



**Univerzitet u Novom Sadu
Medicinski fakultet
Doktorske studije**

***Analiza respiratornih poremećaja tokom spavanja
kod žena sa rizičnim trudnoćama***

doktorska disertacija

mentor: prof. dr Vesna Kopitović

kandidat:

mentor: prof. dr Ivan Kopitović

Asist. mr sc. med. dr Dragan Stajić

Novi Sad, 2016. godina

Rad je urađen na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog Centra Vojvodine, i u centru za medicinu sna Instituta za plućne bolesti Vojvodine u Novom Sadu.

Zahvalnica

Zahvaljujem se svojim mentorima prof. dr Vesni Kopitović i prof. dr Ivanu Kopitoviću, kao i dr Stevanu Milatoviću na ukazanom poverenju, saradnji i nesebičnoj podršci tokom izrade ove disertacije i veselim se zajedničkim budućim saradnjama.

Posveta

Mojoj porodici,

Hvala Vam na pažnji, podršci i razumevanju.

UNIVERZITET U NOVOM SADU

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska teza
Ime i prezime autora: AU	Asist. mr sc. med. dr Dragan Stajić
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof.dr Vesna Kopitović, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu
Naslov rada: NR	Analiza respiratornih poremećaja tokom spavanja kod žena sa rizičnim trudnoćama
Jezik publikacije: JP	Srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	Engleski (latinica)
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2016
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3

Dragan Stajić
Doktorska disertacija

Fizički opis rada: FO	(broj poglavlja 8/ stranica 138/ tabela 10/ slika 7 / grafikona 22 / referenci 186/ priloga 3)
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Perinatalna medicina, medicina sna
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	respiratorni poremećaji; visoko-rizična trudnoća; komplikacije u trudnoći; respiratorna terapija; san; neinvazivna ventilacija; prospektivne studije
UDK	616.8-009.836:616.24-008.4]:618.3-055.26
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, 21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
Važna napomena: VN	Nema
Izvod: IZ	<p>Uvod: Tematika ove doktorske teze, usmerena je na analizu respiratornih poremećaja tokom spavanja, uzimajući u obzir činjenicu da se većina trudnica žali na poremećaje u ovoj sferi. Akcenti na ovom polju, odnose se na identifikaciju ovih patoloških stanja u trudnoći. Zato se ovi poremećaji moraju posmatrati integrisano sa rizičnim trudnoćama, ne samo kao njihovi pratioci, već najverovatnije i uzročnici i bitni činiooci.</p> <p>Cilj istraživanja: Cilj nam je bio da ukažemo na neophodnost primene neinvazivne ventilacije kod selektovane grupe trudnica, koja ima poremećeno disanje tokom spavanja, prema praktičnom kliničkom protokolu koji će, nadamo se, proisteći iz ovog istraživanja</p> <p>Metodologija: Istraživanje je sprovedeno u formi prospektivne studije, na Klinici za ginekologiju i akušerstvo, Kliničkog centra Vojvodine i u Centru za medicinu sna, Instituta za plućne bolesti Vojvodine, u periodu: od maja 2009. do juna 2011 godine. i obuhvatilo je finalno 110 trudnica. Studija je po tipu bila kohortna i eksperimentalna, pošto je identifikovala ispitanice na osnovu prisustva određenog faktora (SDB) i uticaj prisustva, odnosno odsustva predložene terapijske intervencije na tok i ishod trudnoće.</p> <p>Rezultati:</p> <ul style="list-style-type: none">– Respiratorni poremećaji tokom spavanja (SDB) su većinom tranzitornog karaktera tokom trudnoće, bez razlike između rizičnih trudnoća i onih uobičajenog toka;– SDB tokom rizičnih trudnoća, uopšteno gledano, negativno utiču na tok i ishod istih;– Primenom neinvazivne ventilacije (NIV), postiže se signifikatno smanjenje dnevne pospanosti (mereno sa ESS) i poboljšanje oksigenacije, te

	<p>redukcija kardiovaskularnih i metaboličkih komplikacija bez statistički značajne razlike sa i bez NIV-a;</p> <ul style="list-style-type: none">– Trudnice lečene sa NIV (grupa 1) imaju duže trajanje gestacije u odnosu na nelečene (grupa 2) bez statistički značajne razlike;– Rezultati Apgar-skora takođe su viših vrednosti kod grupe 1 u odnosu na grupu 2 (bez NIV-a) bez statistički značajne razlike;– Nije zabeležena statistički značajna razlika telesne mase novorođenčadi između grupe 1 i grupe 2, kao ni kod obe grupe u odnosu na kontrolnu (grupu 3);– Pojava hipertenzivnog sindroma u grupama 1 i 2 je bez signifikantne razlike iako je manje trudnica imalo ovaj sindrom u grupi 1;– Prisustvo SDB nije uticalo na način završetka porođaja u svim ispitivanim grupama, ali su rizične trudnoće češće završavane operativnim putem. <p>Zaključak: Naučna opravdanost disertacije, ogleda se u tome, da se po prvi put, na našim prostorima, uvođenjem neinvazivne ventilacije, kod pacijentkinja sa rizičnim trudnoćama, utiče na parametre perinatalnog ishoda i bolje zdravstveno stanje trudnica i njihovih novorođenčadi. Velika ekspanzija naučnog istraživanja u vodećim svetskim centrima o ovoj problematici, a imajući u vidu izražen trend negativnog prirodnog priraštaja u našoj sredini, navela nas je na neophodnost rešavanja ovog problema na domaćem terenu, kao jednom od prioriteta u naučno-istraživačkom radu i praktičnom medicinskom delovanju.</p>
Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP	28.01.2010.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik: član: član:

UNIVERSITY OF NOVI SAD
ACIMSI

KEY WORD DOCUMENTATION

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD thesis
Author: AU	Ass. mr sc. med. dr Dragan Stajić, MD, PhD
Mentor: MN	Associated professor Vesna Kopitović, MD, PhD Associated professor Ivan Kopitović, MD, PhD
Title: TI	Analysis of respiratory disturbances during sleep in women with high-risk pregnancies
Language of text: LT	Serbian (Latin)
Language of abstract: LA	Serbian/English
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2016
Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3

Dragan Stajić
Doktorska disertacija

Physical description: PD	chapter 8 / pages 138 / tables 10 / pictures 7 / charts 22/ literature quotation 186 / annex 3
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Perinatal Medicine, Sleep medicine
Subject, Key words SKW	Respiration Disorders; Pregnancy, High-Risk; Pregnancy Complications; Respiratory Therapy; Sleep; Noninvasive Ventilation; Prospective Studies
UC	616.8-009.836:616.24-008.4]:618.3-055.26
Holding data: HD	Library of Faculty of Medicine Novi Sad, 21000 Novi Sad, Serbia, Hajduk Veljkova 3
Note: N	None
Abstract: AB	<p>Background: The theme of this thesis is focused on the analysis of respiratory disorders during sleep, since most pregnant women complain of sleep disturbances. The goal is to identify pathological respiratory disorders in pregnancy, considering them an integral part of high risk pregnancy, being most likely a cause of some of them, not only a side effect.</p> <p>Objective: The aim of the study was to point out the necessity of application of non-invasive ventilation in selected pregnant women who have disrupted breathing during sleep. Based on the results of this research, a clinical protocol is developed.</p> <p>Method: The research was conducted in the form of prospective studies in the Department of Gynecology and Obstetrics, Clinical Center and the Center for sleep medicine, Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina, in the period from May 2009 through June 2011 godine.U covered the final 110 pregnant women. The study by the type of the cohort and experimental, as the respondent identified by the presence of certain factors (SDB) and the effect of the presence or the absence of the proposed therapeutic interventions on the course and outcome of pregnancy.</p> <p>Results:</p> <ul style="list-style-type: none">- respiratory disorders during sleep (SDB) are mostly transitory nature during pregnancy, with no difference between risk pregnancies and those ordinary course;- SDB during high-risk pregnancies, in general, negatively affect the course and outcome of the same;- Application of non-invasive ventilation (NIV), achieved statistical significance reduce daytime sleepiness (measured with the ESS) and improve oxygenation and reduce cardiovascular and metabolic complications with no statistically significant differences with and without NIV;- Pregnant women treated with NIV (group 1) have a longer duration

Dragan Stajić
Doktorska disertacija

	<p>of gestation compared to untreated (Group 2) with no statistically significant differences;</p> <ul style="list-style-type: none">- Results Apgar-score values were also higher in group 1 compared to group 2 (without NIV) with no statistically significant differences;<ul style="list-style-type: none">o Not statistically significant difference in body weight between newborns Group 1 and Group 2, or in both groups compared to the control group (group 3);o The emergence of hypertensive syndrome in groups 1 and 2 is no significant difference although less of pregnant women have this syndrome in group 1;- The presence of SDB did not affect the ending of delivery in all groups, but risk pregnancies often ends with surgically. <p>Conclusion: For the first time in the region, non-invasive ventilation in patients with high-risk pregnancies is introduced, which will influence perinatal outcomes and improve health of pregnant women and their newborns. Since there is a negative trend of natural population increase in Serbia, new scientific developments in this field enable better medical care, as one of the priorities of scientific research.</p>
Accepted on Senate on: AS	28.01.2010.
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	president: member: member:

