

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Elena D. Đaković

**Analiza psiholoških faktora rizika u  
trudnoćama sa pretećim prevremenim  
porođajem**

doktorska disertacija

Beograd, 2016.

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Elena D. Djakovic

**Analysis of psychological risk factors in  
imminent preterm delivery**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2016.

Mentor: Prof. dr Snežana Rakić, redovni profesor ginekologije i akušerstva,  
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu,

Komentor: Prof. dr Miroslava Jašović-Gašić, profesor  
psihijatrije u penziji.

Članovi komisije:

Prof. dr Nebojša Radunović, redovni profesor ginekologije i  
akušerstva, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu,

Prof. dr Mladenko Vasiljević, redovni profesor ginekologije i  
akušerstva, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu,

Prof. dr Spomenka Mujović, profesor histologije i embriologije u  
penziji.

Najmilijima, osloncu mog postojanja.

Učiteljima, za nesebično prenošenje znanja i iskustva.

Saradnicima, za pruženo prijateljstvo i podršku.

Hvala vam svima!

## Spisak skraćenica korišćenih u tekstu

ACOG - American College of obstetricians and gynecologists  
CSA - Child Sexual Abuse  
CNS - Centralni nervni sistem  
CRH - Corticotrophin releasing hormone  
CRP - Reaktivni protein C  
CTG - Kardiotokografski zapis  
DASS - Depression Anxiety and Stress Scale  
DHEAS - Dehydroepiandrosterone - sulphate  
DNK - Dezoksi-ribonukleinska kiselina  
DSM IV - American Psychiatry Association Diagnostic Classification  
E2 - Estradiol  
E3 - Estriol  
EPDS - Edinburgh Postnatal Depression Scale  
GABA - Gama amino buthirc acid  
LDL - Low density lipoproteins  
P - Progesteron  
PMS - Premenstrualni sindrom  
PTSD - Posttraumatic Stress Disorder  
SZO - Svetska zdravstvena organizacija

# Analiza psiholoških faktora rizika u trudnoćama sa pretećim prevremenim porođajem

## Rezime

### Uvod

U 1/3 slučajeva se ne može utvrditi uzrok prevremenog porođaja i treba obratiti pažnju na još jedan činilac- psihičko stanje trudnice kao individue. Primena progesterona u terapiji prevremenog porođaja ponovo se uvodi u praksu nakon 2000. godine. Metaboliti prirodnog progesterona u centralnom nervnom sistemu imaju anksiolitičko, antiagresivno, sedativno i antiepileptičko dejstvo.

Opšti cilj rada: utvrđivanje uticaja depresije, anksioznosti i stresa nakon 28. nedelje gestacije na skraćenje trudnoće i nastanak spontanog prevremenog porođaja.

Posebni ciljevi: utvrđivanje uticaja socioekonomskog statusa na psihološki status trudnice u trećem trimestru trudnoće, povezanosti visokih skorova depresije, anksioznosti i stresa na prijemu, kvantitativne povezanosti visokih skorova depresije, anksioznosti i stresa na prijemu i idiopatskog prevremenog porođaja, povezanosti sistemske terapije progesteronom i promena skorova na EPDS i DASS skalama pre prevremenog porođaja.

### Metod istraživanja

Prospektivnom studijom obuhvaćena je 41 trudnica hospitalizovana zbog pretećeg prevremenog porođaja u Ginekološko-akušerskoj klinici „Narodni front” u Beogradu. Nakon informisanog pristanka, pacijentkinje su popunile tri upitnika: intervju o sociodemografskim podacima i dva psihološka testa - Skalu depresije, anksioznosti i stresa (DASS) i Edinburšku skalu postnatalne depresije (EPDS). Uvedena je intravenska tokolitička terapija, nakon koje je nastavljena sistemska terapija progesteronom. Petog dana od uvođenja progesterona ponovljeni su psihološki testovi sa prijema (EPDS i DASS).

Ishodi: da li je porođaj bio u terminu ili ranije, način porođaja – prirodni ili carskim rezom, stanje novorođenčeta - telesna masa i potreba za prijemom u neonatalnu intenzivnu negu.

Kontrolnu grupu činilo je 40 trudnica takođe u trećem trimestru kod kojih je anamnezom, kliničkim pregledom i laboratorijskim analizama isključena dijagnoza pretećeg prevremenog porođaja . Ispitanice u kontrolnoj grupi su popunile sociodemografski, DASS i EPDS upitnik.

Rezultati: Starije životno doba, veći indeks telesna mase pre trudnoće i niži stepen obrazovanja bili su značajni sociodemografski prediktori anksioznosti i depresije na prijemu u eksperimentalnoj grupi. Povišene vrednosti skorova depresije, anksioznosti, stresa i EPDS bile su značajni prediktori porođaja u ranijoj nedelji trudnoće. Trudnice sa povećanim skorom anksioznosti rodile su decu manje telesne mase. Potreba za prijemom bebe u neonatalnu intenzivnu negu bila je češća kada su u trudnoći bili povišeni skorovi depresije i stresa. Terapija progesteronom smanjuje vrednosti skorova DASS i EPDS u pretećem prevremenom porođaju.

Zaključak: Sistemska terapija progesteronom značajno smanjuje vrednosti skorova anksioznosti, stresa i depresije, te se tako na posredan način produžava trudnoća u pretećem prevremenom porođaju.

Ključne reči: Preteći prevremeni porođaj, Prevremene kontrakcije, Depresija, Anksioznost, Stres, Edinburška skala postnatalne depresije, EPDS, Skala depresije, anksioznosti i stresa, DASS.

Naučna oblast: Ginekologija i akušerstvo

Uža naučna oblast: Perinatologija.

# **Analysis of psychological risk factors in imminent preterm delivery**

## **Abstract**

### **Background**

Etiology in one third of all preterm deliveries remains unknown; hence psychological status of the pregnant woman as an individual is included as another risk factor. Progesterone therapy of preterm delivery has been reintroduced by the American college of obstetricians and gynecologists (ACOG, 2002). Metabolites of natural progesterone, acting as neurosteroids, in central nervous system may have anxiolytic, anti-aggressive, sedative and anti-epileptic effects.

Aims of the study: to determine the influence of depression, anxiety and stress after 28<sup>th</sup> week of gestation on pregnancy outcome in imminent preterm delivery; whether the socioeconomic factors influence women depression, anxiety and stress during third trimester of pregnancy; can progesterone therapy of imminent preterm delivery lower the scores in the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) and Depression, Anxiety and Stress Scale (DASS).

### **Methods**

Sample consisted of forty-one pregnant women with the diagnosis of imminent preterm delivery hospitalized in Gynecology and obstetric clinic “Narodni front” in Belgrade. After giving the informed consent, patients filled three questionnaires: the interview about socioeconomic conditions, the DASS and EPDS.

Forty pregnant women of the control group were in their third trimester and had none of the signs of imminent preterm delivery. They also completed the three questionnaires. After having received the intravenous tocolysis, the sample group began taking natural progesterone orally and/or as intramuscular injections. Five days afterwards they completed the EPDS and DASS questionnaires again.



Special attention was given to: the gestational week at delivery (was it premature?), mode of delivery – vaginal or by caesarean section and the condition of the newborn (body weight and the need for admission to neonatal intensive care unit).

Results: Older age, higher body mass index before pregnancy, as well as lower educational level were strong socioeconomic predictors of anxiety and depression in imminent preterm delivery. Higher scores on DASS and EPDS questionnaires predicted a delivery in earlier gestational weeks. Babies with lower body weight were delivered by mothers with high anxiety scores during pregnancy. Pregnant women with high depression and stress scores more often delivered babies who needed the admittance to intensive care unit. Progesterone therapy in imminent preterm delivery significantly lowered the scores of DASS and EPDS.

Conclusion: Progesterone therapy in imminent preterm delivery lowers the scores of depression, anxiety and stress. By controlling such important risk factors, progesterone can postpone the delivery itself.

**Key words:** imminent preterm delivery, preterm labor, depression, anxiety, stress, Edinburgh Postnatal Depression Scale, EPDS, Depression, Anxiety and Stress Scale, DASS.

Scientific field: Gynecology and obstetrics

Narrow scientific field: Perinatology

# SADRŽAJ

1.	UVOD	1
1.1	Fizologija porođaja	1
1.2	Epidemiologija prevremenog porođaja	5
1.3	Etiologija, prevencija i tretman prevremenog porođaja	6
1.4	Mesta produkcije i mehanizmi delovanja progesterona i njegovih metabolita	8
1.4.1.	Žuto telo i nidacija embriona	8
1.4.2.	Placentacija	9
1.4.3.	Neurosteroidi	11
1.4.4.	Uloge progesterona	11
1.4.5.	Klasični mehanizam delovanja	11
1.4.6.	Neklasični mehanizam delovanja	12
1.5	Povezanost psihijatrije i obstetricije u perinatalnom periodu	12
1.5.1.	Stres	13
1.5.2.	Anksioznost	14
1.5.3.	Depresija	14
1.6	Hipoteze rada	15
2.	CILJEVI RADA	15
3.	METOD RADA	16
3.1	Eksperimentalna i kontrolna grupa	16
3.2	Postupak istraživanja	17
3.2.1.	Anamneza	17
3.2.2.	Opšti pregled	17
3.2.3.	Akušerski pregled	17
3.2.4.	Ultrazvučni i Color Doppler pregled	17
3.2.5.	Laboratorijske analize	18
3.2.6.	Semistrukturisani intervju	18
3.2.7.	Testovi samoprocene	18

3.3	Terapija	18
3.3.1.	Praćenje stanja trudnice i ploda	18
3.3.2.	Intravenska tokoliza	18
3.3.3.	Uvođenje terapije progesteronom	19
3.3.4.	Ponavljanje testova samoprocene	19
3.3.5.	Posmatranje ishoda trudnoće	19
3.4	Instrumenti psihološke procene	19
3.4.1.	Skala depresije, anksioznosti i stresa	19
3.4.2.	Edinburška skala postnatalne depresije (EPDS)	20
3.5	Statistička obrada podataka	20
4.	REZULTATI	22
4.1	Sociodemografski podaci	22
4.2.	Psihološki faktori rizika	27
4.3.	Lična anamneza i perinatalni faktori rizika	29
4.4.	Telesna masa ploda na rođenju	31
4.5.	Vrednosti skorova psiholoških upitnika i način završavanja porođaja	33
4.6.	Potreba za prijemom novorođenčeta u jedinicu intenzivne nege (JIN)	34
4.7.	Vrednosti skorova psiholoških upitnika i termin porođaja	35
4.8.	Testovi korelacije	36
5.	DISKUSIJA	40
6.	ZAKLJUČCI	47
7.	LITERATURA	48

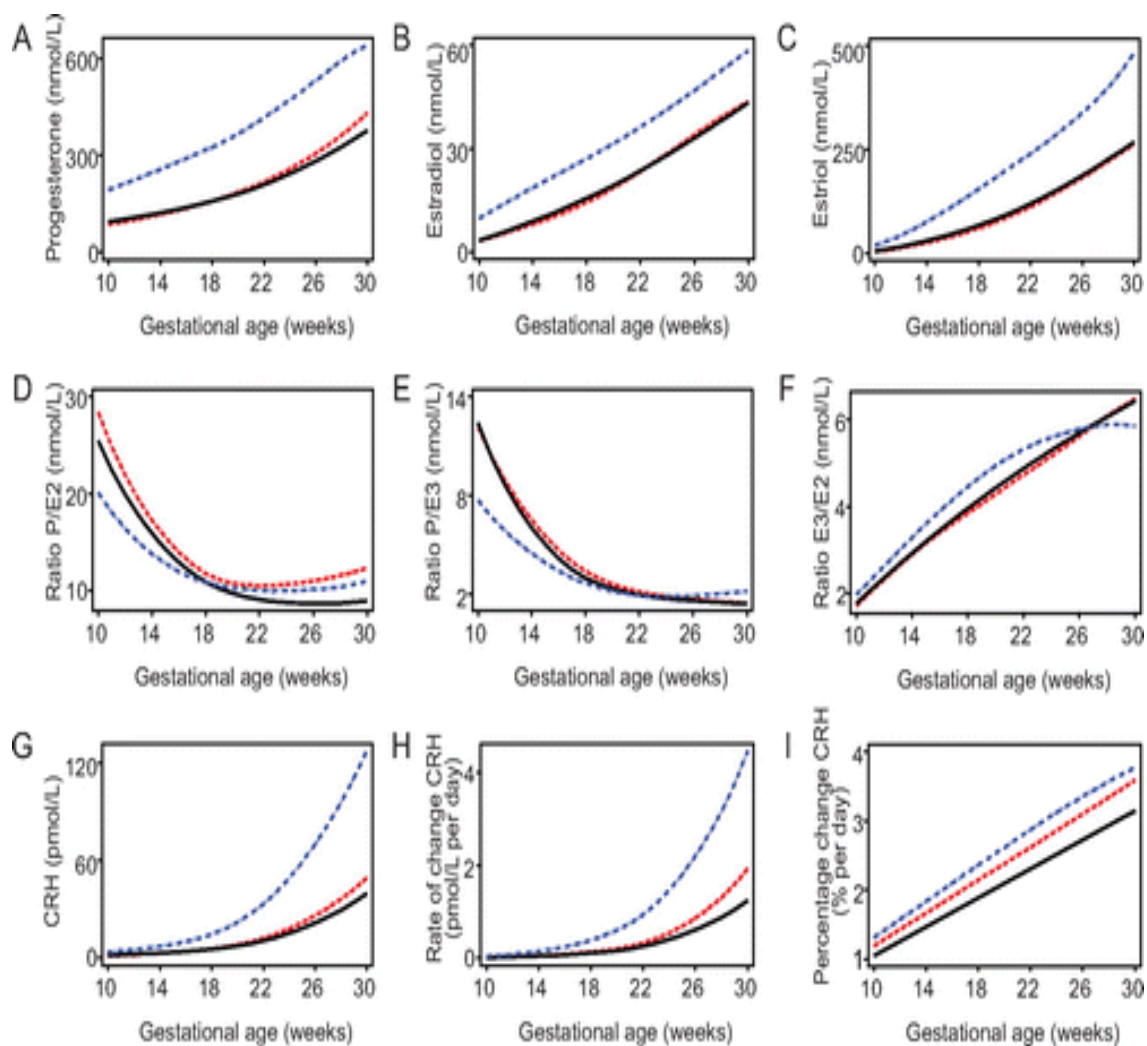
## ***1. Uvod***

### **1.1. Fiziologija porođaja**

Porođaj je završetak trudnoće starije od 20 nedelja istiskivanjem iz materice produkata začeća-jednog ili više plodova sa pripadajućom posteljicom, ovojcima i pupčanikom. Fiziološki, spontani, ili porođaj na vreme (*partus temporarius*) započinje između 37. i 42. nedelje gestacije (računato od prvog dana poslednjeg menstrualnog ciklusa). Protiče kroz četiri porođajna doba: skraćenje i širenje grlića (*phasis dilatationis*), spuštanje i rađanje ploda, (*phasis expulsionis*), istiskivanje posteljice (*phasis placentalis*) i zaustavljanje krvarenja (*phasis haemostasis*) iz materice i mekih delova porođajnog puta. Spontani porođaj odvija se vaginalnim putem, kroz koštani i meki deo karlice porodilje. Abdominalnim putem, carskim rezom, trudnoća se mora završiti kada postoji neposredna ugroženost majke, ploda ili oboje, a nema uslova za bezbedan vaginalni porođaj. Osim porođajnog puta, sam tok porođaja zavisi i od porođajnih snaga i porođajnog objekta. Porođajne snage su trudovi i naponi. Trudovi su pravilne materične kontrakcije tokom prvog porođajnog doba koje dovode do skraćnja i širenja grlića. Napone čine: stezanje mišića prednjeg trbušnog zida i dijafragme istovremeno sa stezanjem materičnog mišića i istezanjem mišića karličnog dna. To dovodi tokom drugog porođajnog doba do rađanja (*expulsio*) ploda, a tokom trećeg porođajnog doba do rađanja posteljice. Porođajni objekat čine plod (jedan ili više) i njegovi posledci- pupčanik, posteljica i ovojci. Osobine ploda koje utiču na tok porođaja su: veličina (dužina i težina), položaj (*situs*), smeštaj (*positio*), naleganje prednjačecég dela (*praesentatio*) i držanje (*habitus*) ploda (plodova) u odnosu na karlični ulaz majke (1).

Početak spontanog porođaja definišu: pojava više od tri materične kontrakcije tokom deset minuta, posledično skraćenje grlića više od 80% ili širenje (*dilatatio*) grlića veće od 3 cm i spontano prsnuće vodenjaka- ovojaka ispred prednjačućeg dela ploda (2).

