstava se u epigenetske činitelje (27–29).

Dokazana je pojačana ekspresija miRNK-27b-3p, miRNK-92b-3p, miRNK 125b-5p, miRNK 181b-5p i miRNK 186-5p u plazmi trudnica oboljelih od rane PE. Kako je miRNK osjetljiva na promjene u opskrbi kisikom može se spekulirati da hipoksijsko – ishemijska ozljeda posteljice tj sinciotrofoblasta aktivira miRNK koji mijenja epigenetiku poglavito u kontekstu proizvodnje pro i anti angiogenih činitelja (30,31).

Zaključno PE je multisustavna bolest s velikim utjecajem na perinatalni mortalitet i neonatalni morbiditet. Etiologija nije u potpunosti razjašnjena stoga su potrebna dodatna istraživanja. Neophodni su precizni i pouzdani testovi kojima bi se bolest mogla predvidjeti ili otkriti u ranom stadiju. Nužne su učinkovitije metode prevencije u kontekstu javnozdravstvenog značenja PE. Naše razumijevanje etiologije PE je značajno bolje, ali na niz pitanja još nema pouzdanog odgovora.

Literatura

1. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommen-

- dations for International Practice. *Hypertension*. 2018 Jul;72(1):24–43.
2. Lo JO, Mission JF, Caughey AB. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2013 Apr;25(2):124–32.
 3. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005 Mar 26;365(9461):785–99.
 4. Steegers EAP, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010 Aug 21;376(9741):631–44.
 5. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens*. 2014 Apr;4(2):97–104.
 6. Sibai BM, Hauth J, Caritis S, Lindheimer MD, MacPherson C, Klebanoff M, et al. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Apr;182(4):938–42.
 7. Scazzocchio E, Figueras F. Contemporary prediction of pre-eclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2011 Apr;23(2):65–71.
 8. Abalos E, Cuesta C, Carroli G, Qureshi Z, Widmer M, Vogel JP, et al. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG*. 2014 Mar;121 Suppl 1:14–24.
 9. Nakimuli A, Chazara O, Byamugisha J, Elliott AM, Kaleebu P, Mirembe F, et al. Pregnancy, parturition and preeclampsia in women of African ancestry. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Jun;210(6):510–520.e1.
 10. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 Sep;170(1):1–7.
 11. Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ*. 2019 Jul 15;366:12381.
 12. Burton GJ, Yung H-W, Cindrova-Davies T, Charnock-Jones DS. Placental endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in the pathophysiology of unexplained intrauterine growth restriction and early onset preeclampsia. *Placenta*. 2009 Mar;30 Suppl A:S43–48.
 13. Armaly Z, Jadaon JE, Jabbour A, Abassi ZA. Preeclampsia: Novel Mechanisms and Potential Therapeutic Approaches. *Front Physiol*. 2018;9:973.
 14. Burton GJ, Yung HW, Murray AJ. Mitochondrial – Endoplasmic reticulum interactions in the trophoblast: Stress and senescence. *Placenta*. 2017 Apr;52:146–55.
 15. Burton GJ, Jauniaux E. The cytotrophoblastic shell and complications of pregnancy. *Placenta*. 2017 Dec;60:134–9.
 16. Lash GE, Naruse K, Robson A, Innes BA, Searle RF, Robson SC, et al. Interaction between uterine natural killer cells and extravillous trophoblast cells: effect on cytokine and angiogenic growth factor production. *Hum Reprod*. 2011 Sep;26(9):2289–95.
 17. Larsen TG, Hackmon R, Geraghty DE, Hviid TVF. Fetal human leukocyte antigen-C and maternal killer-cell immunoglobulin-like receptors in cases of severe preeclampsia. *Placenta*. 2019 Jan;75:27–33.
 18. Alecsandru D, García-Velasco JA. Immunology and human reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015 Jun;27(3):231–4.
 19. Lokki AI, Heikkinen-Eloranta JK, Laivuori H. The Immunogenetic Conundrum of Preeclampsia. 2018 Nov 13 [cited 2021 Jan 31]; Available from: <https://helda.helsinki.fi/handle/10138/278420>
 20. Lash GE, Naruse K, Innes BA, Robson SC, Searle RF, Bulmer JN. Secretion of angiogenic growth factors by villous cytotrophoblast and extravillous trophoblast in early human pregnancy. *Placenta*. 2010 Jun;31(6):545–8.
 21. Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JCP. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta*. 2009 Jun;30(6):473–82.
 22. Aouache R, Biquard L, Vaiman D, Miralles F. Oxidative Stress in Preeclampsia and Placental Diseases. *Int J Mol Sci*. 2018 May 17;19(5).
 23. Hansson SR, Nääv Å, Erlandsson L. Oxidative stress in preeclampsia and the role of free fetal hemoglobin. *Front Physiol* [Internet]. 2015 [cited 2021 Jan 31];5. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2014.00516/full>
 24. Cindrova-Davies T. Gabor Than Award Lecture 2008: preeclampsia – from placental oxidative stress to maternal endothelial dysfunction. *Placenta*. 2009 Mar;30 Suppl A:S55–65.
 25. Shpilka T, Haynes CM. The mitochondrial UPR: mechanisms, physiological functions and implications in ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018 Feb;19(2):109–20.
 26. Awamleh Z, Gloor GB, Han VKM. Placental microRNAs in pregnancies with early onset intrauterine growth restriction and preeclampsia: potential impact on gene expression and pathophysiology. *BMC Medical Genomics*. 2019 Jun 27;12(1):91.
 27. Tatar M, Sedivy JM. Mitochondria: Masters of Epigenetics. *Cell*. 2016 May 19;165(5):1052–4.
 28. Apicella C, Ruano CSM, Méhats C, Miralles F, Vaiman D. The Role of Epigenetics in Placental Development and the Etiology of Preeclampsia. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 Jun 11 [cited 2021 Jan 31];20(11). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6600551/>
 29. Sundrani DP, Reddy US, Joshi AA, Mehendale SS, Chavan-Gautam PM, Hardikar AA, et al. Differential placental methylation and expression of VEGF, FLT-1 and KDR genes in human term and preterm preeclampsia. *Clin Epigenetics*. 2013 Apr 26;5(1):6.
 30. Lv Y, Lu C, Ji X, Miao Z, Long W, Ding H, et al. Roles of microRNAs in preeclampsia. *J Cell Physiol*. 2019 Feb;234(2):1052–61.
 31. Gusar V, Timofeeva A, Chagovets V, Kan N, Vasilchenko O, Prozorovskaya K, et al. Preeclampsia: The Interplay Between Oxygen-Sensitive miRNAs and Erythropoietin. *J Clin Med*. 2020 Feb 20;9(2).
- Adresa autora:* Prof. prim. dr. sc. Marko Vulić, dr. med., Klinika za ženske bolesti i porođaje KBC Split, Spinčičeva 1, 21000 Split, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Šoltanska 1, 21000 Split; marko.vulic1@st.t-com.hr

Department of Obstetrics and Gynaecology, University Hospital Split,
School of Medicine University of Split

OXIDATIVE STRESS AND PREECLAMPSIA

Marko Vulić

Review article

Keywords: preeclampsia, oxidative stress

SUMMARY. Preeclampsia (PE) is the most common form of hypertensive disorder in pregnancy, affecting 2–7% of pregnant women worldwide. The complex pathophysiology of preeclampsia begins with abnormal placental development, and immunologic aberrations. Rheological consequences of impaired conversion of spiral arteries result in the placenta's oxidative stress and disturbed production and the role of placental factors such as the pro and antiangiogenic factor, VEGF, and PlGF, and sFLT1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1). This shift in production is partially mediated by epigenetics.

Department of Gynaecology and Obstetrics, General Hospital Zabok
and the Hospital of Croatian Veterans

ELECTRONIC HEALTH RECORDS – ETHICAL ISSUES

Jadranka Šanjug, Bojana Kranjčec, Rajko Fureš

Review article

Key words: electronic health records, privacy and confidentiality, security

SUMMARY. Electronic medical records are on the rise in many developed countries, which affects the quality of health-care and better cost-effectiveness of medical record-keeping.

Unfortunately, the problem of electronic records and their legal and medicinal meaning are rarely taught to students of medicine, doctors. At the same time, this topic deserves their full attention, as well as the knowledge of the types, contents and, form of medical records, especially due to their legal relevance. To this day, medical health records' purpose remains the same – to help doctors treat their patients.

There are three main ethical priorities for electronic medical records: privacy and confidentiality, safety, and integrity and availability of information.

The widest legal definition of privacy is found in the Declaration on the Rights of Man. Privacy of information prevents, and forbids revealing personal and private data.

Unlike privacy, which is exclusively the right of an individual, confidentiality is not limited only on the individual, but is also the right of healthcare organizations.

Confidentiality is connected with independence: the information the doctor has learned about the patient is defined as the ownership of the patient and not the doctor. Therefore, the patient as the owner has the right to decide who has access to the information.

As part of the right to privacy and safety, employers are responsible their employees' actions. The process of the control of access, i.e., limiting who can see what starts with the authorization of the users.

Integrity ensures that the information is correct and unchanged. Impaired integrity of the information can be the consequence of inadequate record-keeping.

Hospitals and other health institutions improve the system of electronic medical records, but without including doctors.

Many projects of implementing of electronic medical records fall apart because they underestimate the importance of including doctors in the process. Therefore, doctors must help other professionals (IT experts) understands their roles in the implementation of electronic medical records in the process of improving the quality so that they standardize their work before choosing the system of electronic record-keeping.

Despite of many advantages of introducing electronic medical records, and their implementation, improvement, and wider distribution, not enough attention is paid to various ethical issues related to this.

When developing and improving electronic medical documentation, it is paramount to seek solutions in order to avoid new ethical dilemmas and risks related to electronic medical records.

Introduction

All people are born free and equal in dignity, endowed with reason and consciousness, where respecting human dignity as a fundamental characteristic of man opens the way to human rights.

To understand the complexity of the new system of electronic health records, it is important to know what the health system has been like before, what it is like today, and what it should be like in the future. Health records, regardless of whether they are paper-based or electronic, represent a communication tool that helps make clinical decisions, coordinate services, evaluate the quality and efficacy of care, research, legal protection, education, and as accreditation and regulatory processes. It is the record of the health care system, in which all regular activities are documented.

Electronic health records

Medical records must be authenticated or, if written in hand, legible.

Electronic health records keep medical information about the patient (including medical history, health checks, diagnoses and therapy) in digital form. Doctors, and hospitals use electronic health records to a great extent because they have advantages over paper-based documentation. They make access to health care easier, improve the quality of care, and reduce costs.

In the past, the records were paper-based and used for clinical, research, administrative, and financial purposes. They were mostly inaccessible, and only one individual could use them at a time (1).

These paper-based records were updated manually, which led to delays that often lasted for more months. Most departments where medical records were kept were located in the hospital basements because due to their weight, other locations were not possible. The doctor was in control of the data and authorized their release. Patients rarely viewed their medical records.

One of the limitations of paper-based records was the lack of security. To reach the records, a special ID card

or the key was needed, and the procedure was often tedious and lengthy. Unauthorized access to information about patients had no consequences, nor was it known what information had been seen or by whom.

Today, the purpose of those records remains the same – the support of patient care.

Clinical documentation is often scanned, and entered into an electronic system immediately, even before the patient has been discharged. The data must be entered into the system within a time frame. Electronic records are interactive and many can use them. Since the government is becoming increasingly involved in financing health care, agencies actively review medical records. More users can simultaneously view these records because they are electronic. Patients can view their records, which contain clinical information about their diagnoses. The purpose of transferring the data into the electronic form is to facilitate the provision of health care to patients. Electronic health records have many advantages over paper-based records. They are more legible, so the danger of issuing wrong medications, doses or examinations is avoided. Moreover, when the records are connected to pharmacies, adverse drug reactions can be substantially reduced. This can be done by not permitting the prescription of drugs for which a known adverse reaction is known for a patient (2) (3).

Electronic health records take up less space, and can be stored indefinitely. They are not so often lost, and help in research activities. They can also be backed-up electronically; storing data is highly cost-effective (4, 5). Therefore, electronic health records facilitate care and contribute to better tracking of therapy (6).

The doctor or hospital is the owner of the physical medical records because they are a business document, where the patient owns the information in the records (7). Although the records belong to the hospital or doctor, the information in them belongs to the patient. National offices for information technology in health care define health records as “not just a collection of data that you are guarding – it’s a life.”

Health records comprise every document from a health institution, signed by a health worker, usually the doctor (8). By their content, health records are a collection of all written or other documents (on an electronic medium, etc.), containing all relevant data about the patient’s illness and their health status, as well as to instructions on therapy and instructions given for the purpose of ensuring the patient’s rights to health protection.

Health records can be defined as a document about the course of the patient’s illness and treatment, i.e. any record containing data about the patient’s health status, as well as the examination and treatment process (9).

Health records have multiple purposes. Primarily, their task is to ensure regular treatment of the patient, as well as research, so they must be regularly updated in order to provide other physicians and the patient with exact information on completed diagnostic and therapy

measures. This information is relevant to those who cover the costs of treatment, as well.

The aim of health records is to monitor and establish the course of disease in the process of treating the patient, implemented by health workers and institutions responsible for treating the patient.

Based on health records, daily and periodical reports are written for the needs of record tracking, and documents are issued for the purpose of paying for health services.

Properly kept health records do not only serve as support for the doctor, but it is also in the patient’s interest to have proper medical documentation. Due to bad, or ill-kept medical records, patients often cannot prove or realize their rights. Properly kept health records are of utmost importance for protecting of patients’ rights in the court of law, but they can also serve doctors to defend their rights if the patient starts a court procedure against them. Apart from containing objective health results, health records also contain subjective comments of doctors explaining their procedures.