SADRŽAJ

SADRŽAJ	11
ABSTRAKT	14
SUMMARY	15
1. UVOD	16
2. FIZIOLOGIJA RESPIRATORNOG I KARDIOVASKULARNOG SISTEMA U TRUDNOĆI	20
2.1. Anatomske i funkcionalne promene respiratornog sistema	20
2.2. Kardiovaskularne promene u trudnoći	24
2.3. Fiziologija spavanja u trudnoći	26
2.4. Saturacija kiseonika, oksigenacija ploda i fiziologija transporta kiseonika kroz posteljicu	27
2.5. Hipoksija u trudnoći	30
2.6. Respiratorni poremećaji u toku spavanja u trudnoći	31
2.6.1. Učestalost OSAHS u trudnoći	33
2.7. Efekat trudnoće na respiratorne poremećaje u toku spavanja	35
2.7.1. Veza respiratornih poremećaja tokom spavanja i nepovoljnog ishoda trudnoće	37
2.7.2. Fetalne komplikacije i respiratorni poremećaji tokom spavanja	39
2.8. Specifična oboljenja u trudnoći	42
2.8.1. Hipertenzivni sindrom u trudnoći	43
2.8.2. Preeklampsija	43
2.9. Dijagnostika i terapija SDB u trudnoći	44
2.9.1. Polisomnografija u trudnoći	46
2.9.2. Terapija SDB u trudnoći	52
2.9.3. Postpartalni tretman SDB	56
3. CILJEVI I HIPOTEZE	58
3.1. Ciljevi istraživanja	58
3.2. Istraživačke hipoteze	59
4. MATERIJAL I METODE	61
4.1. Predmet istraživanja	61
4.2. Tok i faze istraživanja	61

4.2.1. I faza	62
4.2.1.1. Kriterijumi za uključivanje u istraživanje	64
4.2.1.2. Kriterijumi za isključivanje iz istraživanja	65
4.2.2. II faza	65
4.2.3. III faza.....	67
4.2.3.1. Perinatološki parametri kliničkog toka trudnoće	68
4.2.3.2. Perinatološki parametri ishoda trudnoće	71
4.3. Metode naučnog istraživanja	72
4.4. Planirani rezultati rada.....	73
4.5. Društvena i naučna opravdanost istraživanja	73
4.6. Etički aspekti planiranog ispitivanja	74
5. REZULTATI RADA	76
5.1. Interpretacija rezultata dobijenih istraživanjem	76
5.2. Analiza osnovnih demografskih karakteristika i antropometrijskih merenja	77
5.3. Analiza respiratornih parametara polisomnografskog ispitivanja	78
5.4. Analiza perinatalnog ishoda	81
5.5. Analiza hipertenzivnog sindroma i načina završetka porođaja	88
5.5.1. Analiza načina porođaja po grupama.....	92
6. DISKUSIJA REZULTATA	95
6.1. Demografske i antropometrijske karakteristike ispitivanih trudnica.....	96
6.2. Selekcija ispitanica	97
6.3. Respiratorni parametri	98
6.3.1. Patofiziološki aspekti uticaja respiratornih poremećaja tokom spavanja na ishod trudnoće	101
6.3.2. Inflamacija kao patofiziološki mehanizam lošeg ishoda trudnoće	103
6.3.3. Uticaj hipoksije na ishod trudnoće.....	105
6.4. Uticaj respiratornih poremećaja tokom spavanja i njihovog lečenja na telesnu masu novorođenčadi	106
6.5. Dostignuta gestacijska starost i prevremeni porođaj	108
6.6. Vrednosti Apgar skora.....	112
6.7. Razvoj hipertenzivnog sindroma u trudnoći.....	113
6.8. Uticaj SDB-a na način porođaja	115
6.9. Patofiziološke posledice hipoksije u trudnoći na perinatalne ishode	117
6.10. Rezultati drugih studija o uticaju respiratornih poremećaja tokom spavanja na ishod trudnoće	119

6.11. Prednosti i nedostaci studije.....	124
7. ZAKLJUČCI.....	126
PRILOG I	127
PRILOG II	130
PRILOG III	132
8. LITERATURA.....	133
BIOGRAFIJA.....	146
Bibliografija	148

ABSTRAKT

Tematika ove doktorske teze, usmerena je na analizu respiratornih poremećaja tokom spavanja, uzimajući u obzir činjenicu da se većina trudnica žali na poremećaje u ovoj sferi. Akcenti na ovom polju, odnose se na identifikaciju ovih patoloških stanja u trudnoći. Zato se ovi poremećaji moraju posmatrati integrisano sa rizičnim trudnoćama, ne samo kao njihovi pratioci, već najverovatnije i uzročnici i bitni činioci. U tom svetlu, istraživanje je sprovedeno u formi prospektivne studije, na Klinici za ginekologiju i akušerstvo, Kliničkog centra Vojvodine i u Centru za medicinu sna, Instituta za plućne bolesti Vojvodine, u periodu: od maja 2009. do juna 2011 godine. i obuhvatilo je finalno 110 trudnica. Studija je po tipu bila kohortna i eksperimentalna, pošto je identifikovala ispitanice na osnovu prisustva određenog faktora (SDB) i uticaj prisustva, odnosno odsustva predložene terapijske intervencije na tok i ishod trudnoće.

Cilj nam je bio da ukažemo na neophodnost primene neinvazivne ventilacije kod selektovane grupe trudnica, koja ima poremećeno disanje tokom spavanja, prema praktičnom kliničkom protokolu koji će, nadamo se, proisteći iz ovog istraživanja. Naučna opravdanost disertacije, ogleda se u tome, da se po prvi put, na našim prostorima, uvođenjem neinvazivne ventilacije, kod pacijentkinja sa rizičnim trudnoćama, utiče na parametre perinatalnog ishoda i bolje zdravstveno stanje trudnica i njihovih novorođenčadi. Velika ekspanzija naučnog istraživanja u vodećim svetskim centrima o ovoj problematici, a imajući u vidu izražen trend negativnog prirodnog priraštaja u našoj sredini, navela nas je na neophodnost rešavanja ovog problema na domaćem terenu, kao jednom od prioriteta u naučno-istraživačkom radu i praktičnom medicinskom delovanju.

Ključne reči: *respiratorni poremećaji; visoko-rizična trudnoća; komplikacije u trudnoći; respiratorna terapija; san; neinvazivna ventilacija; prospektivne studije*

SUMMARY

The theme of this thesis is focused on the analysis of respiratory disorders during sleep, since most pregnant women complain of sleep disturbances. The goal is to identify pathological respiratory disorders in pregnancy, considering them an integral part of high risk pregnancy, being most likely a cause of some of them, not only a side effect. This prospective study was conducted at the Department of Gynecology and Obstetrics, Clinical Center of Vojvodina and Centre for Sleep Medicine, Institute for Lung Diseases of Vojvodina, during the period from May 2009 to June 2011. In total 110 pregnant women were included in the study, which was designed as cohort and experimental, since it identified the patients according to the presence or absence of certain factors (SDB) as well as the presence or absence of the effect of the proposed therapeutic interventions on the course and outcome of pregnancy.

The aim of the study was to point out the necessity of application of non-invasive ventilation in selected pregnant women who have disrupted breathing during sleep. Based on the results of this research, a clinical protocol is developed. For the first time in the region, non-invasive ventilation in patients with high-risk pregnancies is introduced, which will influence perinatal outcomes and improve health of pregnant women and their newborns. Since there is a negative trend of natural population increase in Serbia, new scientific developments in this field enable better medical care, as one of the priorities of scientific research.

Key words: *Respiration Disorders; Pregnancy, High-Risk; Pregnancy Complications; Respiratory Therapy; Sleep; Noninvasive Ventilation; Prospective Studies*

1. UVOD

Čin rođenja predstavlja možda i najdramatičniji moment ljudskog života, koji je od postanka čovečanstva sažimao u sebi sva naša nadanja i sve naše strahove. Mogli bi reći i da je ljudska delatnost u brizi prema ovom činu starija i od same medicine kao nauke.

Uprkos napretku medicinske tehnologije, i postavljanju visokih očekivanja kako od strane pacijenata, društva, tako i od strane samih zdravstvenih radnika, negativni ishodi se u ovom polju, kako po majku, tako i po novorođenče i dalje dešavaju. Ova frustrirajuća činjenica najveća je kontraverza, ali i najveći izazov ne samo perinatologije kao oblasti medicinskog delovanja, već i društvene zajednice, pošto se baš perinatalni ishodi kao takvi smatraju merilom i standardom razvijenosti jednog društva u celini.

Svesni, da verovatno nikada nećemo dostići željeni cilj, idealan tok i ishod trudnoće uz odsustvo komplikacija, kako po majku, tako i po dete, izborom našeg poziva, stremimo i pružamo sve što je u našoj moći, kako bismo se što više približili ovom idealu.

Holistički pristup, uvid u celokupne patofiziološke procese, koji prate trudnoću i porođaj, pomeranje granica našeg znanja i percepcije, je u ovom smislu, svakako naš zadatak i putokaz u ostvarivanju željenog cilja.