Za razliku od drugih sisara (zec, ovca), završetak trudnoće kod čoveka ne zavisi od pada progesterona. Koncentracija progesterona u krvi trudnice nakon 30. nedelje trudnoće dostiže oko 600 nmol/L i zadržava se na toj vrednosti (slika 1A). Presudna su dešavanja na parakrinom nivou- promena odnosa nekoliko hormona poreklom iz posteljice ili ploda i njihov uticaj na ćelije glatkih mišića materice. U trećem trimestru trudnoće povećava se produkcija kortikotropin oslobađajućeg hormona (CRH corticotrophin releasing hormone) u sinciciotrofoblastu posteljice (slika 1G). CRH dospeva u fetalnu cirkulaciju i nadbubrežne žlezde ploda luče dehidroepiandrosteron sulfat (DHEAS), koji je prekursor u sintezi estriola (E3). Povećana sinteza estriola izazvaće značajno smanjenje odnosa progesteron (P): estriol (Slika 1E), kao i desetostruki skok odnosa estriol:estradiol (E2) (slika 1 F) (3). Sve navedeno povećava osetljivost miometrijuma na oksitocin, uspostavlja se regularne kontrakcije i počinje porođaj.



<sup>a</sup>Smith R, Smith JI, Shen X, Engel PJ, Bowman ME, McGrath SA, et al. Patterns of Plasma Corticotropin-Releasing Hormone, Progesterone, Estradiol, and Estriol Change and the Onset of Human Labor. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; DOI:10.1210/jc.2008-2257.

**Slika 1.** Krivulje srednjih vrednosti koncentracija hormona u krvi trudnica za : jedноплодне trudnoće završene u terminu (crna puna linija); preterminske trudnoće (crvena isprekidana linija) i višeploдне trudnoće (plava isprekidana linija). **A.** progesteron; **B.** estradiol; **C.** estriol; **D.** odnos progesteron/estradiol; **E.** odnos progesteron/estriol; **F.** odnos estriol/estradiol; **G.** hormon koji oslobađa kortikotropin (**CRH**)-eksponecijalni porast koncentracije nakon 18. nedelje gestacije; **H.** dnevna promena CRH; **I.** procenat dnevne promene CRH <sup>a</sup>(3).

Dokazano je da materica nema motornu inervaciju niti centre za početak kontrakcija, iako se ranije mislilo da se tzv. pacemaker centri nalaze u regionima materičnih rogova (*cornu uteri*). Da bi stvorile sinhronizovane kontrakcije glatke mišićne ćelije (*miociti*) ponašaju se kao nezavisni oscilatori međusobno upareni poroznim pukotinastim vezama (gap junctions) kojih je sve više kako se bliži termin porođaja. Oscilacije se pospešuju smanjenjem broja kalijumskih kanala što menja membranske potencijale miocita i pospešuje prenos signala na susedne miocite. Osim lokalne promene odnosa posteljinih hormona (CRH, P, E2, E3) na ekscitabilnost miometrijuma presudan uticaj vrši porast koncentracije arahidonske kiseline u plodovoj vodi i sinteza prostaglandina (E2 u plodovim opnama i F2 alfa u decidui) (4). Nakon depolarizacije miocita i ulaska jona kalcijuma u njih, enzimi aktin polimeraza i miozin kinaza omogućavaju interakciju aktina i miozina, što obezbeđuje snagu kontrakcijama. Početak porođaja je posledica: jače povezanosti glatkih ćelija miometrijuma, veće depolarizacije ćelijskih membrana i aktivacije unutarćelijskog mehanizma kontrakcije. Ujednačene kontrakcije ekscitiraju nove regione povećavajući istovremeno tonus materičnog zida i unutarmaterični pritisak. Ovaj fenomen je opisan kao „pesma koja se širi među navijačima na fudbalskoj utakmici” i razlikuje se od drugih mehanizama nevoljnih kontrakcija- npr. ćelije srčanog mišića kontrahuju se poput pesme hora „dirigovanog” električnim impulsima iz Hisovog čvora u pretkomori (5). Osim na vreme, porođaj može nastupiti ranije, između 20. i 37. nedelje gestacije, kada se govori o prevremenom porođaju (*partus praetemporarius*), ali i nakon 42. nedelje gestacije kod prolongirane trudnoće i porođaja posle vremena (*partus posttemporarius*).

## 1.2.Epidemiologija prevremenog porođaja

U prvim decenijama XXI veka i dalje se suočavamo sa enigmom prevremenog porođaja, čija se incidenca ne smanjuje (6). Beleži se i njen blagi porast zbog uvođenja asistiranih reproduktivnih tehnologija i većeg procenta višeplođnih trudnoća. Napredak neonatologije (primena kortikosteroida, egzogenog surfaktanta, mehaničke ventilacije i nutritivne terapije, kao i regionalizacija centara neonatalne intenzivne nege) omogućio je preživljavanje plodova veoma male telesne mase. Pad mortaliteta prevremeno rođenih beba ne ide u korak sa smanjenjem njihovog morbiditeta, jer je procenjeno da i do 50% teških neuroloških sekvela nastaje nakon prevremenog porođaja. U SAD se prevremeno porodi 11.8% trudnica. U 50% slučajeva ovo se dešava u višeplođnim trudnoćama iz programa in vitro fertilizacije, a zbog rastegnutosti uterusnog zida i prevremenih materičnih kontrakcija (eng. preterm labor). Kod 33% je posledica infekcije i prevremenog preterminskog prskanja plodovih ovojaka (PPROM – Preterm premature rupture of membranes eng. autora). U sredinama sa niskim socioekonomskim razvojem i slabom dostupnošću zdravstvenih službi česti su porođaji pre 28. nedelje gestacije (7). Zemlje našeg podneblja (npr. Srbija, Rumunija), u kojima je procenat prevremenih porođaja oko 10 %, definišu prevremeni porođaj kao završetak trudnoće između 28.i 37. nedelje gestacije (računato od prvog dana poslednjeg menstrualnog ciklusa), a plod je telesne mase veće od 1000g (grama) (8).



### 1.3. Etiologija, prevencija i tretman prevremenog porođaja

Preteći prevremeni porođaj je aktivacija procesa porođaja između 20. i 37. nedelje gestacije, pri čemu je telesna masa ploda 500 - 2500g, a zrelost ploda nije dostignuta. Najvažniji činioci su prevremene uterusne kontrakcije (više od 4 u periodu od 20 minuta), skraćenje grlića veće od 80% i dilatacija grlića veća od 2 cm (9). Prethodni prevremeni porođaj i višeplodna trudnoća povećavaju rizik za spontani prevremeni porođaj 6-8 puta, a rasa (crna) i nizak socioekonomski status do 3 puta. Ostali faktori (pothranjenost, životna dob ispod 17 ili preko 40 godina, težak fizički rad, pijelonefritis, bakterijska vaginoza, habitualni pobačaji, pušenje, anemija) mogu udruženim uticajem povećati rizik za prevremeni porođaj.

Sumirajući dosadašnja iskustva u prevenciji i tretmanu prevremenog porođaja članovi Američkog koledža obstetričara i ginekologa (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2002) došli su do sledećih zaključaka:

- ⇒ Stopa prevremenih porođaja u SAD se povećava.
- ⇒ Subklinička infekcija je značajan uzrok prevremenih porođajnih kontrakcija.
- ⇒ Nije ustanovljen univerzalni skrining na bakterijske vaginoze.
- ⇒ Skrining drugih činilaca (u ličnoj i porodičnoj anamnezi) često ne prepoznaje trudnice sa povećanim rizikom.
- ⇒ Određivanje fetalnog fibronektina i ultrazvučno merenje dužine cervikalnog kanala su uspešni u identifikaciji trudnoća sa niskim i visokim rizikom za prevremeni porođaj.
- ⇒ Terapija u trudnoćama sa asimptomatskim skraćenjem cerviksa je kontroverzna.

- ⇒ Postavljanje dijagnoze prevremenog porođaja mora biti na osnovu objektivnih i reproducibilnih kriterijuma da bi se tretman pravilno dozirao.
- ⇒ Tokolitička terapija nije poboljšala neonatalni ishod prevremenih porođaja.
- ⇒ Svi tokolitički agensi mogu dati neželjene efekte i zato se smeju primenjivati pod intenzivnim nadzorom stanja majke i ploda, u bolničkim uslovima.
- ⇒ Nakon uspešnog tretmana pretećeg prevremenog porođaja nije potrebna tokolitička terapija održavanja.
- ⇒ Davanje tokolitika podrazumeva i obavezno davanje kortikosteroidne terapije.
- ⇒ Sedmičnu terapiju kortikosteroidima antenatalno ne treba rutinski primenjivati.

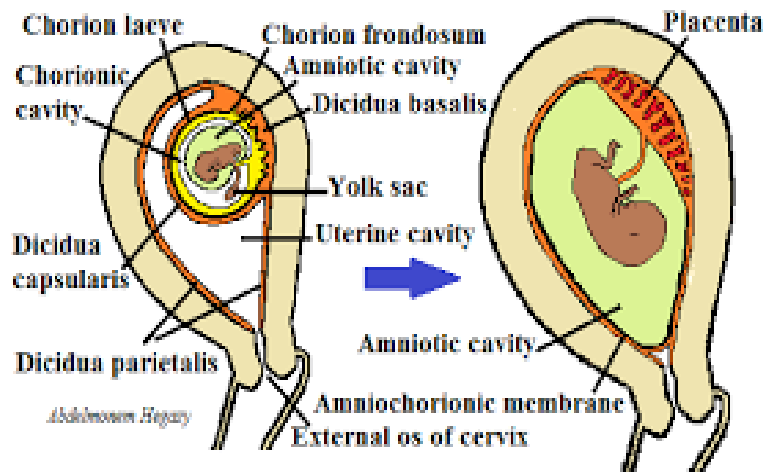
Najvažnije preventivne mere u prevremenom porođaju su davanje kortikosteroida radi maturacije fetalnih pluća i prevencija infekcije fetusa *Streptokokom agalactiae* grupe B. Tokolitička terapija koristi se da bi se zaustavile prevremene kontrakcije, te dobilo na vremenu potrebnom za dejstvo kortikosteroida i „in utero“ transport u terciarnu ustanovu sa razvijenom neonatalnom intenzivnom negom (10).

Skoro deset godina kasnije (2011) studijska grupa Evropske asocijacije za perinatalnu medicinu predlaže biofizičke i biohemijske markere za identifikaciju rizika od spontanog prevremenog porođaja, čak i kod asimptomatskih pacijentkinja (11). U biofizičke markere spada ultrazvučno merenje dužine cerviksa vaginalnom sondom. Dužina cerviksa veća od 30 mm potvrđuje nizak rizik, savetujući praćenje trudnoće u centrima primarne zdravstvene zaštite i izbegavanje agresivnih terapijskih procedura (serklaž, intravenska tokoliza, kortikosteroidna terapija).

Nasuprot tome, dužina cerviksa manja od 25mm ima senzitivnost 76%, specifičnost 96% i pozitivnu prediktivnu vrednost 68% u identifikaciji pretećeg prevremenog porođaja pre 34. nedelje gestacije (12). Monitoring materičnih kontrakcija kao biofizički marker nije doprineo smanjenju stope prevremenih porođaja (13). Biohemijski markeri: određivanje prisustva fetalnog fibronektina i/ili povišene koncentracije citokina u cervikovaginalnoj tečnosti povećavaju pozitivnu prediktivnu vrednost cervikalne ultrasonografije. Negativan test na fetalni fibronektin ima veliku specifičnost, tj. identifikuje pacijentkinje sa niskim rizikom od prevremenog porođaja (14). Primena progesterona, posebno tercijarna profilaksa prevremenog porođaja nakon tokolitičke terapije ponovo se uvodi u praksu nakon 2000. godine (15).

#### **1.4. Mesta produkcije i mehanizmi delovanja progesterona i njegovih metabolita**

**1.4.1.** Progesteron je steroidni hormon koji proizvodi žuto telo jajnika u lutealnoj fazi menstrualnog ciklusa. Količina progesterona između 5 i 20 mg/ml seruma je jedan od dokaza da se dogodila ovulacija. Najvažnija uloga progesterona je decidualizacija - priprema sluznice materice za prijem oplodene jajne ćelije, odnosno održavanje trudnoće u najranijem periodu. Mesto nidacije („uranjanja“) blastociste biva prekriveno deciduom koja se deli na: bazalnu (na kojoj će se kasnije formirati posteljica), kapsularnu (prekriva površinu iznad „uronjenog“ embriona) i parijetalnu deciduu, u koju je transformisan ostali endometrijum unutrašnjeg zida materice. Do kraja trećeg meseca trudnoće, srastanjem kapsularne i parijetalne decidue plod i njegovi omotači (*amnion* i *chorion*) će u potpunosti ispuniti materičnu šupljinu (Slika 2).



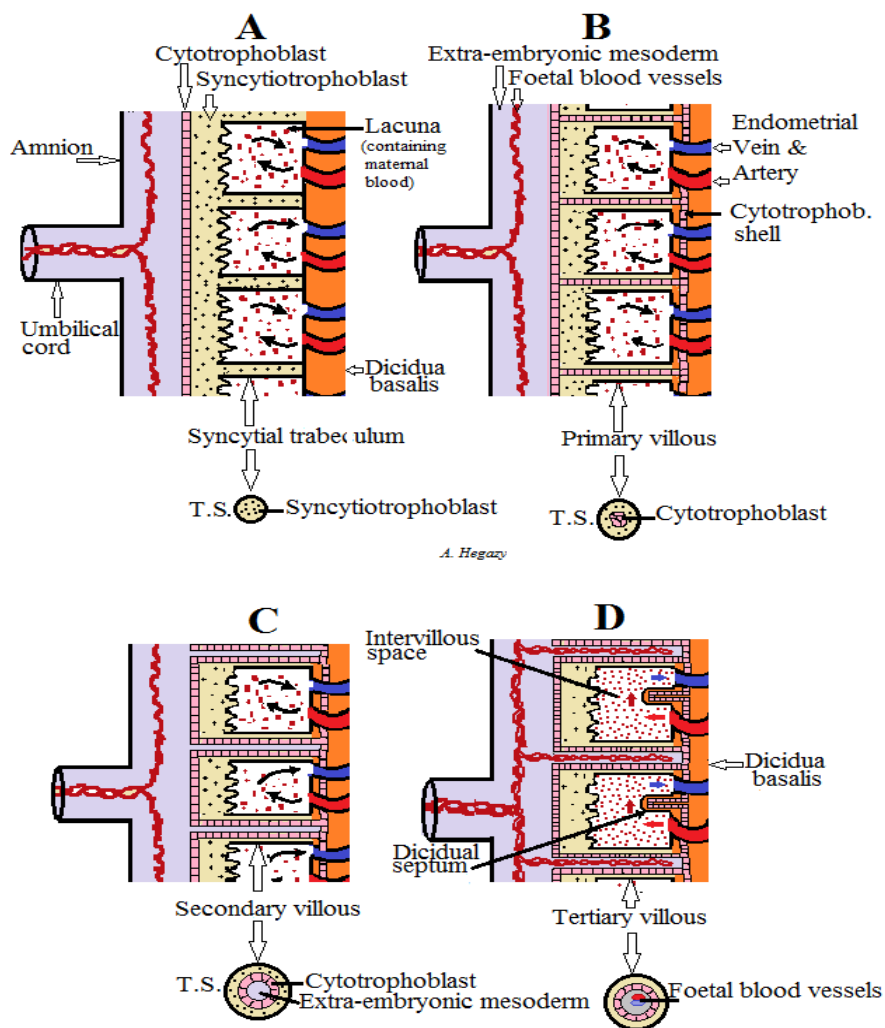
Sagittal section in pregnant uterus showing Fetal membranes' development

<sup>b</sup>Hegazy AMA. Lectures of Human Embryology. Electronic citation.  
<http://faculty.mu.edu.sa/public/uploads/1357371430.8519Lectures>

**Slika 2.** Prikaz razvoja fetalnih membrana na sagitalnom preseku kroz trudnu matericu <sup>b</sup>(16).

**1.4.2.** U ovoj invazivnoj fazi implantacije citotrofoblast prolifериše i spolja od njega nastaje višejedarni sinciotrofoblast, koji preuzima funkciju lučenja progesterona (slika 3A). Smatra se da je sledeći ključni momenat nastavka i kvaliteta začete trudnoće placencijacija-formiranje posteljice. Citotrofoblast je fetalnog porekla i oblaže pregrade (*trabecula*) koje je stvorila bazalna decidua majke, te se tako formiraju kotiledoni posteljice (slika 3B-primarne čupice). Svaki kotiledon se sastoji od čupica (*vilus*) koje su skupljene u lobuluse i razvijaju se do kraja trudnoće. Iako je posteljica dostigla svoju veličinu već krajem 16. nedelje, njena građa će se menjati i prilagođavati potrebama ploda zahvaljujući sposobnosti citotrofoblasta da prolifериše.

Tako se primarne čupice umnožavaju i sazrevavaju, stvarajući sekundarne (intermedijerne) i tercijarne (terminalne) čupice, sa zadržanom sposobnošću intenzivne transplacentarne razmene između majke i ploda (slika 3C i 3D).



©Hegazy AMA. Lectures of Human Embryology. Electronic citation.  
<http://faculty.mu.edu.sa/public/uploads/1357371430.8519Lectures>

**Slika 3.** Razvoj horionskih čupica. Kroz pregrade (*trabeculae*) koje je stvorila bazalna decidua-A, proliferiše citotrofoblast i za njim ekstraembrionalni mezoderm-B, C , od kog će nastati kapilari u terminalnoj čupici-D (16).