Health records consist of different documents such as discharge letters, X-rays, laboratory test results, lists of temperature and therapy, referrals to other specialists and institutions, operating lists, findings, medical history, notes on patients’ health, and diagnostic and therapeutic measures taken.

Today, the prevailing view in medical law theory and practice is that keeping health records is a public duty of doctors, i.e., health professionals and health care institutions. Although the term health records primarily refer to medical documentation, based on its source, it also includes documentation kept by other health professionals.

Keeping nursing documentation that records all performed procedures during 24 hours is one of a nurse’s duties (Law on Nursing, Article 16). Nursing documentation is a summary of the patient’s follow-up during hospitalization: continuous monitoring of the patient, health care plan, list of performed nursing procedures; records of therapy prescribed and received, pain assessment.

Nursing documentation ensures the possibility of tracking quality and quantity of performed procedures, that permanent monitoring of the patient’s health status.

The doctor is obliged to keep accurate, comprehensive, and dated health records by following with the regulations on records in the domain of health, which can provide sufficient information about the patient’s health and treatment at any time (Law on Medicine, Article 23, paragraph 1). Complete, precise and clearly kept health records are the most relevant and speak of the quality of medical practice. Written documentation must be comprehensive, written in a legible and understandable style, and must be an adequate reflection of the treatment provided to the patient (10).

There are three major ethical priorities for electronic health records: privacy and confidentiality, security, and data integrity and availability.

Privacy and confidentiality

Privacy and confidentiality are broad terms that can, depending on the context, be defined differently.

We find the broadest legal definition of privacy in the Universal Declaration of Human Rights: “No-one shall be subjected to arbitrary interference with their privacy, family, home or correspondence, nor to attacks upon their honor and reputation. Everyone has the right to the protection of the law against such interference or attacks” (11).

The privacy of information prevents and prohibits the disclosure of personal and private information. It includes the individual’s freedom to seek information and the ability of the individual to choose the measure and circumstances under which they will share their beliefs, behavior, opinions, and attitudes with others or to keep them to themselves. When taking medical history or during an examination or treatment, the doctor learns a lot of information about the patient to better understand the patient’s medical problem, which is necessary to make a correct medical diagnosis. All personal information the doctor learns about the patient is considered confidential information. This means that physicians should protect data from disclosure to others who do not have the right to access it (12).

Confidentiality

Unlike privacy, which is the exclusive right of an individual, confidentiality is not limited to the individual but is organization’s right.

Confidentiality can be interpreted as a prohibition of data discrimination in such a way that an individual or organization can be publicly identified or can be harmed in any way (13).

In medicine, confidentiality can be defined as the right of an individual to keep his or her medical documentation confidential. In other words, it is a promise or duty to protect information privacy (14).

Confidentiality has enormous value for the relationship between the patient, and the doctor because it is based on independence, trust and respect for others.

In the case of health care professionals, confidentiality includes all information obtained during the taking of medical history, during physical examinations, patient care, and the results of laboratory or radiological examinations. Confidentiality also includes information that is learned in consultation with colleagues involved in the treatment of the patient.

Confidentiality is associated with independence in so that the information learned by the doctor about the patient is defined as the property of the patient and not the doctor. Therefore the patient as the owner has the right to decide who has access to that information.

Trust and confidentiality are interrelated and interdependent in medicine. While trust can be classified as the foundation necessary to build confidentiality, equally, confidentiality is necessary to build trust.

Patients expect guaranteed confidentiality from physicians, and in return they are willing to give their trust. Adherence to this rule is necessary for a proper relationship between the doctor and the patient. If the doctor does not respect the patient’s right to confidentiality and the patient finds out, the result will most likely be the loss of the patient’s trust in the doctor.

Patients who do not trust their doctors may withhold some information due to the discomfort and fear of disclosing personal medical information.

In 1981, the World Medical Association issued the Declaration of Lisbon on the Rights of the Patient. It defines the patient’s right to privacy in decision-making. “The patient has the right to expect their doctor to respect the confidential nature of all information of a medical and personal nature” (15).

In the European Declaration on the Promotion of Patients’ Rights adopted by the World Health Organisation (WHO) in Amsterdam in 1994, patients’ rights to privacy and confidentiality were categorised as fundamental rights of patients. In the Republic of Croatia, in accordance with ethical principles, the Croatian Medical Chamber has adopted a Code of Medical Ethics and Deontology, which describes the professional and moral duties of physicians, as well as the patient’s privacy and confidentiality.

At the patient’s request, the doctor is obliged to provide the patient with all medical documentation related to the diagnosis and treatment of their disease (Law on Medicine, Article 23, paragraph 3). The patient’s right to access their medical records is based on the Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being, with regard to the application of biology and medicine (16).

In the course of their profession, a physician may discover certain facts in a patient that are not generally known and that the patient does not want others to know. Knowing such facts is a medical secret, and in particular everything that the doctor learns about the patient, and in connection with their health status, must be kept as a medical secret. It can be observed that the obligation to maintain medical secrecy relates to the confidentiality of data from medical records.

Each doctor who records certain data in electronic health records is responsible for what they have recorded.

Poorly managed health records can be considered a form of negligent treatment (17). Due to not keeping or not keeping properly health records, the patient may experience damage. For example, due to lack of data in the health records, the doctor may get a misconception about the patient’s health status, make a misdiagnosis, and prescribe inappropriate therapy. Insight into the practice of inpatient health care institutions can show

numerous examples of irregular record keeping, with many errors, changes in documentation, subsequent provision of data, etc. The accuracy and completeness of the entered data is the responsibility of the health worker who enters the data.

The duty to keep medical records can be violated by doctors in various ways by omission (if they do not keep records at all or do not keep them completely and on time), or if they do not keep and store them in accordance with regulations and actions (entering incorrect data, damaging or destroying, modification or concealment of data from medical documentation), and the violation is certainly also in the case when the patient is forbidden to view the content of their health records (18).

Due to omissions in the management of medical documentation, health professionals and health care institutions may be liable for misdemeanour, and in criminal or civil court.

A doctor or other health care professionals may disclose information from medical records only with the approval of the patient.

Given that modern medical practice in treatment usually involves medical teams and other health professionals, as well as people outside that circle, the physician must be sure that the patient understands why and when medical records may be provided to other team members, and that other team members understand that they must keep this information a medical secret.

It should be noted that non-compliance with the confidentiality of data from medical records has the most detrimental moral and psychological consequences. Non-compliance with ethical principles by all health professionals can lead to disciplinary and criminal liability, but it is mostly subject to the judgment of one's own conscience.

If personal data from medical documentation are used contrary to the legally permitted purpose of their collection, it may be a criminal offense of unauthorised use of personal data (Criminal Code, Article 133). The Criminal Code stipulates that a doctor, dentist, midwife or other health professional who without authorisation discloses a secret they have learned in the course of their profession, shall be punished with a fine or imprisonment for a term not exceeding six months (Criminal Code, Article 132, para. 1).

Due to unauthorised disclosure of data from health records, the doctor and the institution may be liable for a misdemeanour (fine).

Disciplinary liability for non-compliance with the provisions governing medical documentation does not exclude liability before the Croatian Medical Chamber and if the principles of medical ethics and deontology are violated.

The liability of the doctor: the patient is entitled to compensation in the event of a violation of the right to privacy violated by the disclosure of data from health

records (19). As there is no ideal protection of digital data, special protection measures should be included in the medical documentation, i.e. patient health records stored on electronic data carriers, because they are particularly susceptible and exposed to abuse, mostly in the form of unauthorised use of data by others. The doctor or the responsible person, the health institution performing the health care activity is obliged to secure the documentation kept in the electronic form from alteration, premature destruction or unauthorised use (Law on Medicine, Article 23, paragraph 2).

Security

Under the privacy and security policy, employers are responsible for the actions of their employees. The process of access control, i.e. restricting who can see what begins with user authorization. For example, in the case of a general practitioner, the administrator identifies the user, determines which category of data is necessary for work, and attaches a username and password to the person. Basic standards for passwords include their application at certain time intervals, setting a minimum number of characters, and prohibiting the use of old passwords. Many modern healthcare facilities around the world use two-level protection in accessing data, adding a biometric scan of a finger, an eye, or face scan.

User access is based on predefined privileges. For example, a nurse or an administrator has different roles and responsibilities and therefore does not have access to the same data.

It is for this reason that the use of the “user privilege” category is a key aspect of the security of electronic medical records: all users have access to the information they need to do their job, and must be aware that they are responsible for any misuse of data they view and change (20).

Control of access to health records is necessary, but not sufficient to protect confidentiality: additional security measures such as extensive education and strong privacy and security policies and procedures are needed to protect patient data.

National institutes for standards and quality are responsible for developing data protection guidelines, and define data security as preserving the confidentiality, integrity and availability of data.

There is growing talk of health data security concerns because they appear in the electronic form, and smartphones are used more and more. Also, medical data thefts are more frequent, and the beginning of the exchange of information between organizations, doctors, quality agencies and patients is widely awaited. If patients' trust is lost, they may not be honest with their doctors. For a patient to trust their doctor, it is imperative that their data in the hospital must be protected.

All health care professionals must be aware of the security measures required to protect patient data in their hospitals.

A recent study found that 73% of family physicians send messages to other physicians about diagnostic and therapeutic procedures for their patients (20). The question arises as to how to preserve the privacy of data to such an extent. It is impossible to control what information is sent, with how much detail, whether these messages can be read by third parties, which images are shared, and whether the smartphone is encrypted or not. Mobile phones are designed for personal use and are not intended for centralized management by an IT office. Computers are rarely lost, but mobile phones can be stolen. Therefore, the encryption of mobile phones used to send confidential data is extremely important.

Another potential threat is that data can be hacked, manipulated or destroyed, so security measures and educational programs must involve all users. Security measures that protect data integrity include antivirus programs and programs to detect unauthorized intrusion. Regardless of which measure is used, it is important to implement a comprehensive security program to preserve data integrity. A data access control system must also work.

Health care providers should formally appoint a safety officer to work with a team of health care IT professionals who have insight into the users of the systems and the technologies they use. This employee should identify system weaknesses and potential threats, and determine the degree of risk to the organization. Thanks to data access control programmes, organisations can accurately track who has had access to patient data.

These controls monitor all activities in the system and categorize each entry into the system by date and time. They also record a detailed list of items reviewed, how long the data review took, and who accessed the data. They also monitor changes in medical documentation.

End users should be aware that, unlike paper-based documents, all activities in the electronic form can be tracked.

Integrity

Integrity ensures that the data is accurate and has not been altered. Low data integrity can also be the result of documentation errors and poor record keeping. A simple example of poor record keeping is when 47 is inadvertently entered for pulse instead of 74. While there is no way to detect such an error in paper-based documents, electronic documentation has tools to alert the physician to entering abnormal values.

The characteristics of electronic systems enable compromising data integrity. For example, take the ability to copy and move text from one document to another. This practice saves time, but is not acceptable because it increases the risk to the patient and the possibility of a doctor or hospital error.

Another potential problematic feature is the drop-down menu. Such menus can limit choice (e.g. diagnoses), so the physician cannot enter exactly what they have diagnosed, and quick clicking can lead to errors (21).

Availability

If the system is hacked or frozen due to too many received requests, the data in it may become unusable. To ensure data availability, electronic health records systems often have backup components, so if one starts causing problems, the system will automatically switch to the other and there will be no pauses in operation.

Conclusion

The absolute obligation to maintain the confidentiality of health records could be required and respected as long as there was only a direct relationship between the doctor and the patient. With the socialization of medicine, in addition to the patient's doctors, a whole range of persons participate in the process, such as nurses, pharmacists, laboratory technicians, students, administrative staff, and all of them are referred to health records. Data protection is becoming increasingly difficult due to electronic health records, telemedicine, electronic data processing, medical intervention in various institutions, participation in the provision of medical services of an increasing number of people, and more and more types of health professionals, but also due to an increasing number of justified and unjustified interest of the public and the media about the patient's health status (public figures, infectious diseases, etc.).

Electronic health records are increasingly used in modern medicine. Such a system affects the quality of health care providers and is very cost-effective. Such technologies bring with them some problems, so data security presents a new challenge.

Recent publications on unauthorized intrusions into hospital information systems put the discussion of the security and stability of the system at the center. Despite its usefulness, and the fact that more and more countries are using it, so far, there has not been much talk of violating patients' ethical norms. Physicians need to demonstrate their not only clinical but also technological competence. Information technology can help physicians make decisions with tools that rely on information data.

The creation of useful electronic health records will therefore only be possible with the education of physicians and other medical professionals, IT professionals, administrative staff and the patient, and ethical dilemmas will be kept to a minimum.

Patients' rights to privacy and confidentiality are, in addition to various medical declarations, resolutions and recommendations, woven into some legal regulations in various countries worldwide including the Republic of Croatia.

References

1. Odom-Wesley B, Brown D, Meyers CL. Documentation for Medical Records. Chicago: American Health Information Management Association; 2009:21.