Izražene anatomske, biohemijske i fiziološke promene u organizmu trudnice predstavljaju realnost trudnoće, i ove promene ponekad dovode do krajnjih granica funkcionalne kapacitete pojedinih organskih sistema. Fiziološki adaptacioni mehanizmi u normalnoj trudnoći se često mogu interpretirati kao patološki, ali takođe mogu i pogoršati ili zamaskirati kliničku sliku određenog preegzistirajućeg ili osnovnog oboljenja majke.

Činjenica je da gotovo svi organski sistemi u telu trudnice prolaze određene anatomske ili funkcionalne promene u svrhu prilagođavanja trudnice na novonastalo stanje. Ovi procesi mogu značajno da izmene brojne dijagnostičke i terapijske kriterijume u tretmanu raznih zdravstvenih stanja i time ih značajno otežaju. Stoga je razumevanje ovih procesa, kako u fiziološkoj tako i trudnoći komplikovanoj

određenim patološkim stanjima, preduslov uspešne brige o zdravlju kako majke tako i ploda koji nosi.

Premisa da trudnoća negativno utiče na osnovnu bolest majke, i obratno da osnovna bolest trudnice negativno utiče na ishod trudnoće i zdravstveno stanje kako majke, tako i ploda potvrđena je brojnim studijama, i osnov je izazova u kontroli kako trudnoće prethodno zdravih trudnica, tako i trudnoće otežane određenim preegzistirajućim ili novonastalim oboljenjima majke.

Poslednjih godina u svakodnevnoj kliničkoj praksi zapažen je značajan trend porasta udela trudnica sa hroničnim oboljenjima, koje se upuštaju u trudnoću uprkos značajnom riziku od morbiditeta.⁽¹⁾ Napredak medicine uz tretman brojnih oboljenja pacijentkinja koja u prošlosti ne bi doživele reproduktivno doba, uz ulogu maternalne medicine koja se kao posebna grana ginekologije i akušerstva izdvojila i čiji delokrug predstavlja pre svega briga o ovim **visoko rizičnim** trudnoćama, doprinela je pre svega smanjenju mortaliteta i morbiditeta kod ovih trudnica, kao i ohrabivanju brojnih žena sa ozbiljnim oboljenjima po različitim organskim sistemima da se upuste u trudnoće.

Ovde svakako prednjače pacijentkinje sa kardiovaskularnim i respiratornim poremećajima, bolestima bubrežnog i hematopoetskog sistema, ali i pacijentkinje nakon tretmana malignih bolesti, transplantacione hirurgije i brojnih drugih stanja.

Socijalne promene, uz odlaganje stvaranja potomstva za kasnije reproduktivno doba, kao i sve veća upotreba asistiranih reproduktivnih tehnologija su takođe doprineli da pacijentkinje sa izraženim bolestima organskih sistema u starijem reproduktivnom dobu mogu uspešno da začnu i iznesu trudnoću.⁽²⁾

Brojne studije, ne samo prikazi slučaja, već i randomizirani kvalitetno dizajnirani eksperimenti o toku, kontoli i ishodu ovakvih trudnoća doprinele su akumulaciji znanja i razvoju jasnih smernica i preporuka baziranih na medicini zasnovanoj na dokazima, koji su već široko u upotrebi, tako da se danas brojna patološka stanja majke u trudnoći tretiraju i doživljavaju kao izazov za uspešan tok trudnoće.⁽¹⁾

Loš ishod trudnoće, iskazan pre svega kroz pojavu najčešćih perinatoloških komplikacija – prevremenog porođaja, intrauterinog zastoja u rastu ploda i razvoja

hipertenzivnog sindroma, predmet je brojnih izučavanja. Moramo napomenuti da uprkos brojnim dokazima poznati riziko-faktori identifikuju svega polovinu žena sa rizikom za loš ishod trudnoće,^(3, 4) te je od presudne važnosti proširiti vidokrug našeg delovanja u identifikovanju stanja koja mogu imati uticaj na ove pojave.

Ova saznanja, praćena značajnim razvojem medicine sna i činjenicom da se većina trudnica žali na poremećaje u ovoj sferi, postavila su poremećaje sna, a pre svega respiratorne poremećaje u snu u centar pažnje stručne i naučne javnosti koja se bavi kako perinatologijom, tako i medicinom sna.

Aktuelni akcenti na polju respiratornih poremećaja tokom spavanja usmereni su ka identifikaciji ovih patoloških stanja u trudnoći. Najnovijim istraživanjima dokazano je da hipoksemija koja nastaje tokom noćnih kriza disanja posebno negativan efekat ispoljava na oksigenaciju ploda kao i samu trudnicu. To se najviše odražava u sklopu već postojećih patoloških stanja trudnoće (hipertenzija, preeklampsija, gojaznost, dijabetes), te dolazi do češćeg rađanja prevremeno rođene dece, intrauterinog zastoja u rastu ploda (IUGR) i većeg postnatalnog morbiditeta i mortaliteta.⁽⁵⁾

Pored navedenog, fokusiranje pažnje na ove poremećaje smisleno je i iz ugla mogućnosti pozitivnog delovanja na prevenciju i tretman istih, opciju koja na žalost nije dostupna kod brojnih riziko-faktora koji su povezani sa lošim ishodom trudnoće.

Pojam **rizična trudnoća**, koji slovi u naslovu disertacije, nije unificiran i egzaktna entitet u perinatološkoj nomenklaturi, on se u prvom redu odnosi na trudnoće opterećene određenim komorbiditetom od strane majke, pre svega u smislu kardiovaskularnih, respiratornih i metaboličkih bolesti, kao i raznih poremećaja drugih organskih sistema, kao i anamnestičkim opterećenjem trudnice u smislu ranijeg lošeg perinatalnog ishoda ili pojave najčešćih perinatoloških komplikacija u trudnoći. Ovde se pre svega misli na pojavu hipertenzivnog sindroma i diabetes melitusa u trudnoći.

U širem smislu pojam **rizične trudnoće**, odnosi se na sve one trudnice i trudnoće, koje usled svojih specifičnosti zahtevaju intenzivniju brigu i tretman u odnosu na urednu fiziološku trudnoću.

Respiratorni poremećaji tokom spavanja su česti pratioci većine navedenih stanja, kako u populaciji trudnica, tako i u opštoj populaciji. Njihova patofiziologija i uzročno posledična povezanost sa ovim stanjima izrazito je isprepletena i nedvosmisleno potvrđena. Stoga se ovi poremećaji moraju posmatrati integrisano sa rizičnim trudnoćama, ne samo kao njihov pratilac, već najverovatnije i uzročnik i bitan činilac.

2. FIZIOLOGIJA RESPIRATORNOG I KARDIOVASKULARNOG SISTEMA U TRUDNOĆI

Radi boljeg razumevanja problematike kojom se rad bavi u ovom poglavlju podsetićemo se i upoznati sa osnovnim fiziološkim i patofiziološkim mehanizmima koji se javljaju u trudnoći, sa posebnim osvrtom na specifičnosti i prirodu respiratornih poremećaja u toku sna u trudnoći, mogućnostima dijagnostike i tretmana ovakavih stanja i njihovog uticaja na tok i ishod trudnoće.

Trudnoća je period u životu žene koji je praćen značajnim promenama njenog organizma. Fiziološke promene respiratornog sistema u trudnoći obuhvataju: mehaničke, biohemijske i metaboličke promene, uslovljene povećanim potrebama za kiseonikom organizma majke i fetoplacentarne jedinice.

2.1. Anatomske i funkcionalne promene respiratornog sistema

Trudnoća mehaničkim, humoralnim, endokrinološkim i drugim mehanizmima dovodi do značajnih anatomskih i funkcionalnih promena respiratornog sistema. Dijafragma se podiže za približno 4 cm, uz širenje subkostalnog ugla i povećanje transverzalnog prečnika grudnog koša od oko 2 cm.^(6, 7)

Lateralno širenje grudnog koša olakšano je humoralnim faktorima poput relaksina. Ove promene povećavaju obim grudnog koša za 6 cm što nije dovoljno za prevenciju smanjenja rezidualnog volumena pluća koji stvara elevirana dijafragma. Pokreti dijafragme su pored navedenog izraženiji kod trudnih žena.⁽⁶⁾

Frekvencija respiracija se ne menja značajnije u trudnoći, ali dolazi do značajnog povećanja Tidalovog i minutnog volumena. Tidalov volumen raste sa 0,66 na 0,8 L/min, a minutna ventilacija sa 10,7 na 14,1 L/min.⁽¹⁾

Porast minutne ventilacije uzrokovan je pre svega pojačanim respiratornim nagonom, primarno kao posledice stimulativnog dejstva progesterona na respiratorni

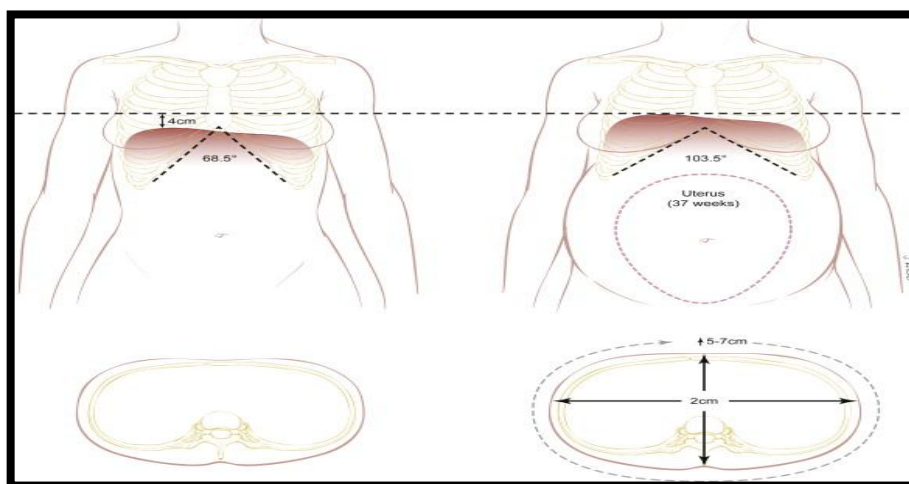
centar, ali i usled niskog respiratornog rezervnog volumena, i kompenzovane respiratorne alkaloze.⁽¹⁾