Nastanak progesterona u sinciciotrofoblastu uslovljen je veličinom posteljice i količinom holesterola koji potiče iz cirkulacije majke, a dopremaju ga lipoproteini male gustine (LDL-low density lipoproteins). Posteljica je autonomna u stvaranju progesterona i nezavisna je od vitalnosti ploda (17).

**1.4.3.** Krajem osamdesetih godina XX veka francuski naučnici potvrdili su da se steroidogeneza u CNS-u odvija nezavisno od nadbubrega i gonada. Nastaju neurosteroidi: pregnenolon, 20  $\alpha$ -OH-pregnenolon i progesteron. Tokom embrionalnog razvoja oni se stvaraju u ćelijama neuroglije i određenim grupama neurona. In vitro eksperimentima je potvrđena njihova uloga u preživljavanju i diferencijaciji neurona fetusa. Kod odraslih derivati progesterona podstiču regenerativne procese, prvenstveno u Švanovim opnama i mijelinskom omotaču perifernih nerava nakon povreda (18).

**1.4.4.** Mnogobrojne uloge progesterona su:

- smanjenje ekscitabilnosti i kontraktilnosti glatkih mišićnih ćelija tela materice- vezivanjem za progesteronske receptore i sadejstvom sa relaksinom smanjuje osetljivost na oksitocin i snagu kontrakcija,
- lučenje gustog mukusa od strane endocervikalnih žlezda i formiranje sluznog čepa u kanalu grlića materice,
- uticaj na imunološke procese (manja mogućnost odbacivanja embriona) i
- uticaj na smanjenje otpornosti uteroplacentarne cirkulacije u drugom trimestru trudnoće.

**1.4.5.** Sve navedeno ostvaruje se klasičnim (genomskim) mehanizmom delovanja steroidnih hormona: slobodnom difuzijom kroz membranu (progesteron je liposolubiln i veća mu je koncentracija u krvi nego u ćeliji), te vezivanjem za receptore u citoplazmi i jedru ciljne ćelije.

Taj kompleks hormon-receptor se, nakon aktivacije (formiranja mesta za vezivanje na receptoru) vezuje za specifične regione DNK molekula u jedarnom hromatinu. Rezultat je transkripcija na molekule RNK i ribosome, te formiranje proteinskih molekula – produkata kao odgovor ciljne ćelije na dejstvo steroidnog hormona. Za ove procese potrebno je određeno vreme koje se meri minutima ili satima.

**1.4.6.** Neklasični mehanizam delovanja ispoljava se za nekoliko milisekundi ili sekundi. Metabolit prirodnog progesterona-alopregnenolon (nastao prvim prolaskom kroz jetru) se, zajedno sa neurosteroidima, vezuje za gama amino buternu kiselinu (GABA-A), receptor na membrani neurona i deluje kao alosterični agonist. To menja dužinu i frekvenciju protoka hlorida kroz jonske kanale (19). Veće doze neurosteroida deluju anksiolitički, anti-agresivno, sedativno i anti-epileptički (20). U kasnoj trudnoći alopregnenolon moduliše odgovor hipotalamo-hipofizne osovine na stresne stimuluse delujući kao neurosteroid (21).

Van perioda trudnoće je upravo manjak progesterona u lutealnoj fazi menstrualnog ciklusa uzrok poremećaja pažnje, koncentracije i raspoloženja kod žena sa premenstrualnim sindromom (PMS). Postpartalni hipoprogesteronski period sličan je PMS-u i karakteriše se emocionalnom labilnošću, neraspoloženjem (*disforia*) i nesanicom (*insomnija*) (22).

## **1.5. Povezanost psihijatrije i obstetricije u perinatalnom periodu**

Imajući u vidu činjenicu da se u 1/3 slučajeva ne može utvrditi uzrok prevremenog porođaja (idiopatski prevremeni porođaj), moramo obratiti pažnju na još jedan činilac- psihičko stanje trudnice kao individue. Do kraja dvadesetog veka mali broj istraživača se bavio uticajem prethodnih traumatskih događaja na tok trudnoće, ishod porođaja i postpartalni period.

**1.5.1.** Stres se definiše kao fiziološki, emocionalni ili bihevioralni odgovor organizma na neku preteću situaciju. Identifikacija dijagnoze posttraumatskog stresnog poremećaja (PTSD-Pottraumatic Stress Disorder) i njeno unošenje u četvrtu verziju dijagnostičkog i statističkog priručnika mentalnih poremećaja (American Psychiatry Association Diagnostic Classification-DSM IV, 1994) doprineli su razumevanju uticaja psihološke traume na razvoj ličnosti. Dva važna entiteta u detinjstvu koja mogu dovesti do PTSD su fizičko i/ili seksualno zlostavljanje (CSA, eng. child sexual abuse) i emotivno zanemarivanje (eng. emotional neglect). Sledeća doba neizvesnosti, tokom kojih žena često nema kontrolu nad svojim telom i intimom, su trudnoća, porođaj i materinstvo, kada se nesvesno mogu prizvati sećanja na ranije doživljene fizičke i emotivne traume. Pravovremena identifikacija opisanih faktora rizika i pojačan nadzor od samog početka umnogome će doprineti povoljnom ishodu trudnoće (23). Posttraumatski stresni poremećaj može nastupiti i ukoliko je došlo do komplikacija tokom prethodne trudnoće ili porođaja, a pacijentkinji nije pružena adekvatna emotivna podrška. Ne može se predvideti da li će to negativno iskustvo u sledećoj trudnoći biti okidač za posttraumatski odgovor – ponovno preživljavanje (eng. flashback), noćne more, fobično izbegavanje sopstvenih sećanja, iritabilnost i emotivnu nestabilnost (24). Posebni entiteti koji doprinose nastanku PTSD nakon porođaja su: ličnost pacijentkinje, društvena podrška, prenatalna priprema, teška trudnoća, akušerske intervencije, lošije doživljavanje porođaja od očekivanog, sećanja na prethodnu porođajnu traumu, pobačaj ili smrt deteta (25).

Nekoliko autora istraživalo je prisustvo porodičnog nasilja u aktuelnoj trudnoći.



Kod 20% ispitanica potvrđene su epizode novog ili eskaliranog porodičnog nasilja sa značajnim posledicama: spontanim ili namernim pobačajem, pokušajem pobačaja, razvodom tokom trudnoće, uzimanjem alkohola i narkotika, antenatalnom hospitalizacijom majke, prevremenim porođajem, komplikacijama porođaja, višim procentom carskih rezova, malom telesnom masom na rođenju i postnatalnim komplikacijama.

**1.5.2.** Anksioznost je stanje koje se karakteriše osećajem unutrašnje uznemirenosti, uplašenosti, straha da će se nešto strašno dogoditi, uz istovremeno prisustvo psihomotorne napetosti. Anksioznost i stres se već dugo smatraju značajnim uzročnicima prevremenog porođaja i rađanja dece niske telesne mase (26). Novije studije potvrđuju da visok nivo anksioznosti u trudnoći utiče na češću pojavu prenatalne i postpartalne depresije (27).

**1.5.3.** Depresija je, prema SZO (Svetska zdravstvena organizacija), mentalni poremećaj koji je predstavljen depresivnim raspoloženjem, gubitkom interesovanja ili zadovoljstva, osećanjem krivice sa niskim samopoštovanjem, nesanicom ili gubitkom apetita, nedostatkom energije i slabom koncentracijom. Depresija se javlja sa jednakom učestalošću u trudnoći i van nje, 14,5% žena ima prvu epizodu depresije u trudnoći. Prethodna istraživanja postavila su hipotezu da se uticaj prenatalnih psiholoških poremećaja (anksioznosti, stresa i depresije) na fetus i novorođenče ostvaruje na biohemijskom nivou. Akutni i hronični stres (distres) povećavaju nivo kortizola što smanjuje prokrvljenost uterusa. Posledična hipoksija usporava rast fetusa i pojačava uterušnu iritabilnost dovodeći do prevremenih porođajnih kontrakcija (28).

## **1.6. Hipoteze rada**

1. H1: Nizak socioekonomski status povezan je sa depresijom, anksioznošću i stresom u trudnoćama sa idiopatskim prevremenim porođajem.
2. H2: Sistemska (muskularna i/ili oralna) primena progesterona smanjuje skorove depresije, anksioznosti i stresa (u odnosu na vrednosti skorova na prijemu) pri ponavljanju Skale depresije, anksioznosti i stresa (DASS) i Edinburške skale postnatalne depresije (EPDS) kod pretećeg prevremenog porođaja.
3. H3: Prisustvo depresije, anksioznosti i stresa povezano je sa skraćenim vremenom od hospitalizacije do prevremenog porođaja.

## **2. Ciljevi rada**

Opšti cilj istraživanja je da se utvrdi da li depresija, anksioznost i stres nakon 28. nedelje gestacije mogu uticati na skraćenje trudnoće i nastanak spontanog prevremenog porođaja.

Posebni ciljevi:

1. utvrđivanje uticaja socioekonomskog statusa na psihološki status trudnice u trećem trimestru trudnoće,
2. utvrđivanje povezanosti visokih skorova depresije, anksioznosti i stresa na prijemu,
3. utvrđivanje kvantitativne povezanosti visokih skorova depresije, anksioznosti i stresa na prijemu i idiopatskog prevremenog porođaja,
4. utvrđivanje povezanosti sistemske terapije progesteronom i promena skorova na EPDS i DASS skalama pre prevremenog porođaja.

### ***3. Metod rada***

#### **3.1. Eksperimentalna i kontrolna grupa**

Eksperimentalnu grupu je činila 41 trudnica primljena na hospitalni tretman u Ginekološko-akušerskoj klinici "Narodni Front" sa dijagnozom pretećeg prevremenog porođaja postavljenom na osnovu pojave: više od četiri kontrakcije zabeležene tokogramom u periodu od 20 minuta, skraćenja grlića ispod 25mm (mereno vaginalnim ultrazvukom) i krvavljenja ex utero-nijedna pacijentkinja u uzorku nije imala PPRM (prevremeno preterminsko prskanje plodovih ovojaka). Na prijemu i u toku hospitalizacije je klinički i laboratorijski isključena intrauterina infekcija (vrednosti CRP-reaktivnog proteina C manje od 5 mg/L seruma) i anemija (vrednost hemoglobina veća od 88 g/L plazme).

Kontrolnu grupu činilo je 40 trudnica koje su se nakon 28. nedelje gestacije kontrolisale u savetovalištu za trudnice klinike, kabinetu Color Doppler-a i Dnevnoj bolnici visokorizičnih trudnoća, a kod kojih je anamnezom, kliničkim pregledom i laboratorijskim analizama isključena dijagnoza pretećeg prevremenog porođaja .

Na prvom pregledu svim ispitanicama je uzeta anamneza, obavljen akušerski pregled sa uzimanjem briseva cerviksa i vagine za mikrobiološku analizu i ultrazvučni pregled (uredna biometrija i biofizički profil ploda, položaj posteljice i Doppler parametri uteroplacentarne i fetoplacentarne cirkulacije).

U eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi ispitanice su popunile semistrukturirani intervju (sociodemografski podaci koji se daju ili zaokruživanjem ponuđenih odgovora ili pisanjem sopstvenog mišljenja) i upitnike DASS i EPDS.

Kriterijumi za isključenje iz studije bili su: a) životna dob mlađa od 18 godina, b) neželjena trudnoća (pacijentkinji nije bitan ishod trudnoće i zdravlje ploda), c) neurološka oboljenja d) psihijatrijski poremećaji dijagnostikovani pre trudnoće, e) zloupotreba lekova, alkohola, ilegalnih supstanci, f) laboratorijski potvrđena intrauterina infekcija, g) anemija sa vrednostima hemoglobina manjim od 88g/L plazme i h) nepoznavanje srpskog jezika i pisma.

Sve ispitanice su, nakon razgovora sa zaduženim lekarom, potpisale informisani pristanak za učešće u studiji. Istraživanje je sprovedeno u skladu sa Kodeksom dobre naučne prakse Medicinskog fakulteta u Beogradu.

### **3.2. Postupak istraživanja**

U cilju utvrđivanja obstetričkih i psiholoških faktora rizika na prijemu su izvršena sledeća ispitivanja:

- 3.2.1.** Uzimanje detaljne anamneze (lična anamneza-prisustvo hroničnih oboljenja, prethodnih operacija i alergija na lekove i hranu, kao i da li je trudnica (i/ili otac deteta) bila prevremeno rođeno dete, porodična anamneza-nasledna oboljenja i anomalije, anamneza menstruacije, porođaja i pobačaja, lečenog steriliteta.
- 3.2.2.** Opšti pregled (telesna masa, arterijska tenzija, prisustvo edema, varikoziteti, deformiteti kičmenog stuba i/ili karlice).
- 3.2.3.** Akušerski pregled, sa uzimanjem cervikalnog brisa za mikrobiološku analizu-radi isključivanja infekcije plodovih ovojaka. Posmatranje kroz spekulum prisustva PPRM i/ili krvavljenja, registrovanje uterusnih kontrakcija- palpatorno i na kardiokardografskom (CTG) zapisu.
- 3.2.4.** Ultrazvučni i Color Doppler pregled u cilju potvrde tačne starosti trudnoće, dužine cerviksa, biometrije i biofizičkog profila ploda, položaja posteljice i stanja fetoplacentne i uteroplacentne cirkulacije.

- 3.2.5.** Laboratorijske analize na prisustvo infekcije (intraamnijalne i/ili urinarne), anemije, trombocitopenije, proteinurije, diabetesa, poremećaja rada jetre i bubrega.
- 3.2.6.** Primenom semistrukturisanog intervjua (prilog I) obuhvaćeni su sociodemografski i drugi podaci relevantni za istraživanje: visina i težina pre trudnoće (radi izračunavanja indeksa telesne mase), nivo obrazovanja, zaposlenje, zadovoljstvo podrškom porodice i države trudnicama, ishrana, pušenje, značajan životni događaj (29).
- 3.2.7.** Nakon intervjua, sve ispitanice su popunile bateriju testova samoprocene kojom su obuhvaćeni sledeći instrumenti: Skala depresije, anksioznosti i stresa (The Depression Anxiety Stress Scales, DASS) i Edinburška skala postnatalne depresije (Edinburgh Postnatal Depression Scale - EPDS) (prilog II i III) (30, 31). Za sve informacije i eventualne nejasnoće na raspolaganju im je bio odeljenski ginekolog.

### **3.3. Terapija**

- 3.3.1.** Tokom hospitalizacije svakodnevnim merenjem vitalnih parametara (telesna temperatura, arterijska tenzija, diureza, prisustvo krvarenja ex utero) i laboratorijskim analizama (u individualno određenim intervalima od 1 do 3 dana) praćeni su pokazatelji infekcije (leukocitoza i povišene vrednosti C-reaktivnog proteina u serumu), metabolički i internistički status trudnice i učinak terapije.
- 3.3.2.** U cilju zaustavljanja kontrakcija inicijalno je ordinirana intravenska tokolitička terapija (fenoterol 2 ampule od 5mg i verapamil 1 ampula od 40mg u 500 ml fiziološkog rastvora- intravenska infuzija u trajanju od 24h).

- 3.3.3.** Zatim je uključena sistemska terapija progesteronom: 17  $\alpha$ -OH progesteron kaproat od 250 mg, depo intramuskularne injekcije na peti dan i/ili mikronizirani progesteron (P4)- ovule od 200mg per os podeljene u 2-3 dnevne doze, u zavisnosti od dužine gestacije i prisustva kontrakcija na CTG zapisima.
- 3.3.4.** U svim slučajevima gde nije došlo do prevremenog porođaja ponovljena je baterija testova samoprocene kao na prijemu (DASS i EPDS) petog dana nakon uvođenja progesterona.
- 3.3.5.** Posmatrani su sledeći ishodi:
- a) da li je porođaj bio pretermijski ili u terminu,
  - b) kako je završen porođaj-vaginalno ili carskim rezom,
  - c) telesna masa ploda na rođenju i
  - d) da li je postojala potreba prijema u neonatalnu intenzivnu negu.

### **3.4. Instrumenti psihološke procene**

- 3.4.1.** Skala depresije, anksioznosti i stresa (The Depression Anxiety Stress Scales, DASS) (Crawford and Henry, 2003) sastoji se od 42 pitanja koja se odnose na simptome depresije, anksioznosti i stresa. Pacijenti odgovaraju na svako pitanje procenjujući intenzitet simptoma na Likertovoj skali od 0 do 3. Procenjuje se psihološki status u poslednjih nedelju dana. Skala depresije procenjuje disforiju, beznadežnost, gubitak interesovanja, anhedoniju i inerciju. Zbir odgovora veći od 28 ukazuje na izuzetno tešku depresiju. Skala anksioznosti obuhvata pitanja u vezi sa situacionom anksioznošću, subjektivnim doživljajem anksioznosti, mišićnom tenzijom i sl. Na ekstremno visok nivo anksioznosti ukazuje zbir odgovora veći od 20. I na kraju, skala stresa procenjuje nestrpljivost, iritabilnost i sl. Visok nivo stresa postoji ukoliko je zbir odgovora na ovoj skali veći od 34 (30).