2. Office of the National Coordinator for Health Information Technology. Guide to Privacy Security of Health Information; 2012:5. <http://www.healthit.gov/sites/default/files/pdf/privacy/privacy-and-security-guide.pdf>. Accessed August 10, 2012.
3. Warren SD, Brandeis LD. The right to privacy. *Harvard Law Rev.* 1990;4:193.
4. Roghnehaugh R. The Health Information Technology Dictionary. Gaithersburg, MD: Aspen; 2000:124.
5. Rinehart-Thompson LA, Harman LB. Privacy and confidentiality. In: Harman LB, ed. *Ethical Challenges in the Management of Health Information*. 2nd ed. Sudbury, MA: Jones and Bartlett; 2016:53.
6. Rinehart-Thompson LA, Harman LB. Ethical Challenges in the Management of Health Information. 2nd ed. Sudbury, MA: Jones and Bartlett; 2006. Privacy and confidentiality; p. 54. Chapter 3.
7. American Health Information Management Association. The 10 security domains (updated). *J Am Health Information Management Assoc.* 2012;83(5):50.
8. Čukić D. Pravo na medicinsku dokumentaciju, "Pravni život", vol. 11, 2012, br. 9, str. 260.
9. Opderbecke H, Weissauer W, Aertliche Dokumentation und Pflege dokumentaion, "Medicinrecht", 1984, br. 6, str. 211.
10. Turković K, Dika M, Goreta M, Đurđević Z. Zakon o zaštiti osoba s duševnim smetnjama i priložima, Zagreb, 2011., str. 116.
11. US Department of Health and Human Services. Security standards: general rules, 46 CFR section 164.308(a)-(c).
12. Lowreance WW. Privacy, Confidentiality, and Health Research. Cambridge Bioethics and Law. 2012.
13. Allen AL. Privacy in health care. In: Reich WT, ed. *Encyclopedia of Bioethics*. Vol. 4. New York: Macmillan. 1995: 2064–73.
14. Duncan GT, Jabine TB, De Wolf VA: Private Lives and Public Policies. National Academy Press. 1993:22.
15. Neitzke G. Confidentiality, secrecy and privacy in ethics consultation. *HEC Forum.* 2007;19(4):293–302.
16. World Medical Association. Declaration of Lisbon on the Rights of the Patient. *Encyclopedia of Bioethics*. 2004.
17. Code of ethics for emergency physicians. American College of Emergency Physicians. *Ann Emerg Med.* 2008;52(5): 581–90.
18. Stirrat GM, Johnston C, Gillon R, Boyd K. Medical ethics and law for doctors of tomorrow: the 1998 Consensus Statement updated. *J Med Ethics.* 2010;36(1):55–60.
19. Čizmić J. Pravo na pristup podacima u medicinskoj dokumentaciji. *Zb. Prav. fak. Rij.* (1991) v 30. br. 91-134 82009).
20. American Health Information Management Association. The 10 security domains (updated). *J Am Health Inf Management Assoc.* 2012;83(5):50.
21. US Department of Health and Human Services. Security standards: general rules, 46 CFR section 164.308(a)-(c).

Adresa autora: Jadranka Šanjug, OB Zabok i bolnica hrvatskih veteran, Zabok 49210, Bračak 8; *e-pošta:* jadranka.sanjug@gmail.com

Odjel za ginekologiju i porodništvo Opće bolnice Zabok i Bolnice hrvatskih branitelja

ELEKTRONSKI ZDRAVSTVENI ZAPISNICI – ETIČKA PITANJA

Jadranka Šanjug, Bojana Kranjčec, Rajko Fureš

Pregledni članak

Ključne riječi: elektronička medicinska dokumentacija, privatnost i povjerljivost, sigurnost

SAŽETAK. Elektronička medicinska dokumentacija sve više se entuzijastički koristi u mnogim razvijenim zemljama što utječe na kvalitetu zdravstvene zaštite i bolju ekonomičnost medicinskog dokumentiranja.

Nažalost, problem medicinske dokumentacije njezinog medicinskog i pravnog značenja vrlo se rijetko ili nikako ne tumači u edukaciji studentima medicine, liječnicima, a zaslužuje njihovu punu pozornost, i poznavanje vrsta, sadržaja i forme medicinske dokumentacije posebno zbog njezina pravnog značaja. I danas glavna svrha medicinske dokumentacije ostaje ista – pomoć u liječenju pacijenta.

Postoje tri glavna etička prioriteta za elektroničke medicinske podatke: privatnost i povjerljivost, sigurnost, te integritet i dostupnost podataka.

Najšire pravno određenje privatnosti nalazimo u općoj deklaraciji o pravima čovjeka. Privatnost informacija sprječava i zabranjuje odavanje osobnih i privatnih podataka.

Svi osobni podaci koje je liječnik saznao o pacijentu smatraju se povjerljivim podacima. To znači da liječnici imaju obvezu štititi podatke od otkrivanja drugima koji nemaju pravo pristupa istima.

Za razliku od privatnosti koje je isključivo pravo pojedinca, povjerljivost nije ograničena samo na pojedinca nego je to pravo i zdravstvenih organizacija.

Povjerljivost se povezuje s neovisnošću tako da se informacije koje je liječnik saznao o pacijentu definiraju kao vlasništvo pacijenta, a ne liječnika te stoga pacijent kao vlasnik ima pravo odlučivati o tome tko zapravo pristupa tim informacijama. U sklopu prava o privatnosti i sigurnosti poslodavci su odgovorni za dijela svojih zaposlenika. Proces kontrole pristupa tj. ograničavanja tko može vidjeti što, počinje s autoriziranjem korisnika.

Integritet osigurava da su podaci točni i da nisu mijenjani. Loš integritet podataka može biti posljedica lošeg vođenja evidencije.

Bolnice i druge zdravstvene institucije rade na poboljšanju sustava elektroničke medicinske dokumentacije, ali bez uključivanja liječnika.

Mnogi projekti implementacije elektroničke medicinske dokumentacije propadaju jer podcjenjuju važnost uključivanje kliničara u proces. Zato kliničari moraju pomagati kolegama drugih struka (informatičari) u razumijevanju njihovih uloga u implementaciju elektroničke medicinske dokumentacije u procesu poboljšanja kvalitete tako da standardiziraju svoj posao prije odabira sustava elektroničkog dokumentiranja.

Usprkos mnogobrojnim prednostima uvođenja elektroničke medicinske dokumentacije i njenoj implementaciji, poboljšanju i sve široj rasprostranjenosti ne vodi se dovoljno računa o raznim etičkim pitanjima koja su povezana s time. Prilikom razvoja i poboljšanja elektroničke medicinske dokumentacije neophodno je paralelno voditi računa o pronalaženju rješenja kako bi se izbjegle novonastale etičke dileme ali i rizici vezani uz elektroničku medicinsku dokumentaciju.

UTJECAJ STARENJA NA NEPLODNOST ŽENA

Matea Stiperski i Doroteja Pavan-Jukić

Pregledni članak

Ključne riječi: neplodnost, ovarijsko starenje, oocite, IVF

SAŽETAK. U drugoj polovici 20. stoljeća dogodile su se mnoge kulturološke promjene koje su utjecale na život žena. Posljedično počela se povisivati srednja dob u kojoj rađaju djecu te se istovremeno bilježi porast neplodnosti i smanjenja broja novorođene djece. Upravo je jedan od najučestalijih razloga neplodnosti dob žene. Uzrok prirodnog smanjenja plodnosti je ovarijsko starenje, proces smanjenja broja i kvalitete jajnih stanica. Žene se rađaju s konačnim brojem jajnih stanica koji se smanjuje kroz život. Zajedno s padom broja folikula smanjuje se i njihova kvaliteta. Uzroci ovarijskog starenja su višestruki. Smatra se kako ulogu mogu imati geni, mikroklimatski uvjeti u ovarijama, bolesti ovarija i okolišni čimbenici. Zbog porasle učestalosti neplodnosti danas se u svijetu provede milijun IVF postupaka godišnje. U početku je bila slaba uspješnost IVF postupaka (1–5%), ali danas iznosi 50–60%. Uspješnost je najveća u žena mlađih od 30 godina. Starenjem se smanjuje uspjeh te je u četrdesetima izrazito nizak.

Uvod

Danas sve više žena rađa u kasnijoj životnoj dobi. U Europi rađaju prvo dijete četiri do pet godina kasnije nego prije 20 godina (1). Prema europskoj statistici prosječna životna dob žena prilikom prvog porođaja u državama EU bila je 31,3 godine u 2018. godini, dok je u Hrvatskoj bila 30,9 godina. Samo pet godina ranije iznosila je 29,9 godina što ukazuje na brzi porast starosti roditelja u Hrvatskoj (2).

Ovaj je trend započeo 1980-ih u zapadnim zemljama kada se počela povisivati srednja dob žena u kojoj rađaju. Istodobno je primijećen i trend smanjivanja broja djece (3). Mnoge socioekonomske i kulturološke promjene u zadnjoj trećini 20. stoljeća poput porasta obrazovanog i zaposlenog udjela žena u društvu, emancipacije, dostupnosti kontracepcije i planiranja roditeljstva, zahvaljujući odgodi trudnoće, objašnjavaju ovaj trend. Danas žene imaju potrebu ostvariti karijeru i ekonomsku stabilnost te također biti u stabilnoj vezi prije nego postanu majke. Žene koje nakon 35. godine postanu majke više su razine obrazovanja (VSS), imaju veće prihode, stabilan posao (trajni ugovor) te stalnog partnera (4). U anketi provedenoj na ženama iznad 35 godina, koje su posjetile IVF klinike, kao glavne razloge odgađanja trudnoće navele su nedostatak partnera u ranijem periodu, želju za ekonomskom sigurnošću i ostvarivanjem karijere. Također 1/5 žena nije bilo svjesno učinka starenja na reprodukciju (5).

Mnoge žene, koje odgađaju trudnoću, smatraju kako medicinski potpomognuta oplodnja može nadoknaditi smanjenje plodnosti koje se događa s godinama. Nažalost, to nije sasvim točno. Ako žene unutar par godina nisu uspjele zatrudnjeti prirodnim putem, MPO može nadoknaditi samo do 50% trudnoća između 30. i 35. godine te manje od 30% trudnoća između 35. i 40. godine. MPO ne može u potpunosti nadoknaditi prirodni pad fertiliteta nakon 35. godine (3). Danas znamo kako je dob najvažniji odlučujući faktor ženske, ali i muške plodnosti te se naglo smanjuje nakon 35. godine za žene, odnosno 50. godine za muškarce (6).

Neplodnost

Istovremeno s porastom dobi prvorodilja, porasla je učestalost neplodnosti za 5–7% u Europi (1). Neplodnost je nemogućnost postizanja trudnoće nakon jedne godine učestalih i nezaštićenih spolnih odnosa. Nije rijetka te se javlja kod 10–15% parova. Većina parova koja se smatra neplodnima je ustvari subfertilna te će uspjeti zatrudnjeti nakon duljeg vremena. Unatoč tome danas se smatra kako bi se svaki par koji ne može postići trudnoću unutar jedne godine trebao javiti liječniku radi evaluacije fertiliteta (7). Također se smatra kako bi žene starije od 35 godina trebale već nakon 6 mjeseci neuspješnih pokušaja začeca javiti se liječniku (8).

Fekunditet je izraz koji opisuje mogućnost začeca. Mjesečni fekunditet iznosi 20–25% što znači da će se roditi 23 djece na 100 parova koji su u tom ciklusu pokušali ostvariti trudnoću. To dokazuje kako je i u naizgled reproduktivno zdravih ljudi visok reproduktivski gubitak (77%) (1). Prema podacima o fekunditetu žena, 57% uspjeh će začeti unutar tri mjeseca, 72% za šest mjeseci te 85% unutar jedne godine. Ipak, preostale žene nisu sve neplodne jer će 93% žena na kraju uspjeti zatrudnjeti nakon dvije godine (7). Na smanjenje fekunditeta u žena dokazano utječu godine. Ne tako davno smatralo se kako su žene do 35. godine jednako plodne kao u 20-ima te tek s 35 godina započinje pad fekunditeta. 1982. godine provedena je studija koja je dokazala smanjenje fekunditeta već u 30-oj godini. U njoj su sudjelovale žene čiji su partneri imali azoospermiju te su u centrima za fertilitet bile inseminirane donorovim sjemenom. Uspjeh inseminacije je bio 74% u dobnoj skupini od 25 do 30 godina, 62% između 31. i 35. godine te 54% nakon 35. godine. To je ukazalo na značajni pad fertiliteta već nakon 30. godine u žena (3). Prema SZO, fekunditet je najviši između 20. i 27. godine kada iznosi 20–30% (1). U prosjeku mjesečni fekunditet počinje se smanjivati s 30 godina. U žena starih 33 godine mjesečni fekunditet iznosi 75% fekunditeta žena mlađih od 30 godina. U 35. godini fekunditet je upola manji nego u 20-ima (9).

Fertilnost je pojam koji pokazuje koliko djece u prosjeku rodi jedna žena tijekom života. Ako iznosi manje od 2, tj. svaka žena u prosjeku rodi manje od dvoje djece, smanjuje se demografska ravnoteža. U razvijenim zapadnim zemljama fertilnost iznosi 1,3 do 2, a u Hrvatskoj 1,38 zbog čega postoji demografski pad (1). Jedan od najučestalijih razloga smanjenja fertilnosti je odgađanje trudnoće za kasne tridesete u kojima je fekunditet manji nego u dvadesetima (7).

Pomoću populacijskih studija postavila se hipoteza kako postoji točan vremenski period između važnih događaja reproduktivnog starenja. Smanjenje plodnosti se u prosjeku javlja u 31. godini. 10 godina kasnije, tj. u 41. godini žene postaju neplodne (raspon je od 23. do 51. godine). Sljedeći događaj u reproduktivnom starenju je početak menopauzalne tranzicije koja traje sve do posljednje menstruacije. Taj je period obilježen neredovitim menstruacijama te produljenim ciklusima. U prosjeku započinje s 46 godina, a raspon je od 34. do 54. godine. Posljednja menstruacija, tj. menopauza javlja se u dobi između 40. i 60. godine života, sa srednjom vrijednosti pojavnosti od 51 godine. Unatoč individualnim razlikama u žena, postoji vremenska povezanost između ova četiri stadija reproduktivnog starenja. Ova hipoteza potvrđuje kako gubitak plodnosti nije nagla pojava u određenoj dobi već postupna pojava kroz godine (9).