Respiratorna funkcija trudnice odnosi se na povećani broj respiracija, u početku trudnoće povećan a kasnije smanjen tidalov volumen, povećanu minutnu ventilaciju i progresivno smanjenje vitalnog kapaciteta, kao i povećanu minutnu potrošnju kiseonika.⁽⁵⁾

Funkcionalni rezidualni kapacitet, ekspiratorni rezervni volumen i rezidualni volumen su smanjeni u trudnoći, primarno kao posledica elevirane dijafragme. Nivo ekspiratornih protoka progresivno opada odmicanjem trudnoće.⁽¹⁾

Plućna kompliansa nije promenjena u trudnoći, ali je povećano sprovođenje vazduha uz smanjenje ukupnog plućnog otpora, najverovatnije kao rezultat dejstva progesterona. Iako, vitalni kapacitet pluća nije značajnije promenjen u trudnoći, smatra se da je takozvani volume zatvaranja – volumen pluća pri kome se vazdušni putevi u zavisnim delovima pluća pri ekspiraciji zatvaraju, donekle izmenjen.⁽¹⁾

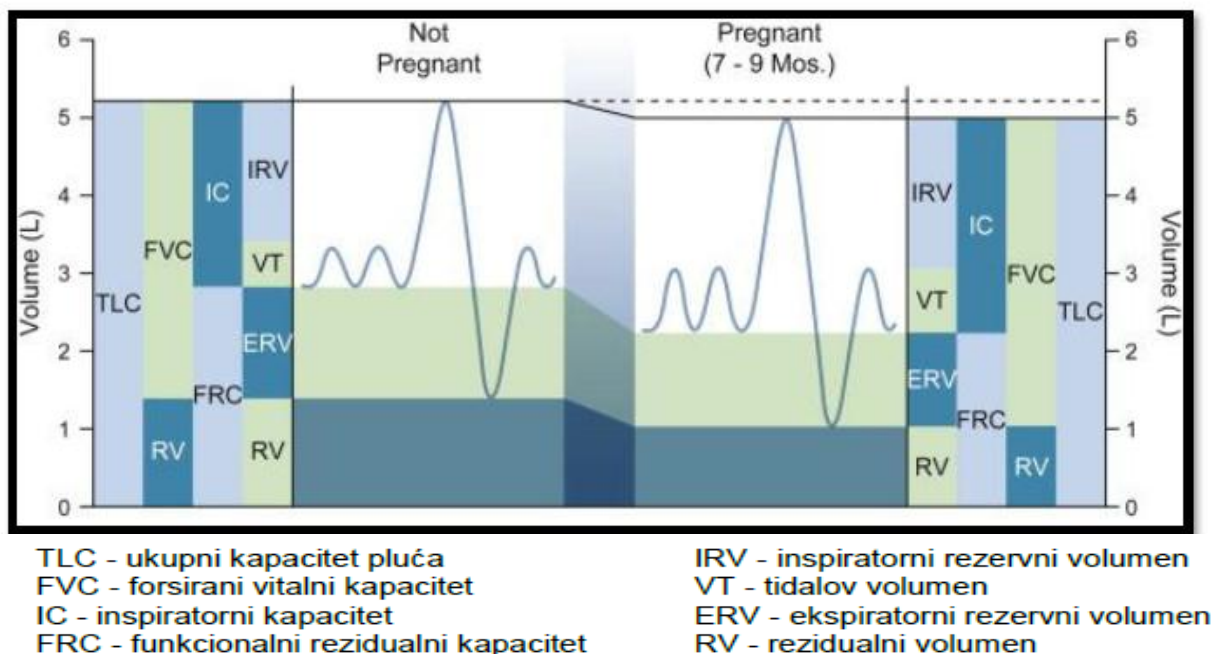
Ova činjenica se, uz povećane zahteve za kiseonikom trudne žene, apostrofira kao promena u respiratornoj fiziologiji koja dovodi do ozbiljnijeg stanja respiratornih bolesti u trudnoći, što je grafički prikazano na slici br. 1



Slika 1. Grafički prikaz promene zida grudnog koša tokom trudnoće

[Izvor: Hegewald MJ, Crapo RO. Respiratory physiology in pregnancy. Clin Chest Med [2011 Mar;32(1):1-13]

Pregledom slike 1; notiramo povećanje subkostalnog ugla, anteroposteriornog i transverzalnog dijametra grudnog koša i cirkumference grudnog koša. Ove promene kompenzuju elevaciju dijafragme od 4 cm, tako da ukupni plućni kapacitet nije značajnije smanjen.



Slika 2. Grafički prikaz promene plućnih volumena tokom trudnoće

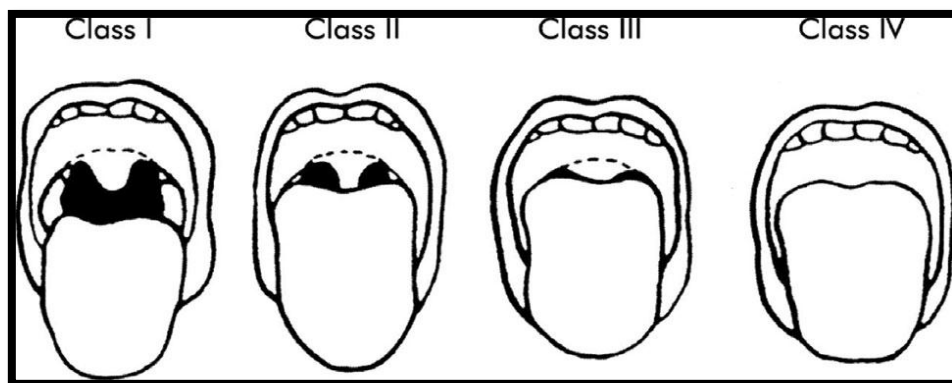
[Izvor: prevedeno u skladu sa: Hegewald MJ, Crapo RO. Respiratory physiology in pregnancy. *Clin Chest Med.*2011 Mar;32(1):1-13]

Kao najznačajnije promene prikazane slikom 2, beležimo redukciju FRC i njegovih komponenti ERV i RV, kao i povećanje u IC i VT.

U trudnoći dolazi i do izraženijih promena permeabilnosti kapilarne mreže i posledičnog edema nazofarinksa i larinksa (gornjih disajnih puteva).⁽⁶⁾

Pored direktnog dejstva dominantnog estrogena, na sluzokožu gornjih disajnih puteva, povećani nivoi estrogena i progesterona povećavaju bubrežnu sekreciju renina, te preko sistema renin – angiotenzin- aldosteron dovode do retencije natrijuma. Posledično povećanje telesne vode odgovorno je za stvaranje generalizovanih edema, čak i u odsustvu hipertenzivnog sindroma, ili oštećenja bubrega.^(1, 8)

Porast venskog pritiska, usled mehaničkog dejstva gravidne materice i posledične venske kongestije, dodatno doprinose razvoju edema. Rezultat opisanih promena ogleda se u opstrukciji gornjih disajnih puteva, i može biti manje ili više izražen. Mallampatijeva klasifikacija, odnosno, vizualizacija disajnih puteva, ilustrovana slikom 3., jasnije opisuje ovaj fenomen.⁽⁹⁾



Slika 3. Grafički prikaz Mallampatijeve klasifikacije

[Izvor: *Plaat F, Arrandale L. Hypoxia in pregnancy. Fetal and Maternal Medicine Review 2012; 23:271–96.*]

Mallampatijeva klasifikacija, merena na kraju tidalove inspiracije sa širom otvorenim ustima, registruje maksimalnu protruziju jezika, ali bez fonacije ili elevacije mekog nepca.

Pored navedenih promena, dokumentovano je i smanjenje faringealnog lumena tokom trudnoće, što dodatno doprinosi respiratornoj patologiji u trudnoći.⁽¹⁰⁾

Uticao promena nazalne zone je vrlo značajan, pošto se smatra da je on uzrok za 50% rezistencije gornjih disajnih puteva.^(3, 8)

Nazalna kongestija, vazomotorni rinitis i anatomske supstrate opstrukcije gornjih respiratornih puteva, česti su pratioci trudnoće i nastaju primarno, usled povećanih vrednosti estrogena. Jedna studija je pokazala da se simptomi rinitisa i nazalne kongestije javljaju kod čak 42 % žena u 36 nedelji trudnoće.⁽⁸⁾

Dodatna potvrda uticaja hormonskih varijacija (pre svega porast progesterona, ali i estrogena) na ove fenomene, potvrđena je čak i kod negravidnih žena tokom lutealne faze ciklusa gde je zabeležena veća učestalost simptomatskog rinitisa.⁽¹¹⁾

Ova pojava svakako predisponira i potencira obstruktivne fenomene gornjih disajnih puteva u trudnoći.