**3.4.2.** Edinburška skala postnatalne depresije (Edinburgh Postnatal Depression Scale – EPDS, koju su 1987. razvili Cox i saradnici) je screening instrument za postnatalnu depresiju i procenjuje psihološko stanje u puerperijumu (tokom 6 nedelja) i prvoj godini nakon porođaja. Odgovori na deset pitanja boduju se gradusima 0, 1, 2, 3. Zbir bodova veći od 12 ili pozitivan odgovor (svi odgovori sem „nikada“) na 10. pitanje ukazuje na prisustvo depresije. Cox i Murray su modifikovali EPDS i stvorili Edinburšku skalu depresije (Edinburgh Depression Scale-EDS) za merenje simptoma depresije tokom trećeg trimestra trudnoće i ranog postnatalnog perioda. EDS skor od 14 i više bodova potvrđuje prisustvo depresije (31).

### **3.5. Statistička obrada podataka**

Podaci zabeleženi u istorijama porođaja - životna dob, opšta i akušerska anamneza, pregled pacijentkinje i dotadašnji tok trudnoće prikazani su numerički i procentualno u tabelama (ili grafikonima), u statističkom softveru SPSS 20.0. Semistrukturisani intervju na prijemu pružio je uvid u socioekonomski status i navike (ishrana, pušenje, konzumiranje lekova i alkohola), a testovi samoprocene definisali su psihološki status ispitanica.

Na osnovu navedenog izdvojeni su faktori rizika - nezavisne varijable diferencirane po kategorijama (socioekonomski status, indeksa telesna mase (eng. body mass index- BMI), anksioznost, depresija, stres i sl.). Značajnost njihovog uticaja na ishode-zavisne varijable- u kojoj nedelji se desio porođaj (da li je bio pre ili nakon 37. nedelje gestacije), način porođaja i stanje ploda na rođenju ispitali smo upotrebom Hi kvadrat testa za atributivna, a t-testom za numerička obeležja.

U proceni stepena povezanosti izlaganja faktoru rizika i ishoda primenjeni su i testovi korelacije. Analizom varijanse (ANOVA) utvrđen je udruženi uticaj faktora rizika.

Dobijeni podaci su obrađeni i prikazani na tabelama i grafikonima uz propratnu diskusiju istih a u zavisnosti od prirode posmatrane varijable.

Deskripcija numeričkih obeležja urađena je klasičnim metodama opisne statistike i to aritmetičkom sredinom i medijanom od srednjih vrednosti, a od mera varijabiliteta standardnom devijacijom, koeficijentom varijacije i standardnom greškom, kao i minimalnom i maksimalnom vrednošću. Relativni brojevi su korišćeni u svim tabelama.

Distribucija numeričkih varijabli proverena je testom po Kolmogorov Smirnovu, a testirana je normalna raspodela. Kod varijabli koje su zadovoljile ovaj kriterijum, odnosno imale normalnu raspodelu, u njihovoj daljoj analizi korišćene su parametarske metode.

U analizi rezultata, u zavisnosti od prirode samih varijabli, korišćeni su Pirsonov hi kvadrat test, i to u obliku testova slaganja i tablica kontingencija, za poređenje razlike između učestalosti kod neparametarskih obeležja i to za jedno odnosno dva obeležja.

Za poređenje prosečnih vrednosti parametarskih obeležja upotrebili smo Studentov t test za dve grupe podataka. Kao neparametarske dopune kod nezavisnih uzoraka primenjen je test sume rangova a kod zavisnih test ekvivalentnih parova.

Kod analize povezanosti naših karakteristika upotrebljene su metode jednostruke parametarske korelacije i regresije, kao i neparametarska korelacija naravno u zavisnosti od raspodele podataka.

U svim primenjenim analitičkim metodama nivo značajnosti bio je 0,05 dok je moć samih testova procenjena na 80%.



## 4. Rezultati rada

### 4.1. Sociodemografski podaci

Ispitali smo ukupno 81 osobu ženskog pola (41 u eksperimentalnoj i 40 u kontrolnoj grupi), prosečne starosti 34.5 godina (Med 34.0; SD 5.2). Najmlađa žena imala je 19 a najstarija 44 godine.

U prvom koraku analize poredili smo prosečne vrednosti numeričkih obeležja u odnosu na posmatranu grupu, pri čemu je prvo proverena raspodela poređenih osobina. Kolmogorov - Smirnov test je pokazao da je kod svih numeričkih obeležja osim kod Apgar skora, nedelje prijema i vrednosti EPDS i DASS skorova bila reč o normalnoj distribuciji podataka, što je omogućilo primenu parametarskih metoda u daljoj analizi. U analizi skorova i nedelje prijema morali smo sve rezultate da proveravamo i neparametarskim metodama.

Tabela 1. Poređenje antropometrijskih podataka na prijemu u odnosu na grupu

Osobine	grupa	n	prosek	SD	SE
BMI	eksperimentalna	41	23.09	3.01	0.47
	kontrolna	40	22.89	3.84	0.60
nedelja gestacije	eksperimentalna	41	31.96	2.56	0.40
	kontrolna	40	33.13	2.39	0.37
starost (godine)	eksperimentalna	41	35.17	4.55	0.71
	kontrolna	40	33.72	6.16	0.97

Prosečna životna dob bila je 35.1 godina u uzorku, a 33.7 u kontrolnoj grupi a ova razlika nije bila statistički značajna ( $t = 1.096$ ;  $p > 0,05$ ). Pacijentkinje eksperimentalne grupe hospitalizovane su u prosečno 32. nedelji gestacije. U ovoj studiji su veće prosečne vrednosti BMI pre trudnoće imale pacijentkinje koje su rodile decu sa telesnom masom manjom od 2500 grama a ova razlika bila je statistički značajna ( $t = 2.035$ ;  $p < 0,05$ ).

Osnovno obrazovanje odnosno samo završenu osnovnu školu imalo je 4 pacijentkinje u našem radu (4.9%), srednje 32 (39.5%) a visoko 45 (55.6%). Ako se obrazovanje analizira u odnosu na posmatrane grupe, dobija se razlika koja je statistički značajna ( $\chi^2 = 6.289$ ;  $p < 0,05$ ), a ona je posledica većeg broja pacijentkinja sa osnovnim obrazovanjem u kontrolnoj grupi (Tabela 2).

Tabela 2. Poređenje obrazovanja pacijentkinja u odnosu na grupu

Osobine			obrazovanje			Total
			osnovno	srednje	visoko	
grupa	eksperimentalna	n	0	14	27	41
		%	0.0%	34.1%	65.9%	100.0%
	kontrolna	n	4	18	18	40
		%	10.0%	45.0%	45.0%	100.0%
Ukupno		n	4	32	45	81
		%	4.9%	39.5%	55.6%	100.0%

Tabela 3. Poređenje zaposlenja pacijentkinja u odnosu na grupu

Osobine			zaposlenje		Total
			ne	da	
grupa	eksperimentalna	n	13	28	41
		%	31.7%	68.3%	100.0%
	kontrolna	n	8	32	40
		%	20.0%	80.0%	100.0%
Ukupno		n	21	60	81
		%	25.9%	74.1%	100.0%

Ako se uporede podaci o zaposlenju kod naših pacijentkinja u odnosu na posmatrane grupe, vidi se da ne postoji statistički značajna razlika ( $\chi^2 = 2.113$ ;  $p > 0,05$ ), a ovakav rezultat je posledica toga što je u obe grupe veliki broj pacijentkinja imao zaposlenje - 68.3% u eksperimentalnoj i 80.0% u kontrolnoj grupi.

Tabela 4. Deskriptivne mere za skorove depresije, anksioznosti, stresa i EPDS (u daljem tekstu: psiholoških upitnika) na prijemu i 5. dana posle uvođenja terapije progesteronom u odnosu na zaposlenje

skor	zaposlenje	n	prosek	SD	SE
anx1	ne	21	7.47	5.79	1.2642
	da	60	8.55	6.57	0.8482
dep1	ne	21	4.47	3.78	0.8270
	da	60	5.63	5.64	0.7283
str1	ne	21	10.95	6.04	1.3192
	da	60	11.88	6.72	0.8688
epds1	ne	21	7.38	3.33	0.7286
	da	60	8.63	4.54	0.5866
anx5	ne	13	6.84	4.31	1.1975
	da	28	5.78	3.51	0.6634
dep5	ne	13	3.38	2.32	0.6459
	da	28	4.03	2.98	0.5646
str5	ne	13	7.61	4.78	1.3279
	da	28	10.64	5.31	1.0042
epds5	ne	13	7.76	3.74	1.0387
	da	28	6.85	3.56	0.6740

Tabela 5. Rezultati testa za poređenje skorova psiholoških upitnika na prijemu i 5. dana posle uvođenja terapije u odnosu na zaposlenje

skor	statistički parametri		
	t	df	p
anx1	1.282	79	0.204
dep1	0.872	79	0.386
str1	0.559	79	0.577
epds1	1.157	79	0.251
anx5	0.837	39	0.408
dep5	0.693	39	0.493
str5	2.749	39	<b>0.048*</b>
epds5	0.750	39	0.458

\*  $p < 0.05$

\*\*  $p < 0.01$

Postoji statistički značajna razlika samo u vrednostima skora stresa posle 5 dana od uvođenja terapije, i njegove vrednosti su bile statistički značajno veće kod zaposlenih trudnica (Tabela 5).

Kod ostalih praćenih skorova nije nađena značajna razlika. Potrebno je napomenuti da su rezultati provereni i neparametarskim metodama zbog relativno velikog varijabiliteta skorova.

Tabela 6. Deskriptivne mere za skorove psiholoških upitnika na prijemu i 5. dana posle uvođenja terapije u odnosu na obrazovanje

skorovi obrazovanje		n	prosek	SD	Minimum	Maximum
anx1	osnovno	4	5.50	4.04	2.0	9.0
	srednje	32	8.12	8.18	0.0	34.0
	visoko	45	8.15	5.07	2.0	25.0
	Total	81	8.01	6.40	0.0	34.0
dep1	osnovno	4	1.25	2.50	0.0	5.0
	srednje	32	<b>6.37</b>	5.48	0.0	20.0
	visoko	45	<b>4.95</b>	5.06	0.0	18.0
	Total	81	5.33	5.22	0.0	20.0
str1	osnovno	4	10.75	7.58	5.0	21.0
	srednje	32	11.28	6.53	2.0	28.0
	visoko	45	11.97	6.58	4.0	27.0
	Total	81	11.64	6.53	2.0	28.0
epds1	osnovno	4	5.00	0.00	5.0	5.0
	srednje	32	<b>9.31</b>	4.38	1.0	17.0
	visoko	45	<b>7.88</b>	4.22	2.0	19.0
	Total	81	8.30	4.27	1.0	19.0
anx5	osnovno		.	.	.	.
	srednje	14	6.21	5.16	0.0	15.0
	visoko	27	6.07	2.90	0.0	12.0
	Total	41	6.12	3.76	0.0	15.0
dep5	osnovno		.	.	.	.
	srednje	14	3.35	2.73	0.0	8.0
	visoko	27	4.07	2.82	0.0	13.0
	Total	41	3.82	2.78	0.0	13.0
str5	osnovno		.	.	.	.
	srednje	14	9.00	5.87	0.0	16.0
	visoko	27	10.03	5.04	0.0	21.0
	Total	41	9.68	5.28	0.0	21.0
epds5	osnovno		.	.	.	.
	srednje	14	6.64	3.45	0.0	14.0
	visoko	27	7.40	3.71	1.0	15.0
	Total	41	7.14	3.60	0.0	15.0

Tabela 7. Rezultati psiholoških upitnika na prijemu i 5. dana posle uvođenja terapije progesteronom u odnosu na obrazovanje

skorovi	F	p
anx1	3.745	<b>0.038*</b>
dep1	4.881	<b>0.018*</b>
str1	0.812	0.452
epds1	4.529	<b>0.016*</b>
anx5	0.998	0.449
dep5	0.227	0.798
str5	0.441	0.647
epds5	0.905	0.413

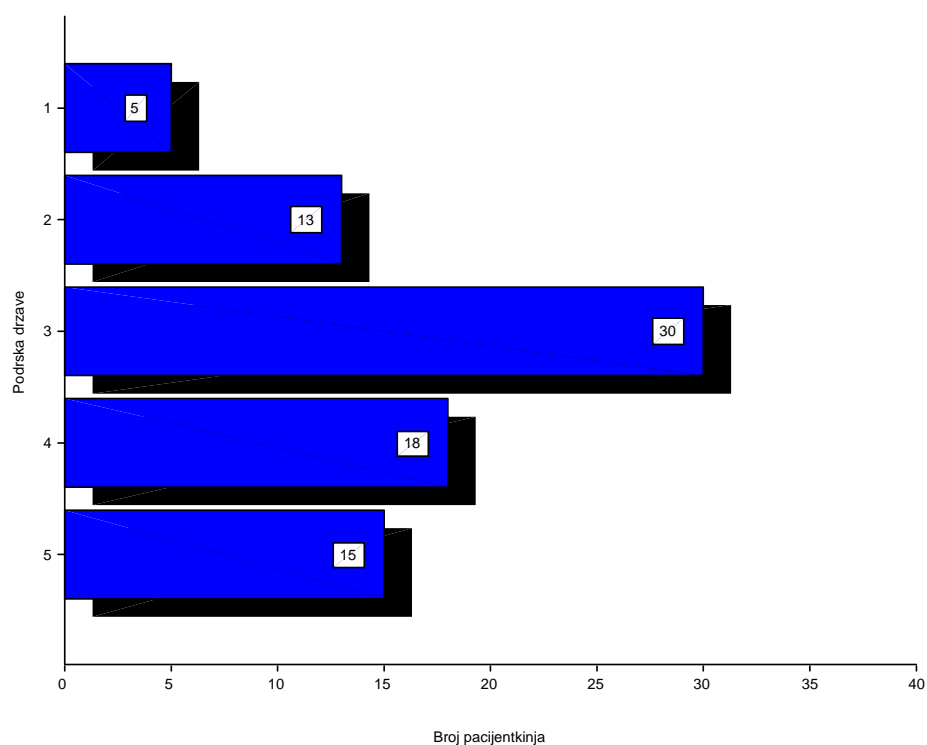
\* p < 0.05

\*\* p < 0.01

Razlika je bila statistički značajna za skor anksioznosti, depresije i EPDS na prijemu, odnosno prvog dana hospitalizacije. Najmanje vrednosti skorova su kod trudnica sa osnovnim obrazovanjem koje su pripadale kontrolnoj grupi, tj. nisu imale znake prevremenog porođaja. Trudnice sa srednjim obrazovanjem imale su veće vrednosti skorova depresije i EPDS na prijemu od trudnica sa višim i visokim stepenom obrazovanja (Tabela 6)- prihvata se radna hipoteza H1.

Tabela 8. Poređenje ocena o podršci države trudnicama u odnosu na grupu

Osobine		podrška države					Total	
		loša	dovoljna	dobra	vrlo dobra	odlična		
grupa	eksperimentalna	n	3	4	23	6	5	41
		%	7.3%	9.8%	56.1%	14.6%	12.2%	100.0%
	kontrolna	n	2	9	7	12	10	40
		%	5.0%	22.5%	17.5%	30.0%	25.0%	100.0%
Total		n	5	13	30	18	15	81
		%	6.2%	16.0%	37.0%	22.2%	18.5%	100.0%



Slika 4. Podrška države trudnicama u našem radu

Analiza dobijenih odgovora na pitanje o zadovoljstvu podrškom države pokazala je da je preko 70.0% ispitanih bilo zadovoljno (ocena dobar, vrlo dobar i odličan). Veći broj pacijentkinja je bio zadovoljan u eksperimentalnoj grupi u odnosu na kontrolnu (82.9 prema 72.5%) a ta razlika bila je statistčki visoko značajna ( $\chi^2 = 16.114$ ;  $p < 0,01$ ). Ukoliko se porede prosečne ocene dobija se da je prosečna ocena podršci države u eksperimentalnoj grupi 3.15 a u kontrolnoj 3.48.

#### 4.2. Psihološki faktori rizika

Tabela 9. Poređenje skorova psiholoških upitnika na prijemu kod pacijentkinja u odnosu na grupu

Skorovi	grupa	n	prosek	SD	SE
anx1	eksperimentalna	41	8.02	5.57	0.86
	kontrolna	40	8.00	7.23	1.14
dep1	eksperimentalna	41	5.36	4.52	0.70
	kontrolna	40	5.30	5.91	0.93
str1	eksperimentalna	41	11.87	6.10	0.95
	kontrolna	40	11.40	7.02	1.11
epds1	eksperimentalna	41	8.92	3.50	0.54
	kontrolna	40	7.67	4.91	0.76

Dobijeni rezultati pokazuju da nije bilo statistički značajne razlike između eksperimentalne i kontrolne grupe u skorovima depresije, anksioznosti, stresa i EPDS na prijemu (t je bilo manje od 1.96 a p veće od 0.05 u svim slučajevima). Nije rađena analiza skorova nakon 5. dana za kontrolnu grupu-trudnicama kontrolne grupe nije uvođena terapija progesteronom.