Stariji parovi češće ne mogu zatrudnjeti nego mlađi parovi te se postavlja pitanje je li uzrok tome porast udjela neplodnih parova s godinama ili se radi o postupnom smanjenju plodnosti u većine parova. U potrazi za odgovorom na to pitanje Dunson i suradnici proveli su kohortnu studiju sa 782 naizgled zdrava para bez poznatih zdravstvenih problema sakupljenih iz sedam različitih europskih centara za fertilnost između 1992. i 1996. godine. Od ukupnog broja parova 1% bilo je neplodno (nemogućnost začeća bez medicinske pomoći) te se taj postotak nije mijenjao s godinama. S druge strane, smanjenje plodnosti bilo je uočljivo s porastom godina gdje su mlađe žene lakše ostale trudne nego starije. Unutar 12 mjeseci 8% žena između 19. i 26. godine nije uspjelo zatrudnjeti, 13–14% žena od 27. do 34. godine te 18% žena od 35. do 39. godine. Također je zabilježeno kako na pad fekunditeta utječe i muškarčeva dob nakon 35. godine. Prije 35. godine nema utjecaja, no u kasnim tridesetima smanjuje se fekunditet u muškaraca. Udio od 18% žena koje s 35 godina ne mogu zatrudnjeti unutar jedne godine raste na 28% ako je partner star 40 godina (10).

U žena se uzroci neplodnosti razlikuju s godinama. U istraživanju koje su proveli Maheshwari i suradnici u centru za fertilnost Aberdeen u razdoblju od 1993. do 2006. godine podijelili su žene, koje su se javile zbog nemogućnosti zanošenja, na dvije skupine – mlađe od 35 godina i starije od 35 godina. U skupini starijih ispitanica bio je češći uzrok idiopatska neplodnost (26,6% naspram 21,0%). Razlog nepoznate neplodnosti najvjerojatnije je ovarijsko starenje. Prema hipotezi o određenom vremenskom intervalu između početka smanjenja fertiliteta i menopauze, u žena se smanjena plodnost

očekuje već s navršene 32 godine. Nakon 35 godina je prema tome većina žena subfertilna. Drugi uzroci neobjašnjive neplodnosti u starijih žena može biti debljina (viši BMI s godinama), pušenje ili stres (11).

Ovarijsko starenje

Uzrok prirodnog gubitka plodnosti u žena je ovarijsko starenje. Starenjem se smanjuje broj folikula u jajnicima te se povećava postotak kromosomskih abnormalnosti oocite. Smanjenje broja folikula započinje još prije rođenja dok smanjenje kvalitete oocita u 20-im godinama. U 20-ima je plodnost najbolja, u 30-ima se smanjuje te u ranim 40-ima završava. Zanimljivo je kako u trenutku završetka plodnosti još uvijek postoji manji broj folikula (oko 10 000), ali su gotovo sve oocite kromosomski abnormalne. To ukazuje na veću važnost kvalitete nego broja oocita (9).

Smanjenje broja oocita

U četvrtom mjesecu intrauterinog života u fetalnim ovarijima nalazi se 6–7 milijuna oogonija. Tijekom druge polovice fetalnog razvoja događa se iznimno brzi pad broja oogonija zahvaljujući apoptozi te se djevojčice rađaju s 1–2 milijuna primordijalnih folikula, tj. oogonija. Nakon rođenja uspori se gubitak folikula te pred menarhu djevojke imaju 300–400 tisuća jajnih stanica (9). Tijekom života nema nove oogeneze, tj. za razliku od muškaraca žene se rađaju s konačnim brojem spolnih stanica (7).

U svakoj dobi žene najveći postotak folikula u jajniku čine primordijalni folikuli (>99%) (9). Oni čine ovarijsku pričuvu iz koje se novače primarni folikuli svakog mjeseca. Primarni folikuli napreduju kroz faze od preantralnih, antralnih do preovulacijskog folikula (12). Svaki mjesec odabere se 15 do 20 malih antralnih folikula od kojih će samo jedan postati dominantan i ovulirati dok ostali prelaze u atreziju. Procjenjuje se kako se potroši ukupno 650 folikula po mjesečnom ciklusu, tj. jednoj ovulaciji (1). Propale folikule nadomjesti vezivo (13). Na kraju reproduktivnog života više je od 99,9% folikula prešlo u atreziju dok je samo 400–500 oocita iz folikula ovuliralo (12).

Kako se svaki mjesec gubi veliki broj folikula, a novi se ne stvaraju, kroz život se neizbježno smanjuje broj folikula. S 35 godina broj folikula pada ispod 25 000, dok je u 40-ima preostalo još oko 10 000 (1). U 51. godini, u vrijeme posljednje menstruacije, preostalo je oko 1000 folikula u ovariju. Pad broja folikula rezultira nepravilnim menstrualnim ciklusima, prirodnom neplodnosti i naposljetku menopauzom (12).

Prije 2008. godine smatralo se kako brzina smanjenja broja folikula ima dvofazni uzorak s izraženim ubrzanjem u 38. godini prema menopauzi. Danas, zahvaljujući modernim stereološkim metodama, može se točnije procijeniti broj primordijalnih folikula u ovarijima. Iako je ukupni broj folikula u određenoj dobi sličan starijim podacima, brzina smanjenja broja folikula postupno je rastuća bez naglog ubrzanja u kasnim tridesetima

tima. Smanjenje plodnosti je prema tome postupna pojava s godinama, a ne nagli događaj u kasnim tridesetima (14).

Smanjenje kvalitete oocita

Usporedno s padom broja folikula smanjuje se i njihova kvaliteta. Jedan od glavnih razloga smanjenja kvalitete je porast nerazdvajanja homolognih kromosoma ili sestrinskih kromatida u mejozi što se očituje učestalošću aneuploidijom zametaka u majki starijih od 35 godina (9).

Starenjem žene smanji se pričuva folikula te je probir za regrutiranje folikula svakog ciklusa sve teži. Oocyte koje se regrutiraju češće su nedovoljne kvalitete s kromosomskim abnormalnostima. Zbog općeg manjka folikula takve nekompetentne oocyte ovuliraju. Učestalost aneuplodnih oocita je u mlađih žena između 20. i 25. godine samo 17–20%, dok starenjem raste i u žena između 35. i 39. godine iznosi 40–50%. S 45 godina su gotovo sve oocyte aneuploidne (90–95%). Zbog aneuploidije zametka su češći spontani pobačaji jer zametak nije spojiv sa životom. Upravo je to razlog većem postotku spontanih pobačaja u 40-ima (65% žena izgubi trudnoću s navršene 45 godina). Istodobno raste rizik kromosomskih abnormalnosti fetusa s godinama (u žena starih 45 godina svaki dvadeseti fetus ima kromosomsku grešku) (1). Mnogobrojna istraživanja su dokazala kako je jedan od najčešćih uzroka trisomija i monosomija nerazdvajanje kromosoma u oocitama. Kromosomske abnormalnosti su mnogo češće u ženskim nego muškim spolnim stanicama te su eksponencijalno učestalije sa starenjem žena (9). U najvećem broju slučajeva aneuploidija fetusa završi spontanom pobačajem. U nekim slučajevima moguć je porođaj, te je danas aneuploidija najčešći uzrok mentalne retardacije. Najčešće aneuploidije s kojima se djeca rađaju su trisomija 21 i trisomije spolnih kromosoma koje su spojive sa životom. Jedini čimbenik koji je do sada neosporno povezan s aneuploidijom je dob majke. Još 1933. godine prepoznata je povezanost majčine dobi i pojave Downovog sindroma. Kasnije su povezane i druge trisomije s majčinom dobi. Učestalost trisomija u klinički prepoznatim trudnoćama iznosi 2% u žena mlađih od 25 godina dok u žena starijih od 40 godina čak 35%. Većina trisomija nastaje zbog greške u mejozi i u oocitama kada se nepravilno razdvoje homologni kromosomi. Razlog nepravilne segregacije bi mogao biti što prva mejoza započinje intrauterino, a završava se godinama kasnije u vrijeme ovulacije (3). U fetalno doba oogenije započinju prvu mejotičku diobu koja se zaustavlja u metafazi. U tom obliku oocyte miruju godinama sve dok ne budu izabrane za ovulaciju što može biti i tek za 45 godina (9).

U regulaciji provođenja mejoze sudjeluje niz različitih staničnih struktura čiji poremećaji mogu biti uzrok nepravilnoj segregaciji kromosoma. Diobena vretena su dinamičke strukture koja su nužna za razdvajanje kromosoma u mitozu i mejozi te za održavanje stabilnosti genoma nakon dijeljena stanica. Starenjem nastaju po-

remećaji u funkciji vretena u oocitama i posljedično nepravilno poravnavanje kromosoma u metafaznoj ravni. Zbog neučinkovitog rada kontrolnih točaka u starijih žena nastavlja se mejoza te dolazi do greške u razdvajanju kromosoma (3).

Mogući mehanizam nastanka aneuploidije je i prerano razdvajanje kromosoma. Kohezini su proteinski kompleksi koji drže kromatide povezanim tijekom metafaze i u kojoj dolazi do razdvajanja bivalentnih kromosoma. Tijekom godina kohezini postupno propadaju zbog čega dolazi do razdvajanja sestrinskih kromatida tijekom mejoze. Prerano razdvajanje kromatida je uz nerazdvajanje kromosoma jedan od glavnih uzroka trisomija (15).

Oštećenje mitohondrija, glavnih proizvođača energije, može naštetiti procesu mejoze u oocitama. Nedostatak ATP-a može ireverzibilno oštetiti kvalitetu oocite. Manjkavost mitohondrija može kompromitirati procese za koje je potrebna energija poput formiranja diobenog vretena, poravnavanja kromosoma ili rada kontrolnih točaka tijekom diobe. Niski membranski potencijal u oštećenim mitohondrijima ima učinak na formiranje diobenog vretena i povezan je s kromosomskim nerazdvajanjem (3). Također dolazi do promjene mitohondrijske DNA sa starenjem koja postaje nestabilnija. Mogući je i prijenos neispravne mtDNA s majke na potomka (16).

Na smanjenje kvalitete oocita utječu i telomere. Telomere su ponavljajuće DNA sekvence na krajevima kromosoma koje štite integritet i stabilnost kromosoma. Sa svakom staničnom diobom se skraćuju. Jednom kada telomere dosegnu krajnju duljinu, stanični ciklus se zaustavlja te stanica odlazi u apoptozu. Telomerase su enzimi koje održavaju duljinu telomera i osiguravaju genomsku stabilnost (17). Aktivnost telomeraza prisutna je u mladim ovarijima, ali se smanjuje s godinama. Novija istraživanja smatraju kako je manjak primordijalnih folikula u pričuvi povezan sa smanjenjem aktivnosti telomeraza te navode duljinu telomera kao moguću marker ovarijskog starenja u budućnosti. U svakom slučaju, starije oocyte zbog smanjene aktivnosti telomeraza ne mogu održati integritet kromosoma (18). Skraćivanje telomera na krajevima kromosoma te posljedične greške DNA i kromosoma su evolucijski mehanizam sprječavanja starijih žena da nose rizične trudnoće koje bi ugrozile njihovo vlastito zdravlje (16).

Uzroci ovarijskog starenja

Uzrok ovarijskog starenja je multifaktorski. Smatra se kako genetika, životni stil, bolesti jajnika te mikrookoliš u jajniku imaju učinak na smanjenje broja i kvalitete oocita.

Uspoređivanjem između sestara te majki i kćeri pronađena je sličnost u godinama kada nastupa menopauza. To je usmjerilo na ulogu gena u reproduktivnom starenju. Učinak nasljeđa procjenjuje se između 30% i 85%.

Prijevremeno ovarijsko starenje poremećaj je jajnika u kojem se iscrpi pričuva primordijalnih folikula prije

40. godine. Taj je poremećaj poslužio kao model za istraživanje učinka gena na starenje jajnika. U pacijentica s POF pronađeno je više gena (GDF9, BMP15, FOXL2) s mikrolecijama koje prouzrokuju preuranjeno starenje jajnika (12). Ti su geni faktori koji potiču regrutiranje folikula iz pričuve primordijalnih folikula. Njihove mutacije uzrokuju prebrzo novačenje folikula i njihov gubitak.

Osim tih gena proučavani su i drugi geni za koje se smatra kako imaju ulogu u ovarijskom starenju poput onih koji sudjeluju u razvoju fetalnog jajnika, sazrijevanju primordijalnih folikula, apoptozi folikula i vaskularizaciji jajnika. Za sve promatrane gene usporedili su se polimorfizmi koji bi mogli imati utjecaja na fenotip, tj. ovarijsko starenje. Pronađeno je kako je polimorfizam enzima CYP11B1-4 povezan s mladošću u kojoj se javlja menopauza. Kod ovog polimorfizma javlja se povišena razina estrogena tijekom reproduktivnog života. Još uvijek nije otkriveno kojim točno mehanizmom ubrzava menopauzu. Također je pronađena povezanost polimorfizma estrogenskih receptora i početka menopauze.

Skeniranje genoma parova sestara omogućilo je daljnje proučavanje gena odgovornih za ovarijsko starenje. U sestara, u kojih je započela menopauza u istim godinama, pronađena je sličnost u dvjema regijama genoma – Xp21.3 i 9q21.3. Uključenost X kromosoma bila je očekivana jer je poznata njegova uloga u prijevremenom ovarijskom starenju (9). Na X kromosomu se nalazi FMR1 gen te nositeljice premutiranog gena imaju veću učestalost prijevremenog zatajenja ovarija, kraće je trajanje menstruacijskih ciklusa te imaju povišeni FSH i snižene razine inhibina A i B (19). S druge strane na kromosomu 9 u navedenoj regiji bio je značajan pronalazak gena iz obitelji BCL2 koji su odgovorni za apoptozu (9).