Kako u trudnoći raste količina kiseonika koja se apsorbuje u cirkulaciju žene, raste ukupna masa hemoglobina i srčani minutni volumen, dok se ukupna maternalna arteriovenska razlika kiseonika smanjuje.^(1, 8)

U trudnoći se vrlo rano javlja pojačana svest o želji za udahom i ovo se lažno može interpretirati, kao dispnea. Paradoksalno je da je ova fiziološka dispnea, najverovatnije posledica smanjenja PaCO₂, usled povećanja tidalovog volumena. Ovaj povećani respiratorni nagon, sa posledičnim smanjenjem PaCO₂ je uslovljen povećanjem nivoa progesterona i manjim delom povećanja nivoa estrogena. Progesteron deluje stimulatивно na centar za disanje u produženoj moždini povećavajući osetljivost centralnih hemoreceptora na CO₂.⁽¹⁾ Ova osobina ga čini potentnim respiratornim stimulusom.

Kumulativno dejstvo svih navedenih promena respiratornog sistema u trudnoći iskazane kroz varijacije njegovih osnovnih parametara predstavljene su tabelom 1.

Tabela 1. Promene respiratornih parametara u trudnoći

	Van trudnoće	U trudnoći	U toku porođaja
Frekvencija respiracija (u minutu)	12	15	22-70
Tidalov volumen (ml)	450	480-680	650-2000
PaCO ₂ (kPa/mmHg)	5,3/40	4,1/31	2-2,7/15-20
PaO ₂ (kPa/mmHg)	13,3/100	14/105	13,5-14,4/101-108

[Izvor: prevedeno u skladu sa: *Plaat F, Arrandale L. Hypoxia in pregnancy. Fetal and Maternal Medicine Review 2012; 23:271–96*]

2.2. Kardiovaskularne promene u trudnoći

Kardiovaskularni sistem trpi možda i najveće opterećenje od svih organskih sistema u toku trudnoće i porođaja, te su njegovi fiziološki i kompenzatorni mehanizmi u trudnoći stavljeni na jedinstvenu probu.

Nedeljivost respiratornog i kardiovaskularnog sistema, dodatno se ogleda baš u ovim adaptacionim mehanizmima koji su brojni kako u fiziološkim stanjima u trudnoći, tako i u slučaju brojnih patofizioloških izazova. Osnovne fiziološke promene kardiovaskularnog sistema, leže u činjenici da se arterijski krvni pritisak i sistemski vaskularni otpor u trudnoći smanjuju, kao posledica hormonski uslovljene relaksacije zida krvnih sudova, uz kompenzatorno povećanje srčane frekvence. Blago uvećanje i hipertrofija leve komore povećavaju udarni volumen srca. Ovi efekti zajedno značajno povećavaju minutni volumen.^(8, 12)

Radi slikovitijeg prikaza ovih brojnih promena, tabelom 2 predstavljene su promene osnovnih parametara kardiovaskularnog sistema u trudnoći.

Tabela 2. Promene kardiovaskularnih parametara u trudnoći

Mera	Promena u trudnoći
Minutni volumen	Porast 30-50% (2 l/min)
Srčana frekvenca	Porast 15-20% (12 otkucaja/min)
Udarni volumen	Porast 23-30% (18 ml)
Središnji arterijski pritisak	Pad 0-5%
Centralni venski pritisak	Bez promene
Sistemska vaskularna rezistencija	Pad 20-30%
Pulmonalna vaskularna rezistencija	Pad 30%
Prosečan pritisak plućne arterije	Bez promene

[Izvor: prevedeno u skladu sa: Platt F, Arrandale L. Hypoxia in pregnancy. Fetal and Maternal Medicine Review 2012; 23:271–96]

2.3. Fiziologija spavanja u trudnoći

San i budnost pokazuju cirkadijalni ritam regulisan od strane centara smeštenih u suprahijazmatičnim jedrima hipotalamusa.⁽¹³⁾

Mehaničke i hormonske promene u trudnoći utiču kako na dužinu, tako i na određene obrasce u kvalitetu spavanja. Estrogen i progesteron, postepeno rastu u toku trudnoće. Potvrđeno je da estrogen smanjuje REM fazu sna, dok progesteron povećava non REM sna.⁽¹⁴⁾

Izražen sedativni efekat progesterona se pripisuje i njegovom agonističkom dejstvu na GABA A receptore u mozgu.⁽¹⁵⁾

Progesteron takođe dovodi i do porasta slobodnog kortizola vezujući se za kortikosteroid i vezujući globulin. Prolaktin i luteinizirajući hormon, takođe doprinose povećanju non REM faze sna. Suština ovih promena je svakako produblјivanje onih faza sna u kojima dominiraju mehanizmi odmora i regeneracije organizma, uspostavljanje metaboličke homeostaze i konsolidacija memorije, a radi celokupnog oporavka trudnoćom opterećenih organskih sistema.

Nasuprot ovome, nesanica koja se javlja tokom trećeg trimestra je najverovatnije uslovlјena skokovima oksitocina u toku noći.^(16, 17, 18)

Pored hormonskih i "prostiji" mehanički faktori kao uterine kontrakcije, pokreti ploda, abdominalni diskomfor, čest nagon za mokrenjem, gorušica i drugi, utiču na kvalitet sna.⁽¹⁹⁾

Karakteristike sna po trimestrima trudnoće sumarno bile bi:⁽¹³⁾

- Prvi trimestar: Povećava se totalno vreme sna, dnevna pospanost, insomnia i noćno buđenje, dok faze 3 i 4 non REM sna i ukupan kvalitet sna opada.
- Drugi trimester: Normalizuje se totalno vreme sna, ali se povećavaju noćna buđenja, dok faze 3 i 4 non REM sna i REM san opadaju.
- Treći trimestar: Insomnia, noćna buđenja, dnevna pospanost i faza 1 non REM sna se povećavaju, totalno vreme sna, faze 3-4 non REM sna i REM san opadaju.

Procena je da se većina trudnica budi 3-5 puta u toku noći.^(20, 21, 22)

Kako ove fiziološke promene zalaze i u period puerperijuma, smatra se da se priroda sna normalizuje fiziološki postepeno u periodu od 3 meseca nakon porođaja (svakako ukoliko novorođenče to dozvoljava, mada ovo prevazilazi okvire fiziologije spavanja u trudnoći).

2.4. Saturacija kiseonika, oksigenacija ploda i fiziologija transporta kiseonika kroz posteljicu

Iako su ranije studije ukazivale na to da je saturacija kiseonika tokom trudnoće poprilično konstantna usled dejstva kompenzatornih mehanizama organskih sistema u trudnoći, novije studije ukazuju na pad u saturaciji kiseonika u ležećem položaju, naročito u trećem trimestru trudnoće.⁽²³⁾

Apostrofiranje placente kao fetalnih pluća datira još od 17-og veka i radova Mayowa. Placentarni transport kiseonika je ograničen protokom krvi kroz posteljicu, te je na osnovu procene uteroplacentarnog protoka krvi izračunato da se plodu dostavlja 8 ml O₂/min/kg fetalne težine. Kako su fetalne rezerve kiseonika dovoljne za svega 1-2 minuta ovo dostavljanje kiseonika mora biti kontinuirano i konstatno.⁽¹⁾ Usled kontinuiranog transporta kiseonika i majčine krvi preko interviloznog prostora ka fetusu, njegov sadržaj kiseonika nalikuje onom u majčinoj kapilarnoj mreži. Prosečna saturacija kiseonika intervilozne krvi iznosi oko 65-75%, uz parcijalni pritisak kiseonika (PO₂) u nivou 30-35 mmHg. Saturacija kiseonika umbilikalne vene je slična, ali uz nešto manji parcijalni pritisak kiseonika.

Ipak, ovaj niži parcijalni pritisak kiseonika na nivou fetoplacentarne jedinice, kome doprinosi i specifična distribucija fetalnog krvotoka u fiziološkim uslovima ne dovodi do negativnih posledica usled razvijenih brojnih mehanizama za njihovo prevazilaženje.