Tabela 10. Deskriptivne mere za upoređivane promene skorova depresije, anksioznosti, stresa i EPDS na prijemu i 5. dana nakon uvođenja terapije progesteronom

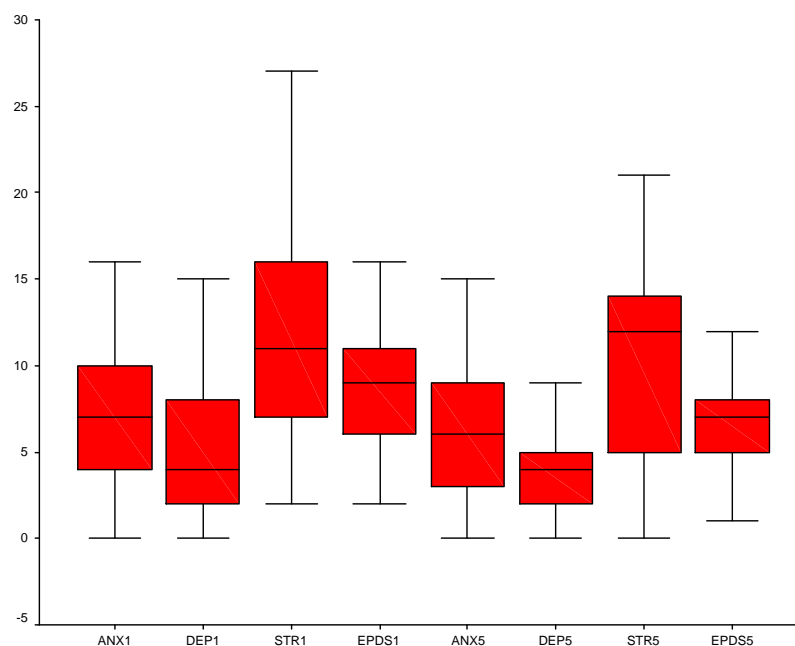
Skorovi		prosek vrednosti	n	SD	SE
Par 1	anx1	8.02	41	5.57	0.86
	anx5	6.12	41	3.76	0.58
Par 2	dep1	5.36	41	4.52	0.70
	dep5	3.82	41	2.78	0.43
Par 3	str1	11.87	41	6.10	0.95
	str5	9.68	41	5.28	0.82
Par 4	EPDS1	8.92	41	3.50	0.54
	EPDS5	7.14	41	3.60	0.56

Tabela 11. Vrednosti testa i značajnost za upoređivane promene skorova depresije, anksioznosti, stresa i EPDS na prijemu i 5. dana nakon uvođenja terapije progesteronom

Skorovi		t	df	p
Par 1	anx1 - anx5	2.876	40	<b>0.006**</b>
Par 2	dep1 - dep5	2.993	40	<b>0.005**</b>
Par 3	str1 - str5	2.500	40	<b>0.017*</b>
Par 4	EPDS1-EPDS5	4.765	40	<b>0.000**</b>

\* p < 0.05

\*\* p < 0.01



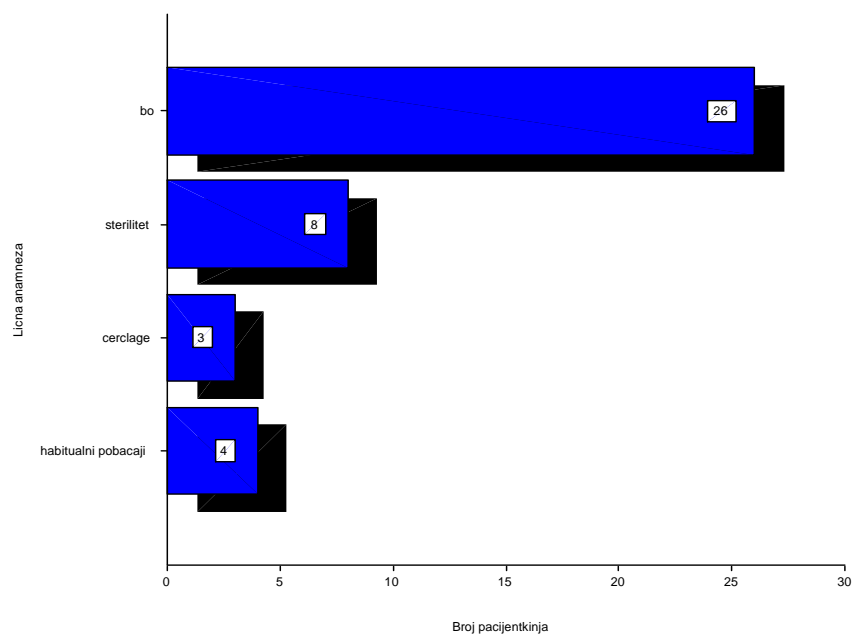
Slika 5. Promene skorova depresije, anksioznosti, stresa i EPDS na prijemu i 5. dana nakon uvođenja terapije progesteronom

Analiza promene posmatranih vrednosti kod pacijentkinja eksperimentalne grupe u dva praćena vremena pokazala je da postoji visoko statistički značajno smanjenje skorova anksioznosti, depresije, stresa i EPDS petog dana od početka terapije progesteronom, čime je prihvaćena radna hipoteza H2. Iako su sve promene visoko značajne, najznačajnije smanjenje skorova je registrovano na skali EPDS (Slika 4).

#### **4.3. Lična anamneza i perinatalni faktori rizika**

Kod 63,4% pacijentkinje u eksperimentalnoj grupi nije registrovana opterećena lična anamneza, ali je približno svaka peta (19,5%) dala anamnestički podatak o lečenom sterilitetu, a svaka deseta (9,8%) imala više od 3 spontana pobačaja (*abortus habitualis*) (Slika 6).





Slika 6. Zastupljenost faktora rizika u ličnoj anamnezi (eksperimentalna grupa)

Tabela 12. Ultrazvučni nalaz kod pacijentkinja u eksperimentalnoj grupi

grupa		UZ nalaz			Total
		bo	placenta previa	IUZR	
eksperimentalna	n	25	6	10	41
	%	61.0%	14.6%	24.4%	100.0%

Analiza ultrazvučnih nalaza kod pacijentkinja u eksperimentalnoj grupi pokazala je da je kod jedne četvrtine (24,4%) pacijentkinja sa pretećim prevremenim porođajem u ultrazvučnom nalazu dijagnostikovao zastoj u rastu ploda (IUZR-abdominalna cirkumferenca ploda manja za 2SD od srednje vrednosti za gestaciju).

Tabela 13. Akušerske indikacije za prijem na odeljenje visoko-rizičnih trudnoća

Akušerske indikacije	f	%	Kumulativni %
Partus praetemporarius	26	63.4	63.4
Placenta previa	3	7.3	70.7
IUZR	4	9.8	80.5
Preeclampsio	3	7.3	87.8
Gemelli	5	12.2	100.0
Total	41	100.0	

Kod pacijentkinja u eksperimentalnoj grupi analizirane su akušerske indikacije za prijem na odeljenje visoko rizičnih trudnoća i dobijeno je da je 26

pacijentkinja primljeno sa izolovanom dijagnozom pretećeg prevremenog porođaja, dok je preostalih 15 (36,6%) imalo i dodatne faktore rizika: preeklampsiju, blizanačku trudnoću, prednjačecu posteljicu i zastoj u rastu ploda. S obzirom na navedene indikacije, više od polovine prevremenih porođaja završeno je carskim rezom (25 odnosno 61.0%) dok je 16 (39.0%) bilo završeno spontanim porođajem.

#### **4.4. Telesna masa ploda na rođenju**

Analiza stanja na rođenju u eksperimentalnoj grupi pokazuje da je rođeno pet beba koje su imale veoma malu telesnu masu (ispod 1500 grama), odnosno po 18 (po 43.9%) sa masom od 1500 do 2500 grama i preko toga.

Tabela 14. Deskriptivne mere za vrednosti skora psiholoških upitnika na prijemu (1. dana) i 5. dana posle uvođenja terapije progesteronom u odnosu na grupe telesne mase (tm) beba na rođenju

skor	tm	n	prosek	SD	minimum	maksimum
anx1	do 1500 g	5	9.60	3.28	4.0	12.0
	1500-2500g	18	9.38	7.06	2.0	25.0
	preko 2500 g	18	6.22	3.79	0.0	13.0
	ukupno	41	8.02	5.57	0.0	25.0
dep1	do 1500 g	5	4.40	2.51	2.0	7.0
	1500-2500g	18	5.50	4.61	0.0	18.0
	preko 2500 g	18	5.50	5.00	0.0	15.0
	ukupno	41	5.36	4.52	0.0	18.0
str1	do 1500 g	5	14.60	6.18	7.0	21.0
	1500-2500g	18	12.22	6.47	4.0	27.0
	preko 2500 g	18	10.778	5.74	2.0	24.0
	ukupno	41	11.878	6.1000	2.0	27.0
epds1	do 1500 g	5	10.400	0.5477	10.0	11.0
	1500-2500g	18	8.556	4.1048	4.0	19.0
	preko 2500 g	18	8.889	3.3587	2.0	16.0
	ukupno	41	8.927	3.5099	2.0	19.0
anx5	do 1500 g	5	8.600	1.3416	7.0	10.0
	1500-2500g	18	6.722	4.6880	0.0	15.0
	preko 2500 g	18	4.833	2.6402	0.0	10.0
	ukupno	41	6.122	3.7629	0.0	15.0
dep5	do 1500 g	5	3.600	1.6733	2.0	6.0
	1500-2500g	18	4.167	3.1296	0.0	13.0
	preko 2500 g	18	3.556	2.7487	0.0	9.0
	ukupno	41	3.829	2.7830	0.0	13.0
str5	do 1500 g	5	11.200	2.6833	8.0	14.0
	1500-2500g	18	10.056	6.3010	0.0	21.0
	preko 2500 g	18	8.889	4.7883	0.0	16.0
	ukupno	41	9.683	5.2889	0.0	21.0
epds5	do 1500 g	5	8.800	2.9496	7.0	14.0
	1500-2500g	18	6.444	3.6818	1.0	15.0
	preko 2500 g	18	7.389	3.6805	0.0	15.0
	ukupno	41	7.146	3.6025	0.0	15.0

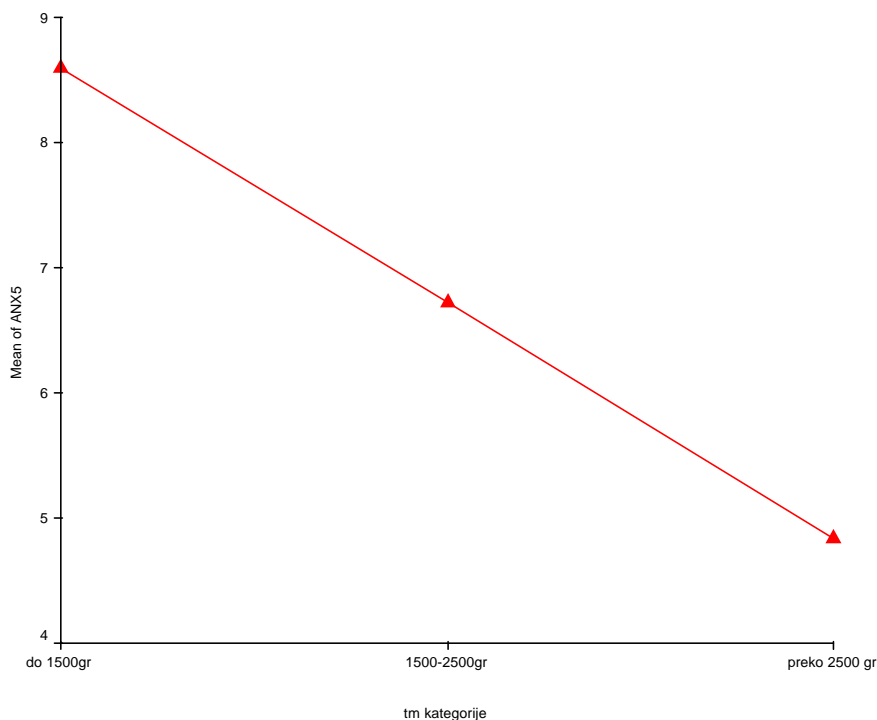
Tabela 15. Rezultati testa za poređene skorove psiholoških upitnika na prijemu i 5. dana posle uvođenja terapije u odnosu na grupe telesna mase beba na rođenju

skor	F	p
anx1	1.745	0.188
dep1	0.124	0.884
str1	0.812	0.452
epds1	0.529	0.593
anx5	2.998	<b>0.049*</b>
dep5	0.227	0.798
str5	0.441	0.647
epds5	0.905	0.413

\*  $p < 0.05$

\*\*  $p < 0.01$

Poređenje prosečnih vrednosti dobijenih iz upitnika u odnosu na telesnu masu beba na rođenju podeljenu u tri grupe, pokazalo je da postoji statistički značajna razlika samo u skorovima skale anksioznosti 5. dana od uvođenja terapije. Rezultati su pokazali veće vrednosti anksioznosti registrovane kod trudnica koje rađaju decu sa manjom telesnom masom (slika 7).



Slika 7. Zavisnost telesne mase ploda na rođenju od vrednosti na skali anksioznosti petog dana od uvođenja terapije progesteronom

Ostali rezultati se nisu značajno razlikovali (tabele 14 i 15). Potrebno je napomenuti da su rezultati provereni i neparametarskim metodama zbog relativno velikog varijabiliteta.

#### 4.5. Vrednosti skorova psiholoških upitnika i način završavanja porođaja

Tabela 16. Deskriptivne mere skorova na prijemu i 5. dana posle uvođenja terapije progesteronom u odnosu na vrstu porođaja

skorovi	porođaj	n	prosek	SD	SE
anx1	sc	25	8.32	5.39	1.07
	spontani	16	7.56	5.98	1.49
dep1	sc	25	4.64	3.28	0.65
	spontani	16	6.50	5.92	1.48
str1	sc	25	11.60	5.32	1.06
	spontani	16	12.31	7.31	1.82
epds1	sc	25	8.48	2.69	0.53
	spontani	16	9.62	4.51	1.12
anx5	sc	25	6.64	3.93	0.78
	spontani	16	5.31	3.43	0.85
dep5	sc	25	3.28	2.07	0.41
	spontani	16	4.68	3.53	0.88
str5	sc	25	9.40	4.96	0.99
	spontani	16	10.12	5.89	1.47
epds5	sc	25	6.48	3.02	0.60
	spontani	16	8.18	4.24	1.06

Tabela 17. Rezultati testa za poredene skorove psiholoških upitnika na prijemu i 5. dana posle uvođenja terapije progesteronom u odnosu na vrstu porođaja

skorovi	parametri testa		
	t	df	p
anx1	0.420	39	0.677
dep1	1.294	39	0.203
str1	0.361	39	0.720
epds1	1.019	39	0.314
anx5	1.105	39	0.276
dep5	1.611	39	0.115
str5	0.424	39	0.674
epds5	1.504	39	0.141

Nije bilo statistički značajne razlike u vrsti porođaja u odnosu na skorove depresije, anksioznosti, stresa i EPDS niti na prijemu, niti 5. dana. Porođaji su završavani prema akušerskim indikacijama.

#### 4.6. Potreba za prijemom novorođenčeta u jedinicu intenzivne nege (JIN)

Više od polovine prevremeno rođene dece u eksperimentalnoj grupi, njih 21 (51.2%) primljeno je u jedinicu neonatalne intenzivne nege (JIN).

Tabela 18. Deskriptivne mere skorova psiholoških upitnika na prijemu i 5. dana posle uvođenja terapije progesteronom u odnosu na potrebu prijema novorođenčeta u JIN.

skorovi	prijem u JIN	n	prosek	SD	SE
anx1	ne	20	6.75	5.93	1.32
	da	21	9.23	5.03	1.09
dep1	ne	20	4.00	3.67	0.82
	da	21	6.66	4.95	1.08
str1	ne	20	10.25	6.19	1.38
	da	21	13.42	5.72	1.24
epds1	ne	20	8.10	3.44	0.77
	da	21	9.71	3.46	0.75
anx5	ne	20	4.75	3.59	0.80
	da	21	7.42	3.51	0.76
dep5	ne	20	3.15	2.66	0.59
	da	21	4.47	2.80	0.61
str5	ne	20	7.70	4.34	0.97
	da	21	11.51	5.50	1.20
epds5	ne	20	6.85	3.60	0.80
	da	21	7.42	3.66	0.80

Tabela 19. Rezultati testa za poređene skorove psiholoških upitnika na prijemu i 5. dana posle uvođenja terapije u odnosu na potrebu prijema u JIN

Skor	statistički parametri		
	t	df	p
anx1	1.449	39	0.155
dep1	1.951	39	<b>0.058*</b>
str1	1.707	39	0.096
epds1	1.495	39	0.143
anx5	2.412	39	0.021*
dep5	1.552	39	0.129
str5	2.491	39	<b>0.017*</b>
epds5	0.509	39	0.613

\*  $p < 0.05$

\*\*  $p < 0.01$

Postoji statistički značajna razlika prijema u JIN u odnosu na skor depresije na prijemu i skor stresa 5. dana od uvođenja terapije progesteronom.

Novorođenčad majki koje su imale više skorove depresije i stresa češće je bila primana u jedinicu neonatalne intenzivne nege (Tabela 19).