Mikroklima jajnika ima važan učinak na ovarijsko starenje. Oksidativni stres se smatra jednim od glavnih krivaca starenja. Starenjem se povećava stvaranje slobodnih kisikovih radikala koji oksidiraju stanične proteine. Razina slobodne –SH skupine na proteinima se koristi za dokazivanje povezanosti unutarstaničnog oksidativnog stresa i ovarijskog starenja. Pronađeno je značajno smanjenje slobodne –SH skupine proteina u ovarijskoj folikularnoj tekućini u starijih žena što upućuje na povećani oksidativni stres u jajnicima. Također je pronađena poveznica smanjenog uspjeha IVF-a s višim razinama kisikovih radikala u folikularnoj tekućini žena starije reproduktivne dobi.

Starenjem dolazi do smanjenja ili oštećenja enzimskog sustava obrane od slobodnih radikala. U oocitama starijih žena pronađen je smanjeni omjer katalaza i superoksid dismutaza što ukazuje na smanjenu sposobnost obrane od oksidansa (20). Oksidativna oštećenja koja se nakupljaju s godinama smanjuju kvalitetu oocita i dovode do ovarijskog starenja. To je potvrdilo i istraživanje provedeno tijekom IVF-a gdje je pronađena značajno viša razina 8-OHdG, markera oksidacijskog

stupnja DNA te proporcionalno viši udio degenerativnih oocita u jajnicima starijih žena (21).

Važan čimbenik mikrokline jajnika svakako je i periferna vaskularizacija. Ona je nužna za razvoj folikula i kvalitetu oocite. Važnost vaskularizacije vidi se na primjeru dominantnog folikula koji ima više kapilara od drugih rastućih folikula. U starijih žena je češće nedovoljan broj kapilara u teki folikula zbog čega nastaje hipoksija folikula, oštećenje mitohondrija u granulozu stanicama i oksidativni stres. Zbog oslabljenja periferne prokrvljenosti u ovarijima starijih žena manjak je kisika, hranjivih tvari i signalnih molekula što smanjuje kvalitetu oocita i vodi ovarijskom starenju (12).

Patološki čimbenici poput bolesti ovarija mogu pridonijeti smanjenju plodnosti. Jedna od najčešćih bolesti žena u reproduktivnim godinama je endometrioza. Endometrioza je dokazano povezana s neplodnošću iako je točan mehanizam još uvijek nerazjašnjen. Razlog je velika heterogenost fenotipova bolesti i različiti mehanizmi kojim bi mogla uzrokovati neplodnost. Učestalost endometrioze iznosi čak 25–50% u neplodnih žena te je 30–50% oboljelih neplodno. Pronađeno je kako žene s uznapredovalom bolesti imaju manju ovarijsku rezervu, slabiju kvalitetu oocita i embrija te probleme s implantacijom (21).

Danas životni stil poput pušenja, alkohola i povišenog ITM-a ima sve veći učinak na ovarije i reproduktivno starenje (16). Duhan je epigenetski pokretač promjena na oocitama koje dovedu do smanjenja ovarijske rezerve. U dimu cigareta nalazi se par tisuća toksičnih spojeva koji utječu na folikulogenezu, steroidogenezu, embriotransport, receptivnost endometrija, miometrija i uterinu opskrbu krvi. Potiče oksidativni stres, staničnu apoptozu, nepravilnu komunikaciju granulozu stanica i oocite te oštećuje proces mejoze. Tim mehanizmima oštećuje te zaustavlja rast i razvoj folikula (22). To potvrđuje i pronađena razlika u gustoći folikula u ovarijima premenopauzalnih žena koje nikada nisu pušile i one koje su bivši ili sadašnji pušači. Žene koje su pušile imale su manju gustoću folikula u kori jajnika. Isto je pronađeno i u žena koje nikad nisu pile alkohol i one koje su ga konzumirale gdje su manje folikula imale žene koje su pile alkohol (16). Osim pušenja jedan od velikih zdravstvenih problema koji utječe na plodnost je pretilost. Povišeni ITM utječe na produljenje vremena potrebnog ženi za zatrudnjeti. Nadalje, pretilost otežava IVF postupak. Žene s ITM \geq 30 trebaju veće doze FSH-a tijekom ovarijske stimulacije te imaju slabiji odgovor na stimulaciju. Također postizanje trudnoće pomoću IVF-a smanjuje se s porastom ITM. Na primjer, prilikom inseminacije donorovim sjemenom uspjeh trudnoće iznosi 42% za žene normalne tjelesne težine te se smanji na 21% za žene s visokim ITM-om (28–36 kg/m²) (23).

Dijagnostika ovarijskog starenja

Ovarijsko starenje odvija se neopaženo jer ne postoje očiti simptomi. Tek u kasnim stadijima promjena u tra-

janju menstrualnog ciklusa skrenut će pozornost na reproduktivno starenje. Danas, zahvaljujući ultrazvučnim i biokemijskim mjerjenjima, može se dijagnosticirati mnogo ranije (9). Nijedno trenutno mjerenje ne mjeri izravno broj svih oocita u jajniku, već mjere broj rastućih folikula koji su proporcionalni ukupnom broju oocita. Procjenom ovarijske rezerve danas se može predvidjeti reproduktivno starenje i uspjeh medicinski potpomognute oplodnje (3).

Broj antralnih folikula (AFC) ultrazvučna je pretraga u kojoj se pomoću transvaginalnog ultrazvuka izmjeri broj i veličina antralnih folikula promjera 2–10 mm. Broj antralnih folikula je proporcionalan s brojem primordijalnih folikula u svakoj životnoj dobi. Starenjem se smanjuje broj primordijalnih folikula što se očituje u manjem broju antralnih folikula. Iako je visoko pouzdan kvantitativni pokazatelj, ne pokazuje kvalitetu folikula, tj. oocita. Kvaliteta oocita najbolje se može procijeniti kliničkim odgovorom ovarijske stimulacije egzogenim FSH-om. Većina folikula koji odgovore na stimulaciju sadržavaju zdrave oocyte (9). Unatoč tome što se AFC ne smatra najpreciznijim kvalitativnim pokazateljem, u istraživanju provedenom u IVF klinici AFC bio je najbolji marker slabe ovarijske rezerve (24). Također se odlično podudara s dobi i drugim pokazateljem ovarijskog starenja, razinom AMH-a (1). Danas je najčešće korišteni UZV marker zbog pouzdanosti, lakoe mjerenja i niske cijene (12).

Postoji više endokrinoloških biljega od kojih se danas najčešće mjeri Antimüllerov hormon (AMH). AMH je proizvod granulosa stanica malih antralnih folikula. Odličan je marker ovarijskog starenja jer njegova razina u krvi izravno ovisi o broju malih antralnih folikula. Starenjem se smanjuje pričuva antralnih folikula i smanjuje se vrijednosti AMH-a u cirkulaciji sve dok ne nestane u menopauzi (9). U IVF pacijentica serumski AMH je odličan marker broja preostalih oocita u jajniku, ovarijskog odgovora na stimulaciju i uspješnosti začeća (25). Također služi kao marker u dijagnozi prijevremenog zatajenja ovarija jer u žena s tim poremećajem najbolje pokazuje istrošenost ovarijske rezerve. Za razliku od drugih markera poput AFC-a i inhibina B, razine AMH bolje prate stupanj iscrpljenosti ovarijske rezerve. Upravo u slučajevima koji ne zadovoljavaju POF dijagnostičke kriterije poput povišenog FSH s normalnim menstrualnim ciklusima ili oligomenorejama (početno ili tranzicijsko ovarijsko zatajenje) AMH je najkorisniji (26). Pogodno je što se vrijednosti AMH-a mogu mjeriti u svakoj fazi ciklusa jer se serumске koncentracije ne mijenjaju kroz menstrualni ciklus (moguće su male razlike od 7 pmol/L između ciklusa) (25). AMH je test visoke osjetljivosti i specifičnosti (70 – 90 %) te se danas smatra najboljim testom ovarijske rezerve i starenja (1).

Medicinski potpomognuta oplodnja

Medicinski potpomognuta oplodnja izraz je koji obuhvaća sve metode i postupke liječenja neplodnosti koji dovedu do oplodnje, trudnoće i rođenja djece. Važnost

MPO u današnjoj klimi depopulacije je doprinos 1–5% novorođenčadi godišnje od ukupnog broja živorođene djece. U svijetu se godišnje provede milijun IVF postupaka iz kojih se rodi oko 250 000 do 300 000 djece. U Hrvatskoj udio IVF djece iznosi 2,4% te zahvaljujući MPO porasla je fertilitet za 0,04 (s 1,38 na 1,42).

Prvi uspješan IVF postupak bio je 1978. godine kada je rođeno prvo dijete izvantjelesnom oplodnjom. Uspjeh je u početima bio samo 1–5%. Od tada je ostvaren veliki napredak i uspjeh svježeg IVF ciklusa iznosi 40–50% danas. Još je veći postotak uspjeha ako uračunamo i smrznute embrije te čini 60%. Uspjeh ovisi o dobi žene te broju i kvaliteti prenesenih embrija. Najveći je postotak kliničkih trudnoća po svježem embriotransferu u žena mlađih od 30 godina. Porastom godina smanjuje se uspjeh i u 40-ima je izrazito nizak. Poslije 44. godine pacijentice se usmjeruju na korištenje darovanih oocita jer je premali uspjeh IVF-a (27).

In vitro fertilizacija (IVF) je postupak izvantjelesne oplodnje za liječenje ženske neplodnosti. Ovariji se stimuliraju kako bi sazrijelo oko 10 do 20 oocita u jednom ciklusu. Sazrele jajne stanice uzimaju se iz jajnika transvaginalno uz pomoć UZV-a. Često su oocyte genetski neispravne te je zato potrebno dobiti više oocita po ciklusu. In vitro se u laboratoriju jajne stanice i spermiji oplode te se zigota razvija do stadija blastociste kada se vraća transcervikalno u maternicu pod kontrolom UZV-a. Prije se više embrija vraćalo kako bi se povećala mogućnost trudnoće, ali time je porasla učestalost višestrukih trudnoća (7). Zato se danas najčešće vraća 1 do 2 embrija (27).

U devedesetima su razvijeni postupci intracitoplazmatske injekcije spermija (ICSI) i zamrzavanje zametaka koji su unaprijedili IVF. Intracitoplazmatska injekcija spermija u oocitu služi za liječenje teškog oblika muške neplodnosti (npr. azoospermija) kada su spermiji dobiveni punkcijom ili biopsijom testisa te u slučaju onkoloških pacijenata. U slučaju subfertilnog sjemena također se preporuča ICSI jer je uspješnija oplodnja. Danas se ICSI koristi u 60–80% svih IVF ciklusa (27). S druge strane, zamrzavanje embrija je često nužno tokom IVF procesa. U jednom ciklusu se iskoristi samo 1–3 embrija za transfer u maternicu te se preostali zamrzavaju. Oni se u slučaju neuspjeha mogu iskoristiti u sljedećem IVF ciklusu. Zahvaljujući tome, žena ne mora ponovno prolaziti stimulaciju jajnika i uzimanje jajašca (7).

Dob žene, evaluacija ovarijske rezerve i ovarijskog odgovora na stimulaciju su ključni u strategiji liječenja neplodnosti. Sa starenjem se smanjuje broj oocita i raste rizik aneuploidije zbog čega je potrebno više oocita nego u mlađih IVF pacijentica kako bi dobili jedan euploidan embrio. Procjenjuje se kako je u žena od 35. do 37. godine potrebno 5 oocita, od 38. do 40. godine treba 7, od 41. do 42. godine treba 10 i nakon 42. godine 20 oocita za jedan kromosomski normalan embrio. Kako bi dobili što veći broj oocita u jednom ciklusu, potrebna je stimulacija jajnika. Po ciklusu se obično uzima oko 15 jajnih stanica nakon stimulacije. Glavni pokazatelj

uspjeha IVF-a, broj živorođene djece po ciklusu, raste s većim brojem sakupljenih oocita. Broj živorođene djece nakon svježeg embriotransfera ne raste nakon što je sakupljeno više od 15 oocita dok gledano zajedno za svjež trenutne i zamrznute kasnije embriotransfere broj živorođene djece raste s većim brojem oocita (>15). To ukazuje da u slučaju zamrzavanja embrija je poželjno sakupiti veći broj jajnih stanica.

Nažalost, u određenim slučajevima žene ne mogu koristiti vlastite oocyte. Donacija oocita postupak je koji neplodnim ženama smanjene ovarijske rezerve ili s ponavljanim neuspješnim IVF postupcima omogućava trudnoću (28). Također se koristi i za žene s nasljednim genetskim bolestima kako ne bi prenijele bolest potomku (6). Danas nije rijetka te je u SAD-u 2014. godine 12% svih IVF postupaka bilo s doniranim oocitama. Koliko je metoda uspješna pokazuje podatak da je >35% žena starih 50 godina s doniranim oocitama uspjelo zatrudnjeti. Iako je s doniranim oocitama moguća trudnoća, svedeno su prisutne sve komplikacije povezane s višom dobi majke (gestacijski dijabetes, tromboflebitis, proteinurija, prijevremeno puknuće plodovih ovoja, krvarenje, prijevremeni porod, niska porođajna težina, intrauterini zastoj u rastu, abnormalna placencija). Osim rizika povezanih s dobi majke, dokazani su i rizici IVF postupaka s tuđim jajnim stanicama. Ovi rizici nisu povezani s dobi te se smatra kako su imunološke podloge. Embriji nastali od doniranih oocita su alogeni majci što može dovesti do majčine imunološke reakcije. Povišeni je rizik spontanog pobačaja i majčine smrti u takvim trudnoćama (28).