Minimalna respiratorna alkalozna, koja nastaje kao posledica prethodno opisanih respiratornih promena u trudnoći, dovodi do pomeranja disociacione krive kiseonika u levo, sa posledičnim povećanjem afiniteta hemoglobina maternalne krvi prema

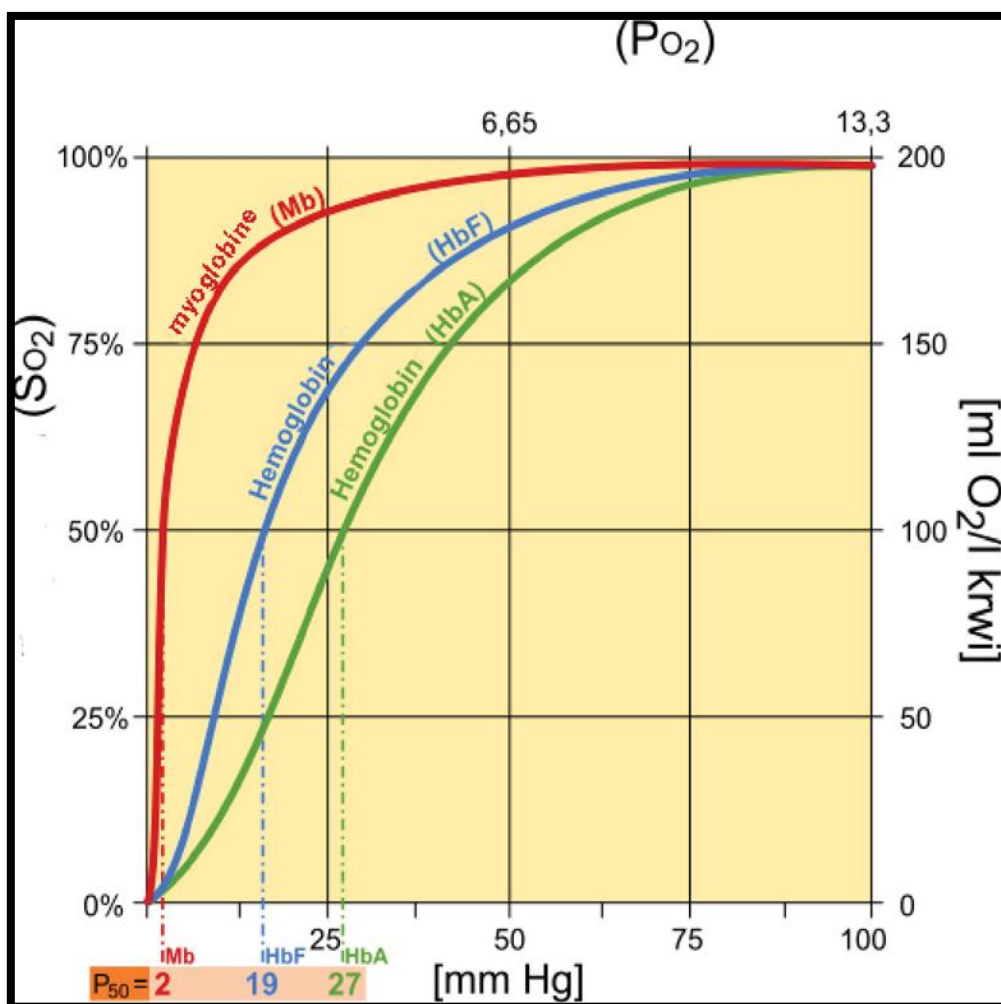
kiseoniku. Ovo je poznato kao Bohr-ov efekat, koji smanjuje kapacitet za oslobađanje kiseonika u majčinoj krvi, koji je zavisan od PH vrednosti krvi i položaja krive disocijacije. Pored navedene pojave, blaga alkalozna stimuliše i porast difosfoglicerata majčinih eritrocita, što vraća disocijacionu krivu prema desno. Tako redukovni PaCO₂ majčine krvi, nastao je kao posledica hiperventilacije, olakšava transport ugljen dioksida od fetusa ka majci uz olakšavanje oslobađanja kiseonika fetusu.⁽²⁴⁾

Fiziološki ishod ovih promena je labilnija veza kiseonika sa majčnim hemoglobinom, a time kiseonik postaje lakše dostupan fetusu koji raste. Tokom spavanja, ova zaštita se delimično gubi tako da se parcijalni pritisak kiseonika (PaO₂) ipak redukuje za vreme spavanja.⁽²³⁾

Drugi krucijalni mehanizam leži u činjenici da fetalni hemoglobin ima izraženiji afinitet prema kiseoniku prvenstveno usled svoje strukture koja sadrži 2 alfa i 2 gama polipeptidna lanca, za razliku od adultnog (2 alfa i 2 beta lanca). Pored toga, koncentracija hemoglobina u fetalnoj krvi je 50% veća od one u maternalnoj. Ovako visoko saturisana i koncentrovana fetalna krv, može da prenese veće količine kiseonika uprkos manjem parcijalnom pritisku istog.⁽²⁴⁾

Kiseonik putuje duž difuzionog gradijenta iz majčine uterine arterije, preko placentarne cirkulacije u hipoksičnu krv fetalne arterije. Disocijaciona kriva za vezivanje kiseonika fetalnog hemoglobina leži levo u odnosu na maternalni, adultni hemoglobin. Pri ekvilibrijumu u parcijalnom pritisku kiseonika maternalne i fetalne krvi, zapaža se mnogo veća saturacija fetalnog hemoglobina, uz veći sadržaj kiseonika koji se prenosi fetalnim tkivima. Umbilikalne vene, tako prenose 80-90% saturisanu krv uz parcijalni pritisak od svega 4,7 kPa.

Iako je ovaj impresivan mehanizam zaštitnički u pogledu fetalne hipoksije, ovo se pre svega odnosi na fiziološke varijacije sadržaja kiseonika u fetalnoj cirkulaciji, dok se usled veoma strmog pada disocijacione krive čak i fetalnog hemoglobina, stanja izraženije - patološke maternalne hipoksije, značajno odražava na sadržaj kiseonika u fetalnoj krvi, što je ilustrovano slikom 4.



Slika 4. Grafički prikaz disociacione krive fetalnog i adultnog hemoglobina

[Izvor: *Plaat F, Arrandale L. Hypoxia in pregnancy. Fetal and Maternal Medicine Review 2012; 23:271–96*]

Nasuprot transportu kiseonika, transport ugljen dioksida se kroz posteljicu postiže difuzijom. Placenta je visoko permeabilna za ugljen dioksid koji daleko brže prolazi intervilozni prostor od kiseonika. Oko termina porođaja, $PaCO_2$ iznosi oko 50 mmHg, ili oko 5 mmHg više nego u interviloznom prostoru. Fetalna krv pokazuje manji afinitet za ugljen dioksid u odnosu na majčinu, te se favorizuje transfer ugljen dioksida od fetusa ka majci. Takođe blaga hipereventilacija koja se javlja u trudnoći kao što je navedeno, smanjuje nivo $PaCO_2$, te dodatno favorizuje transport ugljen dioksida iz fetalnog kompartmana u maternalnu cirkulaciju.

Insistiranje na razumevanju fizioloških i patofizioloških mehanizama koji dovode do hipoksije preduslov je za adekvatno tumačenje negativnog uticaja respiratornih

poremećaja u snu u trudnoći, kako su baš ovi mehanizmi i sledstveni neurohumoralni odgovor suština negativnog uticaja ovih poremećaja na tok i ishod trudnoće, kao i ljudski organizam u celini.

2.5. Hipoksija u trudnoći

Hipoksija se definiše kao smanjena dostupnost kiseonika za tkivnu respiraciju i klasično se deli na hipoksemičnu, anemičnu, ishemičnu i citotoksičnu. Ona primarno nastaje kao posledica insuficijencije kardio respiratornog sistema u brojnim patološkim stanjima, kako centralno, tako i lokalno na nivou fetoplacentarne jedinice.⁽⁶⁾

Hipoksija je relativno, retka pojava u trudnoći. Ipak, opisane fiziološke i anatomske promene koje se javljaju, te smanjeni funkcionalni kapaciteti organskih sistema mogu negativno potencirati efekte hipoksije i hipoksemije u trudnoći, koja nastaje kao posledica određenih patoloških stanja. Iz tih razloga, tretman mora biti momentalan i efikasan, kako bi se sprečilo nastajanje materno fetalne tkivne anoksije.

Hipoventilacija, kao najčešći uzročnik maternalne hipoksije u trudnoći se javlja u situacijama centralne depresije disanja (uzrokovane lekovima, i drugim mehanizmina), ili obstrukcijom disajnih puteva od koji je najčešći uzrok sleep apnea. Ulaskom u pluća, dalji transport kiseonika može biti oštećen hroničnim plućnim bolestima i neskladom u odnosu ventilacije i perfuzije (fenomen mrtvog prostora – održana ventilacija, bez pulmonalne kapilarne perfuzije, i fenomen šanta – održana perfuzija, bez ventilacije).

Krajnji rezultat svih hipoksemičnih procesa je nastajanje anaerobnog metabolizma, produkcija laktata, zatajenje jonskih pumpi uz poremećaj jonske homeostaze, na nivou ćelijske membrane vodeći ka ireverzibilnom oštećenju zahvaćenih ćelija. Poznato je da su fetalna tkiva posebno osetljiva na hipoksiju.^(6, 13)

Činjenica je da su usled brojnih, prethodno opisanih promena iz domena socijalnih trendova, napretka medicine, kao i porasta opšteg morbiditeta u smislu postojeće pandemije masovnih nezaraznih bolesti, medicinska stanja praćena hipoksijom

postala sve češća pojava u obstetričkoj populaciji. Prosta logika i brojne studije su nedvosmisleno naglasile poguban uticaj hipoksije kako na majku tako i na plod,^(1, 6) te je tretman hronične i akutne hipoksije u trudnoći apsolutni imperativ za dobrobit i majke i deteta.