#### 4.7. Vrednosti skorova psiholoških upitnika i termin porođaja

Tabela 20. Deskriptivne mere uticaja skorova psiholoških upitnika na prijemu i 5. dana od uvođenja terapije progesteronom, kao i Apgar scora novorođenčeta u odnosu na termin porođaja

	termin	n	prosek	SD	SE
anx1	da	11	8.00	6.14	1.85
	ne	30	8.03	5.45	0.99
dep1	da	11	4.81	4.33	1.30
	ne	30	5.56	4.65	0.84
str1	da	11	11.99	5.55	1.67
	ne	30	11.86	6.37	1.16
epds1	da	11	9.09	3.01	0.90
	ne	30	8.86	3.72	0.67
anx5	da	11	5.18	3.45	1.04
	ne	30	6.46	3.86	0.70
dep5	da	11	3.90	3.04	0.91
	ne	30	3.80	2.73	0.49
str5	da	11	8.81	4.16	1.25
	ne	30	10.00	5.67	1.03
epds5	da	11	8.09	3.98	1.20
	ne	30	6.80	3.45	0.63
Apgar1	da	11	8.81	0.40	0.12
	ne	30	7.40	0.77	0.14
Apgar5	da	11	9.81	0.40	0.12
	ne	30	8.16	0.83	0.15

Tabela 21. Rezultati testa za poređene skorove psiholoških upitnika na prijemu i 5. dana od uvođenja terapije progesteronom, kao i Apgar scora u odnosu na termin porođaja

skorovi	statistički parametri		
	t	df	p
anx1	0.017	39	0.987
dep1	0.465	39	0.645
str1	0.019	39	0.985
epds1	0.179	39	0.859
anx5	0.968	39	0.339
dep5	0.110	39	0.913
str5	0.629	39	0.533
epds5	1.017	39	0.315
Apgar1	5.789	39	<b>0.000**</b>
Apgar5	6.266	39	<b>0.000**</b>

\* p < 0.05

\*\* p < 0.01

Nije bilo statistički značajne razlike u terminu porođaja u odnosu na skorove depresije, anksioznosti, stresa i EPDS.

Visoku statističku značajnost pokazale su niže vrednosti Apgar skora novorođenčadi u 1. i 5. minutu života kod pretermijskih porođaja.

#### 4.8. Testovi korelacije

Tabela 22. Koeficijenti korelacije i značajnost za skorove depresije, anksioznosti, stresa i EPDS na prijemu i numerička obeležja u našem radu

		anx1	dep1	str1	epds1	Apgar1	Apgar5	Nedelja porodjaja	tm	starost
BMI	r	.354	.293	.127	.228	-.003	-.035	.104	-.087	.251
	p	<b>.001**</b>	<b>.008**</b>	.257	<b>.041*</b>	.983	.827	.519	.590	<b>.024*</b>
	n	81	81	81	81	41	41	41	41	81
Nedelja prijema	r	-.224	-.114	-.097	-.201	.072	.039	.161	.283	-.104
	p	<b>.045*</b>	.311	.389	.072	.653	.809	.316	.073	.356
	n	81	81	81	81	41	41	41	41	81
anx1	r		.664	.743	.638	-.167	-.170	-.214	-.208	.186
	p		<b>.000**</b>	<b>.000**</b>	<b>.000**</b>	.297	.288	.179	.192	.097
	n		81	81	81	41	41	41	41	81
dep1	r	.664		.711	.800	-.045	-.186	-.297	-.030	.320
	p	<b>.000**</b>		<b>.000**</b>	<b>.000**</b>	.778	.245	<b>.059*</b>	.851	<b>.004**</b>
	n	81		81	81	41	41	41	41	81
str1	r	.743	.711		.701	-.250	-.243	-.270	-.135	.083
	p	<b>.000**</b>	<b>.000**</b>		<b>.000**</b>	.115	.126	.087	.400	.464
	n	81	81		81	41	41	41	41	81
epds1	r	.638	.800	.701		-.051	-.090	-.146	-.036	.286
	p	<b>.000**</b>	<b>.000**</b>	<b>.000**</b>		.753	.577	.362	.824	<b>.010**</b>
	n	81	81	81		41	41	41	41	81
Apgar1	r	-.167	-.045	-.250	-.051	1	.932	.778	.825	.038
	p	.297	.778	.115	.753		<b>.000**</b>	<b>.000**</b>	<b>.000**</b>	.812
	n	41	41	41	41	41	41	41	41	41
Apgar5	r	-.170	-.186	-.243	-.090	.932	1	.796	.812	-.007
	p	.288	.245	.126	.577	<b>.000</b>		<b>.000</b>	<b>.000</b>	.967
	n	41	41	41	41	41	41	41	41	41

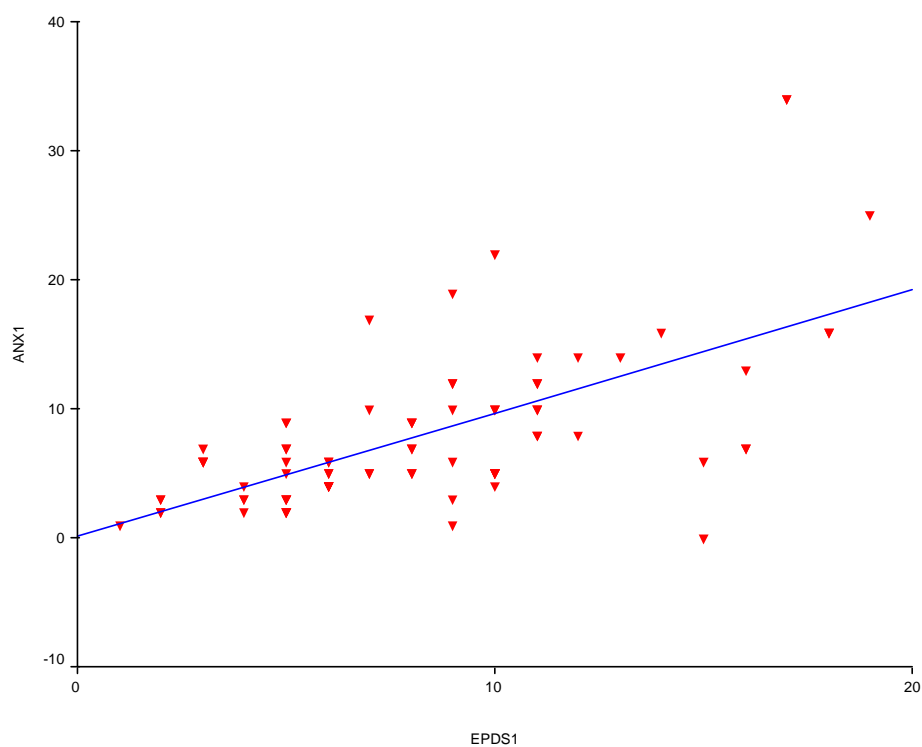
\*  $p < 0.05$

\*\*  $p < 0.01$

Uočava se statistički značajna povezanost indeksa telesna mase (BMI) sa životnim dobom (starošću) i skorom EPDS, a visoko statistički značajna povezanost sa skorovima anksioznosti i depresije na prijemu. Trudnice sa većim BMI bile su starije i imale više vrednosti na skorovima psiholoških upitnika na prijemu.

Nedelja trudnoće na prijemu statistički značajno negativno korelira sa skorovima anksioznosti i depresije (manja trudnoća- veće vrednosti skorova anksioznosti i EPDS), a pozitivno je povezana sa telesnom masom ploda na rođenju. Starije trudnice imale su visoko značajno povišene vrednosti skorova anksioznosti, depresije i EPDS na prijemu.

Kao što je i očekivano, postoji visoko statistički značajna međusobna povezanost skorova psiholoških upitnika na prijemu - trudnice sa višim vrednostima skorova DASS imaće i povišene vrednosti skora EPDS upitnika.



Slika 8. Povezanost vrednosti skora anksioznosti i EPDS na prijemu

Skorovi depresije u DASS upitniku na prijemu pokazali su statistički značajnu negativnu korelaciju sa nedeljom porođaja. Porođaj nastupa ranije kod trudnica sa višim vrednostima skora depresije. Depresija u trudnoći može dovesti do prevremenog porođaja - prihvata se radna hipoteza H3 (Tabela 22.).



Tabela 23. Koeficijenti korelacije i značajnost za skorove depresije, anksioznosti, stresa i EPDS 5. dana po dobijanju terapije progesteronom i ostala numerička obeležja u našem radu

Osobine		BMI	Nedelja prijema	Apgar1	Apgar5	Nedelja porođaja	starost	dep5	str5	epds5
anx5	r	-.337	-.331	-.333	-.229	-.387	-.149	.374	.577	.367
	p	<b>.031*</b>	<b>.034*</b>	<b>.033*</b>	.150	<b>.012**</b>	.354	<b>.016*</b>	<b>.000**</b>	<b>.018*</b>
	n	41	41	41	41	41	41	41	41	41
tm	r	-.087	.283	.825	.812	.745	-.058	-.082	-.187	-.043
	p	.590	.073	<b>.000**</b>	<b>.000**</b>	<b>.000**</b>	.720	.611	.243	.788
	n	41	41	41	41	41	41	41	41	41
dep5	r	-.099	-.122	-.092	-.221	-.151	-.098		.688	.758
	p	.538	.447	.569	.165	.346	.541		<b>.000**</b>	<b>.000**</b>
	n	41	41	41	41	41	41		41	41
str5	r	-.174	-.142	-.297	-.290	-.452	.152	.688		.513
	p	.277	.375	<b>.059*</b>	.066	<b>.003**</b>	.344	<b>.000**</b>		<b>.001**</b>
	n	41	41	41	41	41	41	41		41
epds5	r	-.262	-.377	-.020	-.064	-.026	-.168	.758	.513	
	p	.098	<b>.015*</b>	.902	.691	.874	.295	<b>.000**</b>	<b>.001**</b>	
	n	41	41	41	41	41	41	41	41	

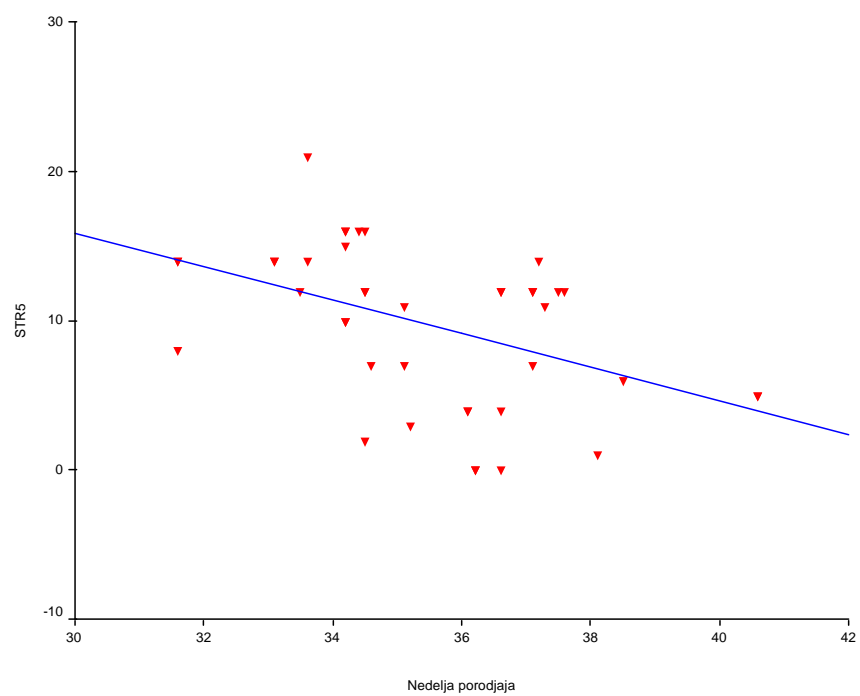
\* p < 0.05

\*\* p < 0.01

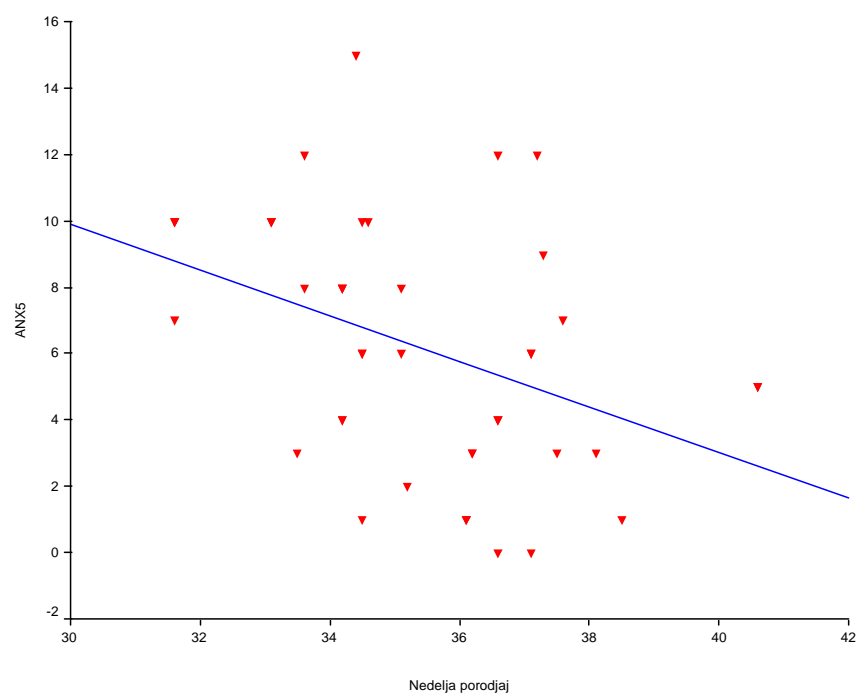
Petog dana od uvođenja terapije progesteronom zapaža se negativna povezanost BMI i skora anksioznosti - pacijentkinje sa manjim indeksom telesne mase imale su veći skor anksioznosti na DASS skali.

Postoji visoko statistički značajna međusobna povezanost skorova depresije, anksioznosti, stresa i EPDS petog dana od uvođenja terapije progesteronom, dakle povećanje skora bilo kog upitnika prati i povećanje svih ostalih i obrnuto (Tabela 23.).

Skorovi anksioznosti i stresa 5. dana od uvođenja terapije progesteronom bili su u visoko značajnoj negativnoj korelaciji sa nedeljom porođaja odnosno, visoke vrednosti skorova anksioznosti i stresa su prediktori ranijih porođaja (slike 9 i 10.). Povišeni skorovi anksioznosti i stresa povezani su sa porođajem u ranijim nedeljama trudnoće - prihvata se radna hipoteza (H3).



Slika 9. Povezanost vrednosti skora stresa 5. dana terapije i nedelje porođaja



Slika 10. Povezanost vrednosti skora anksioznosti 5. dana terapije i nedelje porođaja

## ***5. Diskusija***

Prema preporuci Svetske zdravstvene organizacije zdravstvena politika treba da brigu o mentalnom zdravlju integriše u primarnu zdravstvenu zaštitu (32). U zemljama u razvoju veliki uticaj na pojavu prenatalne depresije imaju socioekonomski faktori. Južnoafrički autori su u uzorku od 1062 trudnice koje su živele u siromašnim predgrađima Kejptauna utvrdili pojavu depresivnog raspoloženja kod 39% anketiranih. Prediktori depresije u trudnoći bili su: nedostatak podrške partnera, partnersko nasilje, mali prihodi i mlađe životno doba majke (33).

Antropometrijski faktori u ovom istraživanju bili su životno doba i indeks telesne mase (BMI) trudnica, kao i nedelja trudnoće na prijemu. Starije trudnice su imale veći indeks telesne mase pre trudnoće i oba ova obeležja bila su povezana sa višim vrednostima skorova anksioznosti, depresije i EPDS na prijemu (za razliku od afričke studije gde je faktor rizika bilo mlađe životno doba majke). Nije utvrđena povezanost godina života i BMI trudnica sa vrednostima skorova stresa na prijemu. Nedelja trudnoće na prijemu statistički značajno je negativno korelirala sa anksioznošću i depresijom (mlađa trudnoća - veće vrednosti skorova anksioznosti i EPDS); kao što je i očekivano, nedelja trudnoće bila je pozitivno povezana sa telesnom masom ploda na rođenju.

U populacionoj studiji na uzorku od 4366 Australijanki Yelland i saradnici su proučavali uticaj socioekonomskih faktora na pojavu depresije i anksioznosti, kao i istovremeno prisustvo oba poremećaja u prvih šest meseci nakon porođaja. Prema rezultatima DASS upitnika zastupljenost depresije bila je 17,4%, anksioznosti 12,7%, a oboje 8,1%.

Relativni rizik za razvoj depresije i anksioznosti istovremeno bio je pet puta veći kod žena koje su posle porođaja imale tri ili više

socijalnih poteškoća (gubitak posla, selidba, dolazak iz druge zemlje i nepoznavanje engleskog jezika, nedostatak novca za kupovinu hrane) (34).