Trudnoća u starijoj dobi nosi više rizika te je danas razvijena metoda preimplantacijskog genetskog testiranja za aneuploidiju koji prije implantacije pronalazi genetske greške embrija. U multicentričnom randomiziranom ispitivanju provedenom na ženama između 38. i 41. godine jednoj je skupini žena napravljen PGD prije embriotransfera, a drugoj skupini nije. U PGD skupini je bio potreban mnogo manji broj pokušaja ET-a za postizanje trudnoće te je bio veći postotak porođaja nakon prvog ET-a. Također značajan je bio niži postotak spontanog pobačaja za skupinu u kojoj je proveden PGD (2,7% prema 39%). PGD se pokazao kao vrlo korisna metoda koja trudnoću u starijih žena čini sigurnijom i za majku i za plod (29). Kroz godine se mijenjala biopsija genetskog materijala od blastomera, polarnih tijela do danas trofoblasta. Biopsija blastomera (3. dan embrijskog razvoja) stara je metoda koja je danas napuštena. Biopsija embrija u tom stadiju može naštetiti implantaciji. Biopsija polarnih tijela omogućuje samo djelomičnu dijagnostiku jer ne može testirati očev genom. Također se genetski testira samo jedna stanica što nije dostatno te je neisplativo jer je potrebno testirati sva polarna tijela. Jedina pozitivna strana je što ne oštećuje embrio. Biopsija trofektoderma omogućava uzimanje 5–10 stanica trofoblasta iz kojeg se kasnije razvijaju plodove ovojnice. Time se ne narušava embrijev reproduktivni potencijal jer se ne uzimaju stanice unutarnje mase blastociste. Ova metoda je dokazano sigurna, standardizirana

i dovoljno informativna. Također je ekonomičnija od drugih metoda jer se testiraju blastociste koje su dosegnule 5.–7. dan razvoja što znači da je embrij sposoban za razvoj. Jedan od glavnih nedostataka preimplantacijske dijagnostike blastociste je neprepoznavanja kromosomalnog mozaicizma. Biopsijom trofektoderma sakupljamo 5–10 stanica dok čitava blastocista ima preko 100 stanica. Postoji mogućnost da se biopsijom ne otkrije dio embrija koji je aneuploidan. Unatoč tome danas je ovo najčešća strategija PGD-a. Aneuploidija blastocista u starijih žena (srednje dobi 39 godina) vrlo je česta (50–55%) što potvrđuje potrebu za PGD. Samo izabrana euploidna blastocista bude transferirana u maternicu. Preporučeno je provesti transfer samo jednog odabranog embrija kako bi se spriječile višestruke trudnoće (28).

Zahvaljujući napretku medicine i tehnologije, razvijaju se mnogi potencijalni pristupi liječenja neplodnosti u budućnosti. U 90-ima je pokušaj obnavljanja reproduktivne sposobnosti starijih oocita rezultirao inženjersvom jajnih stanica. Otkrićem uloge mitohondrija u starenju i smanjenju kvalitete stanica učinjen je transfer malog volumena citoplazme oocita mladih žena u jajne stanice subfertilnih starijih žena. Iako je pokušaj bio uspješan te je rezultirao s 50 živorođene djece, u SAD-u je od 2002. zabranjen (28). U UK je dopušten samo u slučaju mogućeg prijenosa mitohondrijskih bolesti s majke na plod. Razlog zabrane je etička upitnost postupka zbog prisutnosti dviju različitih mitohondrijskih DNA u istoj jajnoj stanici. Nakon transfera mtDNA plod bi bio genetski povezan s majkom, ocem i donatorom. Ipak, zavaravajuće je smatrati kako bi dijete imalo tri roditelja. Doprinos mtDNA je samo 0,1% od ukupnog DNA djeteta te su vrlo malo razlike u varijacijama sekvenca mitohondrijskih haplotipova u čitavoj populaciji (30). Unatoč tome postoje medicinske, genetičke i etičke dvojbe te zasada nije u svakodnevnoj kliničkoj uporabi.

Edukacija i prevencija neplodnosti jedna je od najvažnijih mjera, osobito za buduće generacije (28). U istraživanju provedenom među studentima u Švedskoj, većina je rekla kako planira imati djecu te je polovica žena željela 2. dijete nakon 35. godine, a neke i u 40-ima. Većina ispitanika znala je koje su najplodnije godine za žene, ali su precijenili fekunditet (1/3 muškaraca je smatrala da se počinje smanjivati tek u 45. godini). Također su precijenili zajednički fekunditet para u jednoj godini nezaštićenih spolnih odnosa te uspjeh IVF-a (31). Trenutni manjak svijesti o utjecaju starenja na smanjenje plodnosti i rastući trend odgađanja trudnoće najviše pridonose porastu neplodnosti. Neplodnost je zabrinjavajući problem posebno u razvijenim zemljama gdje je 12% parova neplodno što čini 100 milijuna ljudi na svijetu. Posljedica toga je sve niži natalitet i demografski pad. Procjenjuje se kako će se za 30 godina smanjiti broj stanovništva Europe za 15 milijuna ljudi (18). Taj je trend prisutan i u Hrvatskoj koja se prema Eurostatu u 2019. godini nalazila u skupini zemalja s najvećim padom broja stanovnika (2). Rješenje

ovakvog problema vrlo je složeno jer zahtijeva multidisciplinarni pristup. Jedna od najvažnijih društvenih mjera svakako je povećanje svijesti među mlađim generacijama budućih majki o utjecaju starenja na smanjenje plodnosti (28).

Popis kratica

AFC	– broj antralnih folikula (eng. antral follicle count)
AMH	– Antimüllerov hormon
ATP	– adenozin trifosfat
BCL2	– eng. B-cell lymphoma 2
BMI	– indeks tjelesne mase (eng. body mass index)
BMP15	– morfogenetski protein kosti 15 (eng. bone morphogenetic protein 15)
CYP11B1-4	– enzim citokrom P450 11B1
DNA	– deoksiribonukleinska kiselina
ET	– embriotransfer
FMR1	– eng. fragile X mental retardation 1
FOXL2	– eng. forkhead box L2
FSH	– folikulostimulirajući hormon
GDF9	– faktor rasta / diferencijacije 9 (eng. growth differentiation factor 9)
ICSI	– intracitoplazmatska injekcija spermija (eng. intracytoplasmic sperm injection)
IVF	– in vitro fertilizacija (eng. in vitro fertilisation)
MPO	– medicinski potpomognuta oplodnja
mtDNA	– mitohondrijska DNA
PGD	– preimplantacijska genska dijagnostika
POF	– prijevremena insuficijencija jajnika (eng. premature ovarian failure)
SAD	– Sjedinjene Američke Države
SZO	– Svjetska zdravstvena organizacija
UK	– Ujedinjeno Kraljevstvo
UZV	– ultrazvuk
VSS	– viša stručna sprema
8-OHdG	– 8-hidroksideoksigvanozin

Literatura

- Šimunić V. Plodnost i neplodnost čovjeka. U: Šimunić V. i sur. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost – Medicinski potpomognuta oplodnja, IVF. Zagreb: Školska knjiga, 2012: 119–140.
- Eurostat [Internet]. Preuzeto s: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/main/home>.
- Baird DT, Collins J, Egozcue J, Evers LH, Gianaroli L, Leridon H i sur. Fertility and ageing. Hum Reprod Update 2005; 11:261–76.
- Molina-García L, Hidalgo-Ruiz M, Cocera-Ruiz EM, Conde-Puertas E, Delgado-Rodríguez M, Martínez-Galiano JM. The delay of motherhood: Reasons, determinants, time used to achieve pregnancy, and maternal anxiety level. PLoS One 2019; 14:1–12.
- Hammarberg K. Reasons for delaying childbearing – a survey of women aged over 35 years seeking assisted reproductive technology. Aust Fam Physician 2005;34:187–8.
- Balasch J. Ageing and infertility: an overview. Gynecol Endocrinol 2010;26:855–60.

- Hoffman B, Schorge J, Schaffer J, Halvorson L, Bradshaw K, Cunningham F. Reproductive Endocrinology, Infertility, and the Menopause. U: Hoffman B, Schorge J, Schaffer J, Halvorson L, Bradshaw K, Cunningham F. Williams Gynecology, Second Edition. New York: McGraw Hill Professional, 2012:400–603.
- Szamatowicz M, Szamatowicz J. Proven and unproven methods for diagnosis and treatment of infertility. Adv Med Sci 2020;65:93–6.
- Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: Mechanisms and clinical consequences. Endocr Rev 2009; 30:465–93.
- Dunson DB, Baird DD, Colombo B. Increased infertility with age in men and women. Obstet Gynecol 2004;103:51–6.
- Maheshwari A, Hamilton M, Bhattacharya S. Effect of female age on the diagnostic categories of infertility. Hum Reprod 2008;23:538–42.
- Li Q, Geng XD, Zheng W, Tang J, Xu B, Shi QH. Current understanding of ovarian aging. Sci China Life Sci 2012;55: 659–69.
- Sadler TW. First Week of Development: Ovulation to Implantation. U: Sadler TW, Langman J. Langman's Medical Embryology 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004:31–49.
- Hansen KR, Knowlton NS, Thyer AC, Charleston JS, Soules MR, Klein NA. A new model of reproductive aging: The decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause. Hum Reprod 2008;23:699–708.
- Angell RR. Predivision in human oocytes at meiosis I: a mechanism for trisomy formation in man. Hum Genet 1991; 86:383–7.
- Vollenhoven B, Hunt S. Ovarian ageing and the impact on female fertility. F1000Research 2018;7:1–6.
- Ravlić S. Hrvatska enciklopedija, svezak 10. Zagreb: Leksikografski zavod Miroslav Krleža, 2008;830.
- Kinugawa C, Murakami T, Okamura K, Yajima A. Telomerase activity in normal ovaries and premature ovarian failure. Tohoku J Exp Med 2000;190:231–8.
- Greene AD, Patounakis G, Segars JH. Genetic associations with diminished ovarian reserve: A systematic review of the literature. J Assist Reprod Genet 2014;31:935–46.
- Tatone C, Amicarelli F, Carbone MC, Monteleone P, Caserta D, Marci R i sur. Cellular and molecular aspects of ovarian follicle ageing. Hum Reprod Update 2008;14:131–42.
- Macer M, Taylor H. Endometriosis and Infertility: A review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. Obs Gynecol Clin North Am 2012;39:535–549.
- Dechanet C, Anahory T, Daude JCM, Quantin X, Reyftmann L, Hamamah S i sur. Effects of cigarette smoking on reproduction. Hum Reprod Update 2011;17:76–95.
- Pandey S, Pandey S, Maheshwari A, Bhattacharya S. The impact of female obesity on the outcome of fertility treatment. J Hum Reprod Sci 2010;3:62–67.
- Bancsi LFJMM, Broekmans FJM, Eijkemans MJC, De Jong FH, Habbema JDF, Te Velde ER. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: A prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. Fertil Steril 2002;77: 328–36.
- Cooke L, Nelson SM. Reproductive ageing and fertility in an ageing population. Obstet Gynaecol 2011;13:161–8.
- Knauff EAH, Eijkemans MJC, Lambalk CB, Ten Kate-Booij MJ, Hoek A, Beerendonk CCM i sur. Anti-Müllerian hor-

mone, inhibin b, and antral follicle count in young women with ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:786–92.

27. Šimunić V. Medicinski pomognuta oplodnja. U: Šimunić V. i sur. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost – Medicinski potpomognuta oplodnja, IVF. Zagreb: Školska knjiga, 2012:471–478.

28. Ubaldi F, Cimadomo D, Vaiarelli A, Fabozzi G, Venturella R, Maggiulli R. Advanced Maternal Age in IVF: Still a Challenge? The Present and the Future of Its Treatment. *Front Endocrinol* 2019;10.

29. Rubio C, Bellver J, Rodrigo L, Castillón G, Guillén A, Vidal C i sur. In vitro fertilization with preimplantation genetic diagnosis for aneuploidies in advanced maternal age: a randomized, controlled study. *Fertil Steril* 2017;107:1122–9.

30. Mitalipov S, Wolf DP. Clinical and ethical implications of mitochondrial gene transfer. *Trends Endocrinol Metab* 2014;25:5–7.

31. Lampic C, Svanberg AS, Karlström P, Tydén T. Fertility awareness, intentions concerning childbearing, and attitudes towards parenthood among female and male academics. *Hum Reprod* 2006;21:558–64.