Najčešća patološka stanja koja rezultuju maternalnom hipoksijom su:

- Akutni respiratorni sindrom u trudnoći
- Pneumonija
- Trauma
- Kardiovaskularne bolesti u trudnoći
- Hronična stanja praćena hipoksijom u trudnoći (prvenstveno Sleep apnea)
- Muskulo - skeletne i neuro - muskularne bolesti i stanja
- Pušenje

Uspešan tretman brojnih medicinskih entiteta, naročito u oblasti perinatologije, u smislu borbe sa potencijalno negativnim efektima, mora da se usmeri na preventivne mehanizme utkane u patofiziologiju lošeg ishoda trudnoće. Zato je ispitivanje uticaja respiratornih poremećaja tokom spavanja u trudnoći posebno interesantna tema, iz ugla borbe protiv perinatalne hipoksije, pošto ove mehanizme možemo blagovremeno predvideti i na njih preventivno delovati.

2.6. Respiratorni poremećaji u toku spavanja u trudnoći

Trudnoća je praćena brojnim fiziološkim i hormonskim promenama, koje utiču na poremećaj arhitekture sna trudnica, izazivajući rizik od razvoja poremećaja disanja u toku sna ili pogoršanja preegzistirajuće sleep apnee.

Poremećaji disanja u toku spavanja (Sleep disordered breathing – SDB), u svojoj najnovijoj podeli podrazumevaju hrkanje, sindrom rezistencije gornjih disajnih puteva

i sindrom obstruktivne apnee - hipopnee (Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome – OSAHS).¹

SDB se dakle odnosi, na grupu poremećaja koje karakterišu abnormalni respiratorni obrasci ili abnormalna razmena gasova tokom spavanja.

Obstruktivna sleep apnea hipopnea sindrom - OSAHS karakteriše se rekurentnim epizodama kolapsa i obstrukcije gornjih disajnih puteva u toku spavanja i praćena je rekurentnim desaturacijama kiseonika i prekidima (fragmentacijom), sna. Pacijenti, sa ovim poremećajem pokazuju slabu koncentraciju, dnevnu pospanost i hronični umor (stanja koja se neretko sreću i u urednim trudnoćama, maskirajući poznate dijagnostičke kriterijume).

Spektar opisanih poremećaja kreće se od hrkanja, na jednoj strani, do manifestnog OSAHS na drugoj strani.

Apnea se definiše kao kompletni prestanak protoka vazduha u period od minimum 10 sekundi i uglavnom je praćena desaturacijom kiseonika i fragmentacijom sna. Definicija hipopnee je manje uniformna i na osnovu Američke asocijacije za medicinu sna, podrazumeva redukciju protoka vazduha od preko 30%, uz pad u saturacije kiseonika od preko 4%, odnosno redukciju protoka od preko 50%, pri padu u saturaciji kiseonika od preko 3%, uz elektroencefalografsku potvrdu prekida sna.⁽²⁵⁾

Prekid sna usled respiratornog napora, ne ispunjava kriterijume ni za jednu od navedenih kategorija, ali sugeriše prisustvo rezistencije gornjih disajnih puteva. Prosečan broj apnea, ili hipopnea u toku sna se naziva apnea hipopnea indeks (AHI)², i za potvrdu dijagnoze OSAHS, koristi se vrednost AHI od preko 5 u toku polisomnografskog ispitivanja.^(26, 27)

AHI u rasponu od 5-15 smatra se blagim oblikom SDB, vrednosti od 15-30 umerenim SDB, dok vrednosti preko 30 predstavljaju težak oblik SDB.⁽²⁸⁾

Opisani faktori rizika za razvoj SDB, obuhvataju pre svega gojaznost koja se zapaža kod trećine do polovine žena reproduktivnog doba u razvijenom svetu,

¹ Napomena: U daljem tekstu za pojam **Poremećaji disanja u toku sna**, korišćemo opšte prihvaćenu skraćenicu **SDB**, a za pojam **Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome**, skraćenicu **OSAHS**.

² Napomena: U daljem tekstu za pojam **apnea hipopnea indeks**, korišćemo opšte prihvaćenu skraćenicu **AHI**.

konstitucionalnu predispoziciju, pušenje, alkohol, nepravilnu ishranu, ali i brojne druge kako fiziološke, tako i patološke procese u organizmu.⁽²⁹⁾

Literaturni podaci navode da oko 30% pacijenata sa kardiološkim problemima i više od 50% pacijenata sa moždanim udarom mogu imati ne dijagnostikovanu sleep apneu.

Pored manifestnog razvoja SDB, i drugi poremećaji kvaliteta sna drastično utiču na fiziološke i patofiziološke procese u organizmu, potencirajući mehanizmom pozitivne povratne sprege, razvoj kako SDB tako i brojnih metaboličkih bolesti. Jedan od pomenutih faktora je i prosečna dužina sna, čije su vrednosti u istraživanjima poslednjih godina pokazale drastičan pad. Ova pojava, praćena je i porastom prevalencije gojaznosti.⁽²⁹⁾

Hronična neispavanost, igra bitnu ulogu u patofiziologiji gojaznosti, modulirajući delikatnu neuroendokrinu funkciju. Prekidi sna, bilo u formi kratkog sna (uglavnom samo-nametnutog), ili fragmentacija sna, su potvrđeni kao značajan faktor rizika za razvoj brojnih metaboličkih bolesti uključujući i razvoj gestacijskog dijabetesa.⁽³⁰⁾

2.6.1. Učestalost OSAHS u trudnoći

Prevalenca OSAHS se procenjuje na 5-6% žena reproduktivnog doba.⁽²⁾

Tačna prevalenca ove pojave u trudnoći nije poznata, ali su autori više studija na ovu temu saglasni da je ona svakako povećana i da raste napredovanjem trudnoće.^(31, 32, 33, 34)

U dve velike studije na ovu temu, utvrđeno je da je učestalost hrkanja u populaciji zdravih trudnica oko 14%, naspram 4% kod žena koje nisu trudne.^(2, 35)

Druga studija, našla je da se na ovaj problem žalilo 23% trudnica. Iako je hrkanje najčešći simptom SDB, ono je manje specifično u odnosu na ostale simptome i nije toliko pouzdan prediktor SDB, kao u populaciji žena koje nisu trudne. Ipak egzaktniji podaci na ovu temu nedostaju, naročito u polju visokorizičnih trudnoća.

Pored navedenog, epidemija gojaznosti, najvažnijeg faktora rizika za razvoj SDB, posebno je primećena kod žena reproduktivnog doba, kao i kod trudnica. Pregledi u

toku trudnoće koje obavlja ginekolog – akušer, jesu jedini vid zdravstvene zaštite za mnoge žene u reproduktivnom dobu, samim tim nameću kao imperativ poznavanje ove problematike, kao i adekvatan tretman stanja iz grupe SDB. Sve navedeno dobija na težini kad uzmemo u obzir da su određene studije pokazale da je gojaznost, odnosno vrednost BMI preko 30 najveći pojedinačni faktor u riziku za nastanak SDB u trudnoći.⁽³⁶⁾

Peppard i saradnici su ispitivali longituinalni uticaj gojaznosti na razvoj SDB. Ustanovili su da dobitak na telesnoj masi od 10% povećava nivo AHI za 32%, dok gubitak od 10% telesne mase smanjuje AHI za 26%. Ukupno, dobitak telese mase od 10% povećava šansu za razvoj umerene i teže SDB 6 puta.⁽³⁷⁾

Najčešći simptomi i znaci, koji ukazuju na OSAHS su habitualno hrkanje, zapaženi prekidi u disanju tokom sna (najčešće od strane ukućana i partnera), osećaj gušenja u toku sna, povećana velika debljina vrata, hipertenzija, umor, pad koncentracije, “neodmarajući” san, kao i promene ličnosti. Kao što je napomenuto, većinu ovih pojava moramo uzeti sa rezervom, obzirom na učestalost ovih pojava u normalnoj trudnoći.

Habitualno hrkanje je čest pratilac trudnoće sa ili bez pratećeg SDB, ali svakako zahteva dalju eksploraciju pogotovo ukoliko je praćeno i drugim simptomima. Naime, studija kojom je merena noćna oksigenacija, otkrila je da je i u nekomplikovanim trudnoćama posle 32 nedelje gestacije 20% dužine noći, saturacija kiseonikom majke ispod 90%, uz prosečnu saturaciju kiseonikom ispod nivoa žena koje nisu trudne.⁽³⁸⁾

2.7. Efekat trudnoće na respiratorne poremećaje u toku spavanja

Određeni faktori potenciraju razvoj SDB u trudnoći. To su pre svega, povećanje otpora gornjih disajnih puteva usled smanjenog faringealnog dijametra i estrogenom izazvane nazalne kongestije i rinitisa. Nazalna obstrukcija je i u opštoj adultnoj populacija predstavljena kao značajan riziko - faktor u razvoju sleep apnee.^(39, 40)

Progesteron u kombinaciji sa estrogenom, delimično ometa integritet vaskularnog endotelno sloja disajnih puteva dovodeći do odilaženja tečnosti iz intra u ekstra vaskularni prostor, što kao posledicu ima pojavu edema, a samim tim i povećanu rezistenciju gornjih disajnih puteva.⁽⁴⁰⁾

Obrnuto, povećani nivoi progesterona mogu stimulisati otvorenost gornjih disajnih puteva kroz poboljšanje tonusa muskulature farinksa, što vodi ka većem ulasku vazduha u pluća⁽¹²⁾, dok hipokapnija i respiratorna alkalozna, nastali kao posledica progesteronske stimulacije respiratornog centra paradoksalno mogu čak i potencirati centralnu apneju⁽⁴¹⁾. Ovome doprinose i povećanje prve faze non REM spavanja, kao i fragmentacija sna koji se dešavaju u trudnoći.^(42, 43)