U ovoj studiji se uticaj socioekonomskih faktora na vrednosti skorova depresije, anksioznosti, stresa i EPDS u obe grupe, ispoljio kroz stepen obrazovanja i zaposlenje. Osnovno obrazovanje imale su četiri trudnice u kontrolnoj grupi kod kojih nije bilo znakova pretećeg prevremenog porođaja. Slično australijskoj studiji, uočena je statistički značajna razlika vrednosti skorova depresije, anksioznosti i EPDS kod trudnica sa srednjim i visokim obrazovanjem. Ispitanice sa srednjim stepenom obrazovanja imale su statistički značajno više vrednosti skorova depresije i EPDS na prijemu.

Kohortna studija u zapadnoj Evropi u koju je uključena 641 trudnica između 20. i 28. nedelje trudnoće ispitivala je uticaj anksioznosti i depresije na pojavu prevremenih kontrakcija i pretećeg prevremenog porođaja. Učesnice istraživanja su bile sličnog socioekonomskog statusa kao i ispitanice naše studije, tj. imale dostupno rano i regularno praćenje trudnoće (studija je sprovedena u Francuskoj i Engleskoj). Žene sa visokim stepenom obrazovanja i stalnim zaposlenjem imale su najniže vrednosti skorova anksioznosti. Depresivni simptomi su bili najizraženiji kod ispitanica sa nižim stepenom obrazovanja koje su bile žrtve partnerskog nasilja. Trideset jedna pacijentkinja se prevremeno porodila, što čini 4,8% od ispitivanog uzorka. Depresivne trudnice su imale 3,3 puta veći rizik; i procenat prevremenog porođaja bio je 9,7%, u odnosu na 4% kod žena sa niskim skorom na EPDS skali. Anksioznost u ovoj studiji nije uticala na skraćenje trudnoće (35).

Nezaposlenost kao socioekonomski faktor rizika nije uticala na vrednosti skorova psiholoških upitnika u našoj studiji, jer je u obe grupe veliki broj pacijentkinja imao stalno zaposlenje - 68.3% u eksperimentalnoj i 80% u kontrolnoj grupi. Porast vrednosti skorova

na skali stresa 5. dana od uvođenja terapije progesteronom uočen je kod trudnica eksperimentalne grupe koje su imale stalno zaposlenje.

DASS upitnik korišćen je u iranskoj studiji o prediktorima anksioznosti i depresije u trudnoći. Ispitane su 142 trudnice, kod kojih je utvrđeno da niži stepen obrazovanja predviđa pojavu depresije, dok starija životna dob značajno utiče na pojavu anksioznosti. Trudnoća visokog rizika bila je zajednički prediktor za pojavu i depresije i anksioznosti u trećem trimestru (36).

Petnaest trudnica u eksperimentalnoj grupi (36.6%) je uz dijagnozu pretećeg prevremenog porođaja imalo dodatno opterećenu akušersku anamnezu: blizanačku trudnoću, prednjaćeću posteljicu, preeklampsiju i zastoj u rastu ploda.

Grupa naučnika (Benute i dr.) istraživala je uticaj perinatalnih komplikacija na pojavu depresije u grupi od 326 trudnica. Kod njih 29 (9%) potvrđeni su simptomi depresije, od čega je preeklampsija uzrokovala depresiju u 7,1%, a kardiološka oboljenja u 12,1%. Preteći prevremeni porođaj je uzrokovao depresiju kod čak 12,5% ispitanica (37).

Edinburška skala postnatalne depresije u trećem trimestru trudnoće dobro opisuje psihološki status trudne žene. Međutim, preklapanje somatskih promena (porast telesna težine i opterećenost kičmenog stuba, hipervolemija sa kardiovaskularnim smetnjama, pritisak trudne materice na okolne strukture- gastrointestinalne i urinarne tegobe i dr.) u perinatalnom periodu može biti izvor anksioznosti i stresa koji se ne mogu meriti EPDS upitnikom.

SH Lovibond i PF Lovibond su 1995. godine pokušali da jednim upitnikom obuhvate što širi spektar simptoma anksioznosti i depresije uz njihovo maksimalno razgraničenje. Primetili su da se treći poremećaj raspoloženja- stres pojavljuje kao logično objašnjenje problema nemogućnosti opuštanja, iritabilnosti i agitacije. Nastao je DASS upitnik koji je dobro obuhvatao i razlikovao simptome sva tri poremećaja: depresije, anksioznosti i stresa (38).

Skorovi upitnika DASS i EPDS u dva praćena vremena (na prijemu i 5. dan nakon uvođenja terapije progesteronom) pokazali su visoko statistički značajnu međusobnu povezanost ovih psiholoških faktora rizika u našoj eksperimentalnoj grupi.

Straub i saradnici su skrining studijom obuhvatili 14175 trudnica u periodu od 2003-2011. godine. Ispitanice su popunile EPDS upitnik. Vrednosti EPDS skora veće od 12 ili pozitivan odgovor na 10. pitanje (ako nije zaokružen odgovor „nikada” na pitanje: „Misao da povredim sebe javlja mi se...”) označavao je pozitivan skrining na prenatalnu depresiju. Kod 1298 (9,1%) je skrining bio pozitivan; u ovoj simptomatskoj kohorti je rizik od prevremenog porođaja bio 13,9%. U asimptomatskoj kohorti (EPDS skor manji od 12) rizik za prevremeni porođaj bio je značajno manji -10,3%. Autori su dokazali uzročno - posledičnu vezu antenatalnih simptoma depresije i prevremenog porođaja koja je bila nezavisna od životnog doba majke, rase (nacionalnosti), socioekonomskog statusa i anamnestičkog podatka o prethodnim prevremenim porođajima (39).

U našoj eksperimentalnoj grupi 30 pacijentkinja (73.2%) se prevremeno porodilo, a 11 (26.8%) je imalo porođaj u terminu. Istraživanje je dokazalo statistički značajnu negativnu korelaciju vrednosti skorova depresije na prijemu, kao i statistički visoko značajnu negativnu korelaciju vrednosti skorova anksioznosti i stresa petog dana od uvođenja terapije progesteronom sa prevremenim porođajem. Visoke vrednosti skorova depresije, anksioznosti i stresa bile su prediktor porođaja u ranijoj nedelji trudnoće.

U Baltimoru (Sjedinjene Američke Države) je ispitano 1399 Afro-Amerikanki u drugom i trećem trimestru trudnoće njih 117 (8,4%) je imalo spontani prevremeni porođaj – 12,7% sa izraženim simptomima prenatalne depresije, a 8% bez njih (40).

Skouteris i kolege su pratili 207 trudnica od 18. nedelje do ranog postpartalnog perioda i utvrdili da su anksioznost i depresija u dvosmernoj vezi. Depresivni simptomi u drugom trimestru predviđali

su pojavu anksioznosti posle 34. nedelje gestacije, dok su povišeni skorovi anksioznosti pre porođaja predviđali depresivne simptome u ranom puerperijumu (41).

Povišeni skorovi depresije, anksioznosti i stresa u trudnoći značajano su uticali na rađanje dece manje telesne mase. Procenat dece manje telesne mase bio je 15% u trudnoćama bez psiholoških poremećaja, a čak 32% ( $p < 0,05$ ) kada su vrednosti DASS skorova bile povišene (42).

U eksperimentalnoj grupi su jedino povišene vrednosti skora anksioznosti petog dana od uvođenja terapije progesteronom bile prediktor rađanja dece sa značajno manjom telesnom masom.

Prospektivna studija koja je uključila 110 trudnica potvrdila je značajnu povezanost hroničnog stresa majke i povišene srčane frekvence ploda. Tahikardija je direktno uticala na smanjenje rasta - biometrijskih parametara (biparijetalnog prečnika, obima glavice, dužine femura), kao i telesne mase ploda (43).

Posmatrani ishod naše studije bila je i potreba za prijemom novorođenčeta u jedinicu intenzivne nege. Kod majki koje su imale više skorove depresije na prijemu i stresa petog dana od uvođenja terapije progesteronom češće je postojala potreba za prijemom novorođenčeta u jedinicu neonatalne intenzivne nege.

Najnovija istraživanja usmerena su ka uticaju pozitivnih emocija i optimizma na dužinu trudnoće. Grupa od 3376 trudnica je u četrnaest navrata, tokom sva tri trimestra popunila upitnike o simptomima pozitivnog i negativnog raspoloženja. Značajan pad optimizma i porast depresivnih i anksioznih simptoma uočen je osam nedelja pre prevremenog porođaja (RR-relativni rizik bio je 1,5), dok u terminskim trudnoćama tog uticaja nije bilo. Psihološki činioci u prvom i drugom trimestru nisu uticali na dužinu trudnoće, niti na telesnu masu ploda (44).

U istraživanju domaćih autora je psihološkim testom samoprocene meren nivo optimizma tokom trudnoće, a nakon porođaja su ispitanice popunile EPDS upitnik. Samopoštovanje i optimizam bili su u visokoj negativnoj korelaciji sa postpartalnom depresijom (45).

Naša studija ispitivala je zadovoljstvo trudnica eksperimentalne i kontrolne grupe podrškom države. Preko 70% ispitanih u obe grupe bilo je zadovoljno podrškom države (ocena dobar, vrlo dobar i odličan). Nađena je visoko statistički značajna razlika u zadovoljstvu eksperimentalne u odnosu na kontrolnu grupu, što se može objasniti pruženom negom i zalaganjem od strane zdravstvenih radnika tokom hospitalizacije.

Lečenje postpartalne depresije progesteronom je kontroverzno. Hilgers i saradnici su prikazali rezultate prema kojima je tretman prirodnim progesteronom nakon porođaja značajno smanjio broj i intenzitet svih simptoma depresije: zamora, plačljivosti, nemoći, prisilnih misli, smanjenog apetita i noćnog znojenja.. Kod 30 pacijentkinja praćeni su simptomi postpartalne depresije. Pre uzimanja terapije progesterona broj simptoma bio je prosečno 7,57, a nakon tretmana smanjio se na prosečno 2,1 ( $p < 0.01$ ) (46).

Uticaj terapije progesteronom ispitan je i u ovom istraživanju. Dokazano je da postoji visoko statistički značajno smanjenje skorova anksioznosti, depresije, stresa i EPDS petog dana od početka terapije progesteronom u pretećem prevremenom porođaju. Efekat progesteronske terapije najviše se video u smanjenju vrednosti skora EPDS.

Veliki zagovornik profilakse postpartalne depresije prirodnim progesteronom bila je Dr Ketrin Dalton. Ispitivanu grupu činilo je 100 pacijentkinja koje su nakon prethodnog porođaja imale depresiju. Posle sledećeg porođaja i profilakse prirodnim progesteronom (intramuskularno jednom dnevno u toku 7 dana i supozitorijama od 400mg dnevno u toku dva meseca) stopa recidiva bila je 10%.



U kontrolnoj grupi je 68% porodilja imalo recidiv postpartalne depresije (47).

S druge strane, kod žena na kontracepciji gestagenima (sintetskim derivatima progesterona) tokom perioda laktacije relativni rizik (RR) za nastanak postpartalne depresije bio je 2.56 u odnosu na placebo (48).

U pregledu novije literature, mada postoje pokušaji lečenja preparatima estradiola za sublingvalnu i transdermalnu primenu, ipak se daje prednost psihofarmacima, psihoterapiji i bihevioralnoj terapiji u tretmanu postpartalne depresije. Izbor antidepressiva i psihoterapije mora biti individualizovan, nakon procene rizika i benefita za svaku pacijentkinju (49).

## **6. Zaključci**

1. Psihološki upitnici DASS i EPDS mogu uspešno da izmere simptome depresije, anksioznosti i stresa u pretećem prevremenom porođaju.
2. Starije životno doba i veći indeks telesne mase pre trudnoće su prediktori povišenih vrednosti na skalama depresije, anksioznosti i EPDS.
3. Niži stepen obrazovanja je značajan socioekonomski prediktor anksioznosti i depresije u pretećem prevremenom porođaju.
4. Prema rezultatima ove studije eksperimentalna grupa je bila zadovoljna podrškom države trudnim ženama.
5. Postoji visoko statistički značajna povezanost povišenih vrednosti skorova DASS i EPDS skale sa porođajem u ranijoj nedelji trudnoće.
6. Anksioznost trudnice je prediktor rađanja deteta značajno manje telesne mase.
7. Depresija i stres trudnice bili su značajni prediktori smeštaja novorođenčeta u jedinicu neonatalne intenzivne nege.
8. Terapija progesteronom je u ovoj studiji visoko značajno smanjila vrednosti skorova na skalama depresije, anksioznosti, stresa i EPDS u pretećem prevremenom porođaju, te tako možda posredno uticala na produžetak trudnoće.

Pružanje adekvatne medicinske i psihološke podrške trudnoj ženi doprineće povoljnom ishodu pretećeg prevremenog porođaja. Pozitivno iskustvo i izgrađeno poverenje u zdravstveni sistem opredeliće parove za rađanje većeg broja dece.

## *LITERATURA*

1. Živanović Ž. Porodaj. U: Živanović Ž. Vodič kroz porodiljstvo. Beograd: Ginekološko-akušerska sekcija SLD: 2014. s. 257-86.
2. Živanović Ž. Početak porođaja. U: Živanović Ž, Stanojević D, urednici. Trudnoća, porođaj, posleporođajno doba i novorođenče. Beograd: Ginekološko-akušerska klinika „Narodni front”: 2012. s. 209.
3. Smith R, Smith JI, Shen X, Engel PJ, Bowman ME, McGrath SA, et al. Patterns of Plasma Corticotropin-Releasing Hormone, Progesterone, Estradiol, and Estriol Change and the Onset of Human Labor. *J ClinEndocrinolMetabol*, 2009;DOI:10.1210/jc.2008-2257.
4. Homburg R. Endokrinologija trudnoće i porođaja. U:Prelević MG. Klinička reproduktivna endokrinologija. Beograd: Nauka: 1996. s.185-87.
5. Smith R, Imtiaz M, Banney D, Paul JW, Young RC. Why the heart is like an orchestra and the uterus is like a soccer crowd. *Am J Obstet Gynecol*, 2015 Jun 23. pii: S0002-9378(15)00653.
6. Muglia LJ, Katz M.The Enigma of Spontaneous Preterm Birth.*NEngl J Med*, 2010;362:529-535.
7. Guinn DA, Gibbs RS. Preterm labor and delivery. In: Scot RJ, Gibbs RS, Karlan BY, editors. *Danforth's Obstetrics and Gynecology* 9th ed.Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: 2003.p.173-191.
8. Pricop F, Butureanu St.Nasterea prematura. In: Munteanu I. *Tratat de obstetrica*. Bucuresti: Editura academiei Romane: 2000.p.494-508.
9. Creasy R. Preterm birth prevention: where are we? *Am J Obstet Gynecol*, 1993;168:1223–1230.

10. American College of Obstetricians and Gynecologists. Assessment of risk factors for preterm birth. ACOG Practice Bulletin No. 31, 2001.
11. Di Renzo GC, Cabero RL, Radunovic N et al. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth. *J MaternFetal Neonatal Med*, 2011; 24 (5): 659-667.
12. Mella MT, Berghella V. Prediction of preterm birth: cervical sonography. *Semin Perinatal*, 2009; 33:317-324. Review.
13. Reichmann JP. Home uterine activity monitoring: the role of medical evidence. *Obstet Gynecol*, 2008; 112(2) Part 1: 325-327.
14. Bergella V, Hayes E, Visintine J, Baxter JK. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008; 8 (4): CD006843. Oct; Review.
15. Borna S, Sahabi N. Progesterone for maintenance tocolytic therapy after threatened preterm labor: a randomized controlled trial. *Aust. N Z J Obstet Gynaecol*, 2008;48:58-63.
16. Hegazy AMA. Lectures of Human Embryology. Electronic citation. <http://faculty.mu.edu.sa/public/uploads/1357371430.8519Lectures>
17. Bila S. Hormonsko-sekretorna funkcija posteljice. U: Dinulović DS, urednici. *Opstetricija*. Beograd:Službeni list SRJ: 1996.s. 153-155.
18. Schumacher M, Robert F, Baulieu EE. Neurosteroids: trophic effects in the nervous system. *J Soc Biol*, 1999;193(3):285-92.
19. Japundžić I. Mehanizam delovanja reproduktivnih steroidnih hormona. U:Prelević MG. *Klinička reproduktivna endokrinologija*. Beograd: Nauka: 1996.s. 41-43.
20. Mingde Wang. Neurosteroids and GABA-A Receptor Function.*Front Endocrinol (Lausanne)*, 2011; 2: 44.

21. Brunton, PJ, Russell, JA. Allopregnanolone and suppressed hypothalamo-pituitary-adrenal axis stress responses in late pregnancy in the rat. *Stress*, 2011; 14: 6–12.
22. Damjanović A. Postpartalni mentalni poremećaji. Doktorska disertacija, Medicinski fakultet, Beograd, 2001.
23. Tschan W. The interface between psychiatry and obstetrics: Comprehensive perinatal care. 157th American Psychiatric Association Annual Meeting at New York, NY. APA Issue Workshop#78, 2004.
24. Lyons S. Post-traumatic stress disorder following childbirth: causes, prevention and treatment. In: Clement S, editors. *Psychological perspectives on pregnancy and childbirth*. Edinburgh: Churchill Livingstone: 1998.p.123-143.
25. Foy DW. Introduction and description of the disorder. In: Foy DW editors. *Treating PTSD: cognitive-behavioural strategies*. New York: Guilford Press: 1992.
26. Halbreich U. The association between pregnancy processes, preterm delivery, low birth weight and postpartum depressions- The need for interdisciplinary integration. *Am J Obs Gynecol*, 2005; 193:1312-22.
27. Correia LL, Linhares MBM. Maternal anxiety in the pre- and postnatal period: a literature review. *Rev Latino-am.Enfermagem*, 2007; 15(4):677-83.
28. Gaynes BN, Meltzer-Brody S, Gartlehner G et al. (2005). Prenatal depression: Prevalence, screening accuracy and screening outcomes. Agency for Health Care Research and Quality, Evidence report No 119. p. 6-7.
29. Rudge CVC, Calderon IMP, Dias A, Lopes GP, Barbosa AP, Maestá I et al. Design and validity of a questionnaire to assess sexuality in pregnant women. *Reproductive Health*, 2009; 6:12.