Adresa autora: Matea Stiperski, Sveučilišna klinika za dijabetes “Vuk Vrhovac”, Dugi dol 4a, 10000 Zagreb; *e-pošta:* stiperski.matea@gmail.com

University Clinic for Diabetes, Endocrinology and Metabolic Diseases

THE IMPACT OF FEMALE AGE ON INFERTILITY

Matea Stiperski and Doroteja Pavan-Jukić

Review paper

Key words: infertility, ovarian ageing, oocytes, IVF

SUMMARY. In the second half of the 20th century, many cultural changes happened which impacted women's lives. Consequently, the median age at which women bore children started to increase. Today, women have children 4–5 years later than they did 20 years ago. At the same time, infertility has increased and the number of children has decreased. In developed countries (including Croatia), there is population decline due to the decreased number of children. One of the most frequent reasons for infertility is age. Decrease in fertility starts at 31 on average and 10 years later women are typically infertile. The reason for natural decrease in fertility is ovarian ageing. This is a gradual decline in the number and quality of oocytes. Women are born with a definite number of oocytes, which decreases throughout life. At the time of menarche, women have 300–400 thousand oocytes and they only have 25,000 oocytes left when they are 35 years old. Simultaneously, with the decrease in the number of follicles, there is a decrease in their quality. The main reason for this is nondisjunction of homologous chromosomes or sister chromatids during meiosis, which results in higher incidence of aneuploidy of oocytes in women over age 35. Reasons for ovarian ageing are many. It is thought that genes, microclimate in ovaries, ovarian conditions, and environmental factors play parts in this. Diagnostics for ovarian ageing are a part of the routine preparation for medically assisted reproduction. There are ultrasound diagnostics for antral follicle count, ovarian volume, and ovarian blood stream. There are also biochemical tests for levels of inhibin B, AMH, and FSH in serum. AMH is the best test for ovarian ageing and ovarian reserve today because its level in serum is directly connected with the number of small antral follicles. Because of the increased incidence of infertility today, one million IVF procedures are conducted every year around the world. In the beginning, IVF had a low success rate (1–5%), but today it is 50–60% successful. Efficacy is the highest in women under 30 years old. Over the age of 40, the success rate is extremely low because of decreases associated with ageing.

Prof. dr. sc. Višnja Milković Latin, dr. med.
(1943. – 2021.)

Kada sam dobio zadaću napisati *in memoriam* za prof. dr. sc. Višnju Milković Latin bio sam s jedne strane počašćen, a s druge malo iznenađen, jer Višnja je ginekolog i perinatolog, a ja sam pedijatar i neonatolog. Veže nas perinatologija kao grana koja obuhvaća i ginekologiju i neonatologiju, ljubav prema pacijentu, pogled na svijet i etičke vrijednosti u svijetu i u medicini. Naime, ja sam Višnju poznao samo kao njezin student, a kasnije kao suradnik i kolega. Višnja je bila moja profesorica na poslijediplomskom studiju „Perinatologija i neonatologija” koji sam na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu pohađao 1987. godine i tada sam ju sreo prvi puta. Voditelj toga studija bio je njezin (i moj) učitelj prof. dr. sc. Ante Dražančić, otac hrvatske perinatalne medicine. Za Višnju njezine učenice s pravom tvrde da je ona bila majka suvremene inačice perinatalne medicine u Hrvatskoj. Bila je odlična profesorica. Sva njezina predavanja bila su vrlo znanstveno utemeljena, razumljiva i životna, često zasnovana na vlastitom bogatom kliničkom iskustvu ili vlastitim znanstvenim istraživanjima. Bila je neposredna, pristupačna, otvorena, nekonvencionalna i prema studentima puna razumijevanja i

neke blage strogoće, nastojeći uvijek čak i u onome što nije izgledalo baš najbolje naći nešto pozitivno i dobro. Uvijek je bila puna optimizma i nekako razigrana, puna znanstvene i životne radoznalosti koju je prenosila na nas studente uvijek propitkujući i sagledavajući neko pitanje ili problem s različitih gledišta, pa i onih kojih mi studenti, a ponekad i drugi njezini kolege profesori, možda nismo uvijek bili svjesni. Bila je prije svega jako dobra žena u čijem je središtu uvijek bila pacijentica i njezine potrebe, pokazujući uvijek empatiju, razumijevanje i pružajući utjehu. Ne onu lažnu i izmišljenu, temeljenu na nekoj slatkorječivosti i nerealnosti, već onu koja je u nekoj situaciji bila moguća, jer je imala nevjerojatnu sposobnost da u svakom zlu nađe neko dobro, „svjetlo na kraju tunela”, nadu i rješenje, utjehu i optimizam. Sve su to odlike istinske liječnice, što su njezini pacijenti, suradnici i učenici znali prepoznati, zbog čega je godinama u izborima najboljih liječnika u državi figurirala na viskom mjestu među ginekolozima.

Kasnije smo se sastajali na stručnim sastancima u zemlji i inozemstvu. S velikim zanimanjem je slušala i analizirala sva izlaganja i često postavljala pitanja i diskutirala, dijeleći vlastita iskustva i znanja vrlo nesebično i altruistično.

Radila je u „katedrali hrvatske ginekologije i porodništva“ u Klinici za ženske bolesti u Petrovoj u Zagrebu od 1969. do 1996., a do svega što je postigla dolazila je uz velike prepreke, teškim i predanim radom, koji je kod prijatelja i kod neprijatelja izazivao poštovanje. Zbog nekog razloga doktorsku disertaciju obranila je u Beogradu (kao i nekoliko drugih kolega ginekologa iz Zagreba u to vrijeme), a ne u njezinom rodnom Zagrebu. Godine 1986. izabrana je u znanstveno-nastavno zvanje redovitog profesora Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, a zahvaljujući svome znanstvenom radu uz objavljenih preko 250 stručnih i znanstvenih radova i s preko 1000 citata, bila je i redoviti član Akademije medicinskih znanosti.

Fetalnom medicinom i ultrazvukom bavila se od 1973. godine, bila je zamjenica voditelja poslijediplomskog studija „Ultrazvuk u kliničkoj medicini“ Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu na hrvatskom i engleskom jeziku, a pod pokroviteljstvom Svjetske zdravstvene organizacije, koji je osnovao i vodio začetnik ultrazvučne dijagnostike u ginekologiji i porodništvu u nas prof. dr. sc. Asim Kurjak. Na Klinici za ginekologiju i porodništvo pri Kliničkoj bolnici „Sveti Duh“ u Zagrebu koju je vodio prof. Kurjak, Višnja je bila voditelj Zavoda za perinatalnu medicinu. Od 1997. godine osnovala je i vodila uglednu privatnu Polikliniku „Vili“ u Zagrebu gdje je predano i teško, ali s velikom ljubavlju, radila do samoga kraja. Pacijenti su ju poštovali i voljeli, jer su osjećali iskrenost u njezinim osjećajima i velikoj empatiji koju je za njih imala. Interesi pacijenata uvijek su joj bili na prvome mjestu, te je spremno otvarala vrata svoje Poliklinike nevladinim udrugama gdje su se vrlo često kovali planovi za humanizaciju bolničke perinatalne skrbi u državi, u čemu sam i sam sudjelovao.

Višnja je bila vrcava i vedre naravi, otvorena u komunikaciji. Voljela je svoju obitelj iznad svega, a jednom je u intervjuu je na pitanje: „Što je za vas uspjeh u životu?” odgovorila: „Sreća u obitelji. To je puno veći uspjeh nego profesionalni.“

Kada sam saznao da je Višnja bolesna, o čemu je nerado govorila ne zbog straha od smrti već zbog straha da više neće moći raditi, razgovarao sam s njom, a ona je govorila šapatom da njezin Mirko koji je u to vrijeme bio jako bolestan, ne sazna za njezinu bolest. To je bila Višnja: u svojoj velikoj nesreći imala je kao i uvijek u životu osjećaj za drugog i njegovu dobrobit. Mirko je otišao, Višnja je otišla...no iako ih kao par nisam poznao, nedostajat će mi oboje kao primjer skladnog braka, uzajamnog poštovanja i razumijevanja i stavljanja obitelji na prvo mjesto.

Nedostaje mi već sada Višnja i njezina vedrina, neposrednost i razgovor uz čašicu dobrog vina koji smo vodili kada smo zajedno bili na kongresima i drugim stručnim sastancima. Ta su vremena samo dio lijepog sjećanja na našu Višnju koja je bila i ostat će dobri duh hrvatske perinatologije.

„Otisci što ih ostavljaju čovjek na čovjeku vječni su.“ (nepoznati autor).

Počivala u miru!

dr. Milan Stanojević

34. PERINATALNI DANI “ANTE DRAŽANČIĆ”

održat će se

u travnju 2021. godine u Zagrebu,

u organizaciji Klinike za ginekologiju i porodništvo, KB “Sv. Duh”,
na čelu s prof. dr. sc. Berislavom Miškovićem

Teme:

1. Prof. dr. sc. Josip Đelmiš: INDUKCIJA POROĐAJA
2. Prof. dr. sc. Berislav Mišković: FETALNE ANEMIJE (imunološke i neimunološke)
3. Prof. dr. sc. Boris Filipović-Grčić: REANIMACIJA I OPSKRBA NOVOROĐENČETA

Preporuke:

- Prof. dr. sc. Ratko Matijević: Transport in utero, kada, gdje i kako
- Prof. dr. Milan Stanojević: Projekt “Bolnica prijatelj majke” nastavak iz Osijeka, te prezentacija Nacionalne banke mlijeka (doc. dr. sc. Anita Pavičić Bošnjak)

Za sada poznata pozvana predavanja:

- Prof. dr. sc. Dubravko Habek: Kirurško zbrinjavanje intrapartalnih hemoragija
Prof. dr. sc. Boris Filipović-Grčić: Prokalcitonin u neonatologiji

U sklopu kongresa će se održati i Savjetovanje o perinatalnom mortalitetu, te primaljska sekcija.

OBAVIJEST

Pozivam kolege da svoje radove pošaljete na e-poštu: josip.djelmis@zg.t-com.hr.

Podaci za uplatu godišnje pretplate za časopis Gynaecologia et Perinatologia:

Visina godišnje pretplate je 100 kuna.

Časopis Gynaecologia et Perinatologia

IBAN: HR7423600001101214818, poziv na broj 268-90

Svrha: Pretplata Gynaecol Perinatol

Adresa: Šubićeva ulica br. 9, 10000 Zagreb, HR

Kontakt: josip.djelmis@zg.t-com.hr

Prilikom godišnje pretplate za časopis poslati kontakt adresu: e-poštu.

TRESIBA® jednom dnevno DJELOVANJE DULJE OD 42 SATA^{3,4}

**SADA
ODOBRENO**
I KOD ADOLESCENATA
I DJECE U DOBI
OD GODINU DANA^{3,5}

SNIZITE HbA_{1c} KONTROLIRANO

- Uspješno sniženje HbA_{1c}^{1,2}
- Manji rizik od noćnih hipoglikemija u odnosu na glargin inzulin^{1,2,††}
- Fleksibilno vrijeme doziranja u bilo koje doba dana, kada je potrebno^{3*} ...jednom dnevno.

Naziv lijeka: Tresiba® 100 jedinica/ml (dopuna za injekciju u napunjenoj brizgalici).
Međunarodni naziv djelatne tvari: degludek inzulin. **Odobrene indikacije:** Liječenje šećerne bolesti u odraslim, adolescentima i djeci u dobi od 1 godine. **Kontraindikacije:** Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari. **Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi:** Izostavljanje obroka ili neplanirana naporna tjelesna aktivnost mogu dovesti do hipoglikemije. Hipoglikemija može nastupiti ako je doza inzulina prevelika u odnosu na potrebu za inzulinom. Doze inzulina u djece potrebno je oprezno uskladičiti (osobito u sklopu bazal-bolus inzulinske terapije) s unosom hrane i tjelesnom aktivnošću kako bi se umanjio rizik od hipoglikemije. U bolesnika u kojima je znatno poboljšana regulacija glikemije (primjerice, intenziviranjem inzulinskog liječenja), može doći do promjene uobičajenih upozoravajućih simptoma hipoglikemije te ih o tome treba primjereno savjetovati. U osoba koje dugo boluju od šećerne bolesti uobičajeni upozoravajući simptomi mogu nestati. Istodobno bolesti, posredice infekcije i stanja praćena vrućicom, obično povećavaju bolesnikovu potrebu za inzulinom. Istodobno bolesti bubrega, jetre, nadbubrežne žlijezde, hipofize ili štitnjače mogu zahtijevati promjenu doze inzulina. Kao i kod drugih bazalnih inzulinskih pripravaka, produljeno djelovanje lijeka Tresiba® može odgoditi oporavak od hipoglikemije. U teškoj hipoglikemiji preporučuje se primjena brzodjelujućeg inzulina. Neodgovarajuće doziranje i/ili prekid liječenja u bolesnika kojima je potreban inzulin može dovesti do hipoglikemije, a potencijalno i do dijabetičke ketoacidoze. Nadalje, istodobno bolesti, posredice infekcije, mogu dovesti do hipoglikemije te time prouzročiti povećanu potrebu za inzulinom. Obično se prvi simptomi hipoglikemije javljaju postupno tijekom nekoliko sati ili dana. Oni uključuju žed, učestalo mokrenje, mučninu, povraćanje, omamljenost, crvenu suhu kožu, suha usta, gubitak teka kao i acetonski dah. U šećernoj bolesti tipa 1 meliurizna hiperglikemija u konjunktivi vodi u dijabetičku ketoacidozu, koja može biti smrtonosna. Prebacivanje bolesnika na drugi vrstu, naziv ili inzulin drugog proizvođača mora se provesti pod medicinskim nadzorom i može dovesti do potrebe za promjenom doze. Zabilježeni su slučajevi zatajavanja srca kod primjene piglitazona u kombinaciji s inzulinom, osobito u bolesnika koji su imali rizikne faktore za razvoj zatajavanja srca. Ovo treba imati na umu ako se razmatra liječenje kombinacijom piglitazona i lijeka Tresiba®. U slučaju primjene ove kombinacije, u bolesnika treba pratiti znakove i simptome zatajavanja srca, porasta tjelesne težine i edema. Liječenje piglitazonom treba prekinuti ako dođe do bilo kakvog pogoršanja srčanih simptoma. Intenziviranje inzulinske terapije s naglim poboljšanjem regulacije glikemije može biti povezano s privremenim pogoršanjem dijabetičke retinopatije, dok dugoročno poboljšanje regulacije glikemije smanjuje rizik napredovanja dijabetičke retinopatije. Bolesnicima se mora objasniti da prije svakog iniciranja uvijek provjere naljepnicu na inzulinu radi izbjegavanja slučajne zamjene dviju različitih jačina lijeka Tresiba®, kao i drugih inzulinskih pripravaka. Bolesnici moraju vizualno provjeriti odabrane jedinice na brojčanicu doze na brizgalici. Stoga je uvjet za samostalno iniciranje da bolesnik može procijeniti prikazano na brojčanicu doze na brizgalici. Bolesnicima koji su slijepi ili slabovidni mora se objasniti da uvijek zatraže pomoć druge osobe koja ima dobar vid i koji je naučio koristiti inzulinsku pomagalu. Priprema inzulina može uzrokovati pojavu inzulinskih protutela. U rijetkim slučajevima, prisutnost takvih inzulinskih protutela može zahtijevati promjenu doze inzulina kako bi se izbjegla sklonost hiperglikemiji ili hipoglikemiji. **Trodoznačenje i dojenje:** Nema kliničkog ispitivanja lijeka Tresiba® u trudnoći. Ispitivanja reprodukcije na životinjama nisu pokazala nikakvu riziku između degludek inzulina i ljudnog inzulina s obzirom na embriotoksičnost i teratogenost. Općenito se tijekom cijele trudnoće kao i pri planiranju trudnoće preporučuje pojačano praćenje regulacije glikemije te nadzor trudnoća sa šećernom bolešću. Potreba za inzulinom obično se smanjuje tijekom prvog tromjesečja te naknadno povećavaju u drugom i trećem tromjesečju trudnoće. Nakon poroda, potreba za inzulinom se obično brzo vraća na vrijednosti prije trudnoće. Nema kliničkog ispitivanja s primjenom lijeka Tresiba® tijekom dojenja. U štakora se degludek inzulin izlučivao u mlijeko;