Dodatno relaksin, hormon trudnoće koga proizvodi korpus luteum, identifikovan je kao supstanca koja je odgovorna za relaksaciju mekog tkiva celog tela, uključujući i gornje disajne puteve. Značajne su njegove osobine koje nalikuju insulinu, a koje mogu potpomoći insulinsku rezistenciju i gestacijski dijabetes melitus, a pri tome su često povezane sa spavanjem.⁽⁴³⁾

Negativan inspiratorni pritisak gornjih disajnih puteva, je još jedan faktor koji potencira nastanak SDB. Povećana osetljivost respiratornog centra, povećava aktivnost i ekskuzije dijafragme, što može dovesti do izraženijeg negativnog inspiratornog pritiska i tendencije ka kolapsu gornjih disajnih puteva. Smanjenje funkcionalnog rezidualnog kapaciteta u trudnoći kombinovano sa smanjenjem istog, u toku sna dodatno smanjuje maternalnu oksigenaciju. Ovaj fenomen, dovodi i do kaudalne trakcije traheje i ždrela u toku inspirijuma u snu, dodatno potencirajući kolaps disajnih puteva. Navedene promene, zajedno sa promenama u povećanom zatvaranju malih disajnih puteva i pojavi fenomena šanta, mogu dodatno da dovedu

do smanjenja oksigenih rezervi majke, što udruženo sa epizodama apnee u toku sna dodatno kompromituje maternalnu oksigenaciju i oksigenaciju ploda. Stoga bi se moglo reći da trudnoća ne samo da potencira razvoj SDB, nego i njegove posledice čini ozbiljnijim, tako da je adekvatan tretman opisanih stanja veoma značajan.

Pored opisanog, majčino spavanje povezano je i sa smanjenim mišićnim tonusom gornjih disajnih puteva što dovodi do povećane sklonosti ka kolapsu zidova gornjih disajnih puteva i posledične hipoventilacije. Povišen pH i respiratorna alkalozna dovode do povećane respiratorne nestabilnosti gornjeg disajnog segmenta tokom spavanja.⁽⁶⁾

Poremećaji spavanja su u ranoj trudnoći apostrofirani kao mogući remetilski činilac u normalnom procesu implantacije, sa potencijalom da izazovu kaskadu oksidativnog i inflamatornog odgovora u ovoj fazi i sledstvenom aktivacijom patofizioloških mehanizama, oslobađanju brojnih faktora koji remete normalnu angiogenezu i vode posledičnoj disfunkciji endotela.⁽⁴⁴⁾

Ovi mehanizmi, kao što će detaljnije biti opisano u narednom delu, igraju bitnu ulogu u razvoju brojnih patoloških stanja u trudnoći, pre svega hipertenzivnog sindroma i preeklampsije.

Trudnoća nosi sa sobom i brojne protektivne činioce u pravcu razvoja SDB. To su pre svega, stimulatívno dejstvo progesterona na respiratorni centar, potom njegovo dejstvo na aktivnost mišića podizača ždrela (m. genioglossus), kao faktora koji drži disajne puteve otvorenim. Smatra se i da promenjena fiziologija spavanja u smislu smanjenja REM faze spavanja može imati protektivnu ulogu u razvoju OSAHS.⁽¹³⁾

Lateralni položaj žene tokom spavanja, je takođe jedan od protektivnih činilaca, kao i fiziološke promene skretanja disocijacije krive kiseonika u desno. Određeni autori pri detaljnijem polisomnografskom ispitivanju nisu našli, čak ni povećanu učestalost SDB u toku trudnoće objašnjavajući ovo protektivnim dejstvom progesterona.⁽⁴⁵⁾ Svakako da su studije sa ovakvim zaključkom u manjini.

Kako trudnoća napreduje, opisane pojave postaju izraženije. Dokazano je da učestalost zabeleženih apnea u trudnoći, linearno raste kako trudnoća napreduje, dovodeći do kulminacije u trećem trimestru.⁽⁴⁶⁾

Rastuća svest o važnosti spavanja u trudnoći i nastalih poremećaja kod majke i ploda, dovela je do formiranja jasnog kliničkog entiteta u internacionalnoj klasifikaciji poremećaja spavanja pod nazivom ***Poremećaji spavanja udruženih sa trudnoćom.***⁽⁴⁶⁾

2.7.1. Veza respiratornih poremećaja tokom spavanja i nepovoljnog ishoda trudnoće

SDB su u brojnim studijama navodi kao značajan faktor rizika za loš ishod trudnoće, kako po majku, tako i po plod. Epidemiološke studije adultne populacije, dokazale su da SDB, van trudnoće podstiče razvoj i progresiju više kardiovaskularnih i metaboličkih bolesti.⁽²⁹⁾

Ove bolesti imaju svoje ekvivalente i u obstetričkoj populaciji (hipertenzivni sindrom u trudnoći, gestacijski dijabetes), tako da se nameće logičan zaključak da će patofiziološki mehanizmi, koji dovode do razvoja jednih imati značajnog uticaja na razvoj ekvivalentnih poremećaja u trudnoći.

Biološka veza SDB i trudnoće zasniva se i na činjenici da je prevalenca ovih poremećaja povećana i na samom početku trudnoće, kao i da je sama trudnoća faktor rizika za razvoj ovih poremećaja. SDB povećavaju inflamatornu i oksidativnu kaskadu u organizmu, izazivajući disfunkciju endotela i brojne druge metaboličke abnormalnosti. Svi ovi momenti su dobro dokumentovani u patofiziologiji najčešćih poremećaja u trudnoći, dovodeći do lošeg ishoda trudnoće.^(47, 48, 49)

Uprkos nedvosmislenoj biološkoj povezanosti navedenih pojava kvalitetni klinički podaci zasnovani na većim dobro dizajniranim studijama na ovu temu svakako su oskudni.

Iako je bilo i studija koje nisu našle vezu SDB sa lošim ishodima trudnoće, brojne publikacije su opisale nepovoljan ishod trudnoće u smislu abnormalnosti fetalnog srčanog rada⁽⁵⁰⁾, intrauterinog zastoja u rastu ploda^(50, 51, 52, 53), intrauterine smrti ploda⁽⁵⁴⁾, plućne hipertenzije⁽⁵⁴⁾, gestacijskog diabetes melitusa,^(51, 55, 56) hipertenzivnog sindroma u trudnoći sa preeklampsijom^(52, 57, 58) i brojnih drugih stanja.

Studija Franklina i saradnika⁽⁵⁹⁾, pokazala je da je i habitualno hrkanje povezano sa većom učestalošću gestacijske hipertenzije (14% naspram 6%), preeklampsije (10% naspram 6%) i intrauterinog zastoja u rastu ploda (IUGR) (7,1% naspram 2,6%).

Takođe, Izci i saradnici, dobili su da se hrkanje javlja kod 32% žena opšte populacije, 55% trudnica i 85% trudnica sa preeklampsijom.⁽⁶⁰⁾

Jedna od najvećih retrospektivnih kohortnih studija sprovedena od strane Facco i saradnika, kod 143 žene porođene u period od 2000. – 2009. godine, kod koji je polisomnografski potvrđeno postojanje SDB, učestalost lošeg ishoda trudnoće u smislu razvoja hipertenzivnog sindroma, GDM ili prevremenog porođaja iznosila je 18,1% za AHI ispod 5, 23,5% za vrednosti AHI od 5-15 i 38,5 % za vrednosti AHI preko 15.⁽⁶¹⁾

Još jedna studija iz 2012. godine sprovedena na 791 ženi sa OSAHS i 3955 kontrolnih žena (bez OSAHS), potvrdila je da OSAHS nosi povećani rizik za prevremeni porođaj, IUGR, operativno završavanje trudnoće i preeklampsiju.⁽⁶²⁾

Takođe, pokazano je da će 3 od 4 trudnice sa OSAHS, roditi decu sa manjim Apgar skorom u poređenju sa trudnicama bez OSAHS.⁽²⁹⁾

Kao što je navedeno, učestalost gestacijskog dijabetesa povećana je kod pacijentkinja sa SDB. Poznato je da je gojaznost pojedinačno najveći faktor rizika, kako za razvoj GDM, tako i za razvoj SDB. I pored toga, novije studije na ovu temu nakon stratifikacije uzorka i isključivanja gojaznosti, kao remetilačkog faktora i kod gojaznih i kod negojaznih pacijentkinja zaključuju da prisustvo SDB predstavlja dodatni faktor rizika za razvoj GDM-a.⁽⁶³⁾

Potvrda ovim tvrdnjama leži i u studiji u kojoj je učestalost lošeg ishoda trudnoće kod gojaznih trudnica sa SDB iznosila 42% dok je kod gojaznih trudnica bez SDB iznosila 29%.⁽⁶⁴⁾ Usled nedovoljne veličine uzorka, rezultati ove studije na žalost nisu dostigli statističku značajnost iako ukazuju na vrlo bitan trend.

I druge studije su potvrdile poremećaj metabolizma glukoze u trudnoći, razvoj gestacijskog dijabetesa