30. Crawford JR, Henry JD. The Depression Anxiety Stress Scales (DASS): Normative data and latent structure in a large non-clinical sample. *Br J Clin Psychol*, 2003; 42:111–31.
31. Cox J, Holden J. Antenatal research and the EPDS. In: *Perinatal mental health : a guide to the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS)*. London : Gaskell, ©: 2003. p. 29-30.
32. WHO. *Mental health and development: Targeting people with mental health conditions as a vulnerable group*. Geneva: WHO Press; 2010.
33. Hartley M, Tomlinson M, Greco E et al. Depressed mood in pregnancy: Prevalence and correlates in two Cape Town peri-urban settlements. *Reprod Health*, 2011; 8: 9.
34. Yelland J, Sutherland G, Brown SJ. Postpartum anxiety, depression and social health: findings from a population-based survey of Australian women. *BMC Public Health*, 2010; 10:771.
35. Dayan J, Creveuil C, Marks MN, Conroy S, Herlicoviez M, Dreyfus M and Tordjman S. Prenatal Depression, Prenatal anxiety and Spontaneous Preterm Birth: A Propective Cohort Study Among Women With Early and Regular Care. *Psychosom Med*, 2006; 68 (6): 938-946.
36. Rezaee R, Framarzi M. Predictors of mental health during pregnancy. *Iran J Nurs Midwifery Res*, 2014 Feb; 19(7 Suppl1): S45–S50.
37. Benute GRG, Nomura RMY, Siracuza RJ, Fraguas Jr R, Lucia MCS, Zugaib M. Depression during pregnancy in women with a medical disorder: risk factors and perinatal outcomes. *Clinics*, 2010; 65 (11): 1127-1131.
38. Lovibond PF, Lovibond SH. The structure of negative emotional states: comparison of the Depression anxiety stress scales (DASS) with the Beck depression and anxiety inventories. *Behav. Res. Ther*, 1995; 33 (3): 335-43.

39. Straub H, Adams M, Kim JJ, Silver RK. Antenatal depressive symptoms increase the likelihood of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*, 2012;207:329.e1-4.
40. Orr ST, James SA, Blackmore Prince C. Maternal prenatal depressive symptoms and spontaneous preterm births among African-American women in Baltimore, Maryland. *Am J Epidemiol*, 2002; 156 (9): 797-802.
41. Skouteris H, Wertheim E, Rallis S, Milgrom J, Paxton SJ. Depression and anxiety through pregnancy and the early postpartum: an examination of prospective relationships. *J Affect Disord*, 2009; 113: 303-308.
42. Din ZU. Determinants of Antenatal Psychological Distress Among Pakistani Women. *Archive of Neuropsychiatry*, 2015; 52(2).
43. Shafizadeh M, Mehdizadeh M. Relationship Between Maternal Distress with Fetus Growth Rate: Mediator Role of Heart Rate. *J Applied Sci*, 2009; 9 (1): 193-196.
44. Pesonen A-K, Lahti M, Kuusinen T, Tuovinen S, Villa P, Hämäläinen E, et al. (2016) Maternal Prenatal Positive Affect, Depressive and Anxiety Symptoms and Birth Outcomes: The PREDO Study. *PLoS ONE* 11(2): e0150058. doi:10.1371/journal.pone.0150058.
45. Fazlagić A, Soleša-Grijak Đ. Optimizam i emocionalna inteligencija kod postpartalne depresije. Sažetak radova. VII dani primenjene psihologije, Niš; 2011.
46. Hilgers TW. Postpartum depression. In: *The Medical and Surgical Practice of NaProTECHNOLOGY*. Pope Paul VI Institute Press: 2006.p.377.
47. Dalton K. Successful prophylactic progesterone for idiopathic postnatal depression. *Int. J. Prenatal and Perinatal Studies*, 1989:323–327.

48. Lawrie TA<sup>1</sup>, Hofmeyr GJ, De Jager M, Berk M, Paiker J, Viljoen E. A double-blind randomised placebo controlled trial of postnatal norethisterone enanthate: the effect on postnatal depression and serum hormones. *Br J Obstet Gynaecol*, 1998 Oct; 105(10):1082-90.
49. Scalea TL, Wisner KL. Pharmacotherapy of Postpartum Depression. *Expert Opin Pharmacother*, 2009 Nov; 10(16): 2593–2607.  
doi: 10.1517/14656560903277202



**Prilog I- Semistrukturisani intervju o sociodemografskim podacima**

Broj istorije (protokola pregleda):

**Molimo Vas da upišete odgovor ili zaokružite jedan od ponuđenih:**

<b>I – Sociodemografske karakteristike</b>	
1- Životna dob trudnice: _____ Životna dob partnera (oca deteta): _____	2- Gestacijska starost (u kojoj ste nedelji trudnoće?): _____
3- Partnerski status: (1) venčani/ živite zajedno (2) bez partnera (3) drugi (navesti koji) _____	4- Obrazovanje: (1) osnovna škola (2) srednja škola (3) viša škola/fakultet
5- Religija (1) Hrišćanska (2) Muslimanska (3) _____	6- Da li ste zaposleni? (1) ne (2) da, imam stalno zaposlenje (3) da, ali trenutno nemam posao
7- Koliko ste imali kilograma pre trudnoće? ----- ----- 8- Koliko ste visoki? ----- -----	9- Da li pušite? (1) da, preko 20 cigareta dnevno (2) da, 10-tak cigareta dnevno (3) ne u trudnoći (4) ne
10- Da li konzumirate alkoholna pića ? (a) da (b) da, ali ne u trudnoći (c) ne	11- Da li uzimate lekove za smirenje ? (a) da, povremeno (b) da, po preporuci lekara (c) ne
12- Da li je vaša ishrana redovna i raznovrsna? (a) da, jedem sve što je zdravo (b) da, jedem sve što mogu da priuštim (c) ne, nemam apetit (d) ----- -----	13- Da li je ovo planirana trudnoća? (a) da (b) ne (c) -----
14- Podršku najbližih u trudnoći opisali biste kao: (a) dobru (b) osrednju (c) nemam podršku najbližih (d) -----	15- Podršku našeg društva trudnim ženama ocenite od 1 (loša podrška) do 5 (odlična podrška) i ako želite obrazložite Ocena: ----- -----

## ***Prilog II-Skala depresije, anksioznosti i stresa (DASS)***

Broj istorije (protokola):

Pročitajte svaku od navedenih rečenica i zaokružite broj sa desne strane koji najbolje opisuje kako ste se osećali u **poslednjih nedelju dana**. Ne postoji tačan ili netačan odgovor. Nemojte se predugo zadržavati na pojedinim rečenicama.

*Brojevi znače:*

*0 Ni malo*

*1 Pomalo ili ponekad*

*2 U priličnoj meri ili često*

*3 Uglavnom ili skoro uvek*

- |  |         |
|--|---------|
| 1. Primetila sam de me sitnice iznerviraju.  | 0 1 2 3 |
| 2. Primetila sam da mi se suše usta  | 0 1 2 3 |
| 3. Nisam imala nikakvo lepo osećanje   | 0 1 2 3 |
| 4. Imala sam poteškoća sa disanjem (recimo, osetila sam ubrzano disanje<br>a nisam se fizički zamorila).                 | 0 1 2 3 |
| 5. Nisam imala snage da se pokrenem.   | 0 1 2 3 |
| 6. Preterano reagujem u nekim situacijama.   | 0 1 2 3 |
| 7. Osećam da se tresem (noge me "izdaju").   | 0 1 2 3 |
| 8. Teško mi je da se opustim.  | 0 1 2 3 |
| 9. Nalazila sam se u situacijama u kojima sam bila toliko nervozna da mi je<br>bilo pravo olakšanje kada su se završile. | 0 1 2 3 |
| 10. Osećala sam da nemam čemu da se nadam.   | 0 1 2 3 |
| 11. Primetila sam da se lako iznerviram.   | 0 1 2 3 |

12. Primetila sam da koristim dosta “nervozne energije” . 0 1 2 3
13. Osećala sam se tužno i depresivno. 0 1 2 3
14. Primetila sam da gubim strpljenje kada me nešto sputava (recimo kada čekam u redu, na semaforu i sl.) 0 1 2 3
15. Imala sam osećaj da ću se onesvestiti. 0 1 2 3
16. Primetila sam da sam izgubila interes za većinu stvari. 0 1 2 3
17. Osećala sam da kao osoba ne vredim mnogo. 0 1 2 3
18. Bila sam jako osetljiva. 0 1 2 3
19. Vidno sam se znojila (napr. dlanovi) iako nije bilo vruće niti sam se fizički zamorila. 0 1 2 3
20. Osećala sam se uplašeno bez razloga. 0 1 2 3
21. Mislila sam da život ne vredi baš mnogo. 0 1 2 3
22. Bilo mi je teško da se smirim. 0 1 2 3
23. Imala sam poteškoća sa gutanjem. 0 1 2 3
24. Šta god da sam radila nije mi pričinjalo zadovoljstvo. 0 1 2 3
25. Osetila sam rad srca iako se nisam fizički zamorila (napr. lupanje srca, ili osećaj da srce “preskače”). 0 1 2 3
26. Osećala sam se tužno i jadno. 0 1 2 3
27. Bilo me je lako iznervirati. 0 1 2 3
28. Osećala sam da sam blizu panike. 0 1 2 3
29. Kada me je nešto iznerviralo bilo mi je teško da se smirim. 0 1 2 3

30. Osećam da bih se izgubila pred nekim lakim ali nepoznatim zadatkom 0 1 2 3
31. Ništa nije moglo da me zainteresuje. 0 1 2 3
32. Primetila sam da mi je teško da tolerišem kada me nešto prekine u onome što radim. 0 1 2 3
33. Osećala sam da sam napeta. 0 1 2 3
34. Osećala sam se prilično bezvredno. 0 1 2 3
35. Nerviralo me je kada me nešto prekida u onome što radim 0 1 2 3
36. Osećala sam se preplašeno. 0 1 2 3
37. Nisam videla nikakvu nadu u budućnosti. 0 1 2 3
38. Osećala sam da je život besmislen. 0 1 2 3
39. Primetila sam da se nerviram. 0 1 2 3
40. Bojala sam se situacija u kojima bih mogala da se uspaničim i napravim budalu od sebe. 0 1 2 3
41. Osetila sam da se tresem (napr. tresle su mi se ruke). 0 1 2 3
42. Primetila sam da mi je teško da ostvarim inicijativu i započnem bilo šta. 0 1 2 3

### *Prilog III- Edinburška skala postnatalne depresije*

Broj istorije (protokola):

Pročitajte svaku od navedenih rečenica i zaokružite slovo ispred odgovora koji najbolje opisuje kako ste se osećali u poslednjih nedelju dana:

- I. Sposobna sam da se nasmejem i vidim smešnu stranu stvari.
  - a) Da, kao što sam to i obično uvek mogla
  - b) Ne toliko puno sada
  - c) Definitivno ne toliko sada
  - d) Nisam to u stanju
  
- II. Gledam u napred sa zadovoljstvom na stvari koje će se dešavati.
  - a) Onoliko koliko sam uvek bila u stanju
  - b) Nešto manje nego pre
  - c) Definitivno manje nego pre
  - d) Teško doživljavam sve što mi se događa i što će mi se desiti
  
- III. Okrivljujem sebe bespotrebno kada stvari krenu loše.
  - a) Da, većinu vremena
  - b) Ponekad
  - c) Ne tako često
  - d) Nikada
  
- IV. Napeta sam ili zabrinuta bez posebnog razloga.
  - a) Ne, nikada
  - b) Retko, ponekad
  - c) Da, ponekad
  - d) Da, često
  
- V. Osećam se zaplašenom ili panično, bez posebnog razloga.
  - a) Da, zaista često
  - b) Da, ponekad
  - c) Ne toliko mnogo
  - d) Ne, nikada

VI. Stvari i dešavanja oko njih me značajno opterećuju.

- a) Da, većim delom vremena nisam u stanju da se sa njima suočim
- b) Da, ponekad nisam u stanju da se sa njima suočim kao nekada
- c) Ne, većinom vremena se dobro adaptiram (suočavam)
- d) Ne, savladavam ih uobičajeno lako

VII. Osećam se loše (nesrećno) kada imam teškoće sa snom.

- a) Da, većinom vremena
- b) Da, ponekad
- c) Ne tako često
- d) Ne, nikada

VIII. Osećam se tužnom ili jadnom.

- a) Da, većinom vremena
- b) Da, prilično često
- c) Ne tako često
- d) Ne, nemam takav osećaj

IX. Osećam se strašno nesrećno kada se rasplačem.

- a) Da, većinom vremena
- b) Da, prilično često
- c) Samo povremeno
- d) Ne, nikada

X. Misao da sebe povredim javlja mi se

- a) Da, prilično često
- b) Ponekad
- c) Teško
- d) Nikada

## *Biografija autora*

Dr Elena D. Đaković rođena je 8.8.1973. god. u Vršcu. Osnovnu školu i gimnaziju završila je u Vršcu kao nosilac diplome Vuk Karadžić.

Upisala je Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu 1992. i diplomirala 29.9.1998. god. sa prosečnom ocenom 9.08

Školske 1998/99. upisala je prvu godinu magistarskih studija na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu- smer Humana reprodukcija, a oktobra 1999. specijalističke studije iz ginekologije i akušerstva.

Avgusta 2000. god. primljena je u stalni radni odnos u GAK "Narodni Front" u Beogradu.

Magistarsku tezu pod nazivom "Činioci prognoze adenokarcinoma endometrijuma" odbranila je 9.1.2003. i stekla akademski naziv magistra medicinskih nauka.

10.5. 2004. položila je, sa ocenom odličan, specijalistički ispit i stekla stručni naziv specijaliste ginekologije i akušerstva.

Jula 2007.u saradnji sa načelnikom Dnevne bolnice u klinici "Narodni front" i organizacijom " ...Iz Kruga" napisala je publikaciju : " Moje pravo je da budem zdrava" o programu prevencije malignih bolesti na reproduktivnim organima žena sa invaliditetom.

U novembru 2008. na Svetskom kongresu kontroverzi u ginekologiji u Parizu usmeno prezentovala rad "Disability and cervical cancer screening-Serbian experience".

Krajem maja 2014.učestvovala na II međunarodnom kongresu minimalno invazivne hirurgije u Temišvaru sa radom:"Hysteroscopic resction-uterus septus"-prva nagrada za najbolju poster prezentaciju.

U septembru 2015. učestvovala na I nacionalnom kongresu minimalno invazivne hirurgije sa usmenom prezentacijom "Odsustvo jajnika kao usputan nalaz tokom laparoskopije- prikaz slučaja".

Na 60. Ginekološko-akušerskoj nedelji GAS SLD (jun 2016.) usmeno prezentovala rad „SIS-sonohisterografija slanim rastvorom u ranoj dijagnostici hiperplazije endometrijuma”.

Živi u Beogradu, ima dvoje dece.

Prilog 1.

## Izjava o autorstvu

Đaković D. Elena

Potpisani-a \_\_\_\_\_

broj upisa \_\_\_\_\_

### Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

“Analiza psiholoških faktora rizika u trudnoćama sa pretećim prevremenim porođajem”

---

---

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

26.5.2016.

Potpis doktoranda

U Beogradu, \_\_\_\_\_

Elena Đaković



Prilog 2.

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

**Đaković D. Elena**

Ime i prezime autora \_\_\_\_\_

Broj upisa \_\_\_\_\_

Studijski program \_\_\_\_\_

Naslov rada "Analiza psiholoških faktora rizika u trudnoćama sa pretećim prevremenim porođajem"

\_\_\_\_\_

Mentor Prof. Dr Snežana Rakić

\_\_\_\_\_

Đaković D. Elena

Potpisani \_\_\_\_\_

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

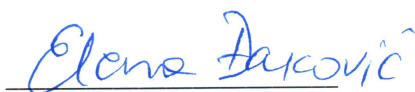
Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

26.5.2016.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, \_\_\_\_\_



**Prilog 3.**

## Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

“Analiza psiholoških faktora rizika u trudnoćama sa pretećim prevremenim porođajem”

---

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo

2. Autorstvo - nekomercijalno

3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade

4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima

5. Autorstvo – bez prerade

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

**26.5.2016.**

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, \_\_\_\_\_

Elene Đaković

1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.

2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.

3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.

4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.

5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.

6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.