koncentracija u mlijeku bila je niža od one u plazmi. Nije poznato izlučuje li se degludek inzulin u majčino mlijeko u ljudi. Ne očekuju se interakcije između inzulina i dojene novorođenčadi/dojenčadi. **Nuspojave:** Kod primjene inzulinskih pripravaka, mogu se javiti alergijske reakcije. Trenutne alergijske reakcije na sam inzulin ili pomoćne tvari mogu biti opasne po život. Kod primjene lijeka Tresiba®, preosjetljivost (koja se očituje oticanjem jezika i usana, produljivom, mučninom, umorom i svrbežom) i urtikarija rijetko su prijavljene. Hipoglikemija može nastupiti ako je doza inzulina prevelika u odnosu na potrebu za inzulinom. Teška hipoglikemija može dovesti do duboka svijesti i/ili konvulzija te može izazvati privremeno ili trajno oštećenje funkcije mozga, pa čak i smrt. Simptomi hipoglikemije obično se javljaju naglo, a mogu uključivati hladan znoj, hladnu blijedu kožu, umor, nervozu ili tremor, anksioznost, neuobičajen umor ili slabost, konfuznost, poteškoće s koncentracijom, omamljenost, izrazitu glad, promjene vida, glavobolju, mučninu i najočiglednije. Na mjestu iniciranja može doći do lipodistrofije (uključujući lipohipertrofiju i lipodistrofiju). Neprestano mijenjanje mjesta iniciranja unutar regije u koju se injicira, može pomoći umanjiti rizik od razvoja takvih reakcija. Reakcije na mjestu iniciranja (uključujući hematom na mjestu iniciranja, bol, krvarenje, eritem, čir, oštećenje, promjenu boje, svrbež, toplinu i oteklinu na mjestu iniciranja) javile su se u bolesnika liječenih lijekom Tresiba®. Te reakcije su obično blage i prolazne te normalno nestaju tijekom daljnjeg liječenja. Tresiba® je primijenjena u djece i adolescenta u dobi od 18 godina radi ispitivanja farmakokinetičkim svojstvima. Sigurnost i djelotvornost dokazane su u dugotrajnom ispitivanju u djece u dobi od 1 do manje od 18 godina. Učestalost, vrsta i težina nuspojava u pedijatrijskoj populaciji ne upućuju na razlike u odnosu na iskusnost u općoj populaciji oboljelih od šećerne bolesti. Na temelju rezultata kliničkih ispitivanja, učestalost, vrsta i težina nuspojava zabilježenih u starijih bolesnika i bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre ne upućuju na razlike u odnosu na šire iskustvo u općoj populaciji. **Doziranje:** Tresiba® je bazalni inzulin za suptutano primjenu jednom dnevno, u bilo koje doba dana, po mogućnosti u isto vrijeme svakoga dana. Jakost inzulinskih analoga, uključujući degludek inzulin, tražava se u jedinicama (U). Jedna (1) jedinica (U) degludek inzulina odgovara 1 internacionalnoj jedinici (IU) ljudnog inzulina. 1 jedinica glargin inzulina ili 1 jedinica detemir inzulina, u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, Tresiba® se može primjenjivati u monoterapiji ili u bilo kojoj kombinaciji s oralnim antidijabetecima, agonistima GLP-1 receptora i s bolus inzulinom. Kod šećerne bolesti tipa 1, Tresiba® se mora kombinirati kratkodjelujućim/brzodjelujućim inzulinom radi pokrivanja potreba za inzulinom u vrijeme obroka. Tresiba® se treba dozirati sukladno individualnim potrebama bolesnika. Preporučuje se optimizirati regulaciju glikemije prilagodbom doze na osnovi razine glukoze u plazmi natašte. Kao i kod svih inzulinskih pripravaka, prilagodba doze može biti potrebna ako bolesnik pojača tjelesnu aktivnost, promijeni uobičajenu prehranu ili tijekom istodobne bolesti. Kod primjene lijeka Tresiba® 100 jedinica/ml, može se primijeniti doza od 1-80 jedinica po injekciji, u stupnjevanju od 1 jedinice. U slučajevima kada primjena u isto doba dana nije moguća, Tresiba® omogućuje fleksibilnost vremena primjene inzulina. Između dviju injekcija uvijek treba proteći najmanje 8 sati. Bolesnicima koji zabavljaju jednu dozu, preporučuje se da je primjene čim to primijete te da se nakon toga vrate uobičajenom rasporedu doziranja jednom dnevno. Bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2: Preporučena početna dnevna doza je 10 jedinica nakon čega slijedi individualna prilagodba doze. Bolesnici sa šećernom bolešću tipa 1: Tresiba® se primjenjuje jednom dnevno s inzulinom uz obroke i zahtijeva naknadno individualno prilagodbu doze. Tijekom prijelaza i u jedinicama nakon toga preporučuje se pomoć prati razine glukoze. Može da će biti potrebno prilagoditi i vrijeme primjene brzodjelujućih ili kratkodjelujućih inzulinskih pripravaka ili drugih antidijabetika koji se koriste istovremeno. Za bolesnike sa šećernom bolešću tipa 2 koji se liječe bazalnim inzulinom, kombinacijom bazalnog i bolus inzulina, predmješanim inzulinom ili inzulinom kojeg bolesnik sam miješa, zamjena bazalnog inzulina lijekom Tresiba® može se obaviti po načelu jedinica za jedinicu na osnovi doze

*Odnosi se samo na odraslu populaciju
†Odnosi se na glargin inzulin 100 jedinica/ml

prethodnog bazalnog inzulina, nakon čega slijedi individualna prilagodba doze. Za većinu bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1, zamjena bazalnog inzulina lijekom Tresiba® može se obaviti po načelu jedinica za jedinicu, na osnovi doze prethodnog bazalnog inzulina, s naknadnom individualnom prilagodbom doze. Za bolesnike sa šećernom bolešću tipa 1 koji prelatu s bazalnim inzulinom koji se primjenjuje dva puta dnevno ili u onih koji imaju HbA_{1c} < 8,0% u vrijeme prijelaza, dozu lijeka Tresiba® potrebno je utvrditi individualno. Potrebno je razmotriti smanjenje doze, nakon čega slijedi individualna prilagodba doze na osnovi glikemijskog odgovora. Kod se Tresiba® dodaje agonistima GLP-1 receptora, preporučena dnevna početna doza je 10 jedinica nakon čega slijedi individualna prilagodba doze. Kod se agonisti GLP-1 receptora dodaju lijeku Tresiba®, preporučuje se smanjiti dozu lijeka Tresiba® za 20% kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije. Nakon toga dozu treba individualno prilagoditi. Tresiba® se može primjenjivati u starijih bolesnika. Treba pojačano pratiti razinu glukoze te individualno prilagoditi dozu inzulina. Tresiba® se može primjenjivati u bolesnika s oštećenjem bubrega i jetre. Treba pojačano pratiti razinu glukoze te individualno prilagoditi dozu inzulina. Tresiba® se može koristiti u adolescentima i djeci u dobi od 1 godine. Kod se bazalni inzulin mijenja u lijek Tresiba®, potrebno je razmotriti individualno smanjenje doze bazalnog i bolus inzulina, kako bi se umanjio rizik od hipoglikemije. **Način primjene:** Tresiba® je namijenjena samo za suptutano primjenu. Tresiba® se ne smije primjenjivati intravenski jer to može dovesti do teške hipoglikemije. Tresiba® se ne smije koristiti u inzulinskim infuzijskim pumpama. Tresiba® se primjenjuje suptutano injekcijom u bedro, nadlakticu ili trbušnu stijenku. Mjesta iniciranja unutar iste regije treba stalno mijenjati kako bi se umanjio rizik od lipodistrofije. Tresiba® dolazi u obliku napunjene brizgalice (FlexTouch®) namijenjene uporabi s iglama za injekciju NovoFine® ili NovoTwist®. Napunjena brizgalica od 100 jedinica/ml isporučuje 1-80 jedinica u stupnjevanju od 1 jedinice. **Nositelj odobrenja:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Båstrup, Danska. **Broj odobrenja:** EU/1/12/007/004. **Način izdavanja:** na recept. **Datum revizije sažetka:** srpanj 2015.

Prije propisivanja lijeka Tresiba® obavezno proučite posljednji odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka te poslijednju odobrenu Uputu o lijeku. FlexTouch®, NovoFine®, NovoTwist® i Tresiba® su zaštitna imena u vlasništvu Novo Nordisk A/S, Danska.

Datum prijema: 16.09.2015.

REFERENCije: 1. Rodbard HW, et al. on behalf of the BEGIN Once Long Trial Investigators. Comparison of insulin degludek with insulin glargine in insulin-naïve subjects with Type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial. *DIABETIC Medicine* 2013;30(11):1288-304. 2. Bode BW, et al. on behalf of the BEGIN Basal-Bolus Type 1 Trial Investigators. Insulin degludek improves glycemic control with lower nocturnal hypoglycemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin apart in Type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. *DIABETIC Medicine* 2013;30(11):1292-297. 3. Tresiba® Sažetak opisa svojstava lijeka 4. Jonassen I, et al. Design of the novel protection mechanism of insulin degludek, an ultra-long acting basal insulin. *Pharmaceutical Research* 2012;29(8):2104-2114. 5. Thallings N, et al. Insulin degludek in combination with bolus insulin apart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2015. doi: 10.1111/pedi.12263.

HR/TB/0615/0151(1)

▼ Ovak je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Upute za prijavljivanje dostupne su na www.halmed.hr

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE



**mijenjamo
dijabetes**

U Novo Nordisku mijenjamo dijabetes. U pristupu razvoju lijekova, u predanosti da poslujemo s dobiti i etično te u potrazi za lijekom.

TRESIBA®
degludek inzulin (tehnologija rDNK) injekcija



Early and reliable sepsis diagnosis within the first 72 hours of life

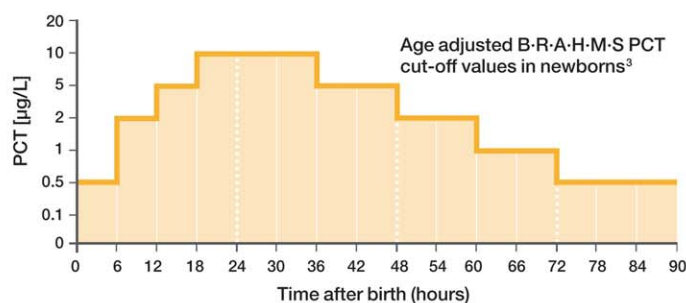


Age-specific B·R·A·H·M·S PCT reference values for neonatal infants

Decision making guided by Thermo Scientific™ B·R·A·H·M·S PCT™ is proven to safely reduce antibiotic exposure in neonates with suspected early-onset sepsis.¹

PCT (procalcitonin) values of the newborn physiologically increase directly after birth and stay elevated during the first three days of life.² However, also during these first three days of life, the PCT values of newborns suffering from early-onset sepsis are significantly higher than those of non-infected newborns.³

Therefore, differing, age-specific reference values apply when using B·R·A·H·M·S PCT for neonates within their first 48-72 hours of life.³



Find out more at thermoscientific.com/procalcitonin

References: 1. Stocker M. et al., Lancet 2017; 390 (10097): 871-881. 2. Meisner M. Procalcitonin – Biochemistry and Clinical Diagnosis. Bremen 2010. 3. Stocker M. et al., Neonatology 2010; 97: 165-174

Not all products are CE marked or have 510(k) clearance for sale in the U.S. Availability of products in each country depends on local regulatory marketing authorization status.

© 2021 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved. B·R·A·H·M·S PCT and all other trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries unless otherwise specified. Copyrights in and to the image "Newborn baby in incubator" are owned by a third party and licensed for limited use only to Thermo Fisher Scientific by Getty Images, Inc. Patents: www.brahms.de/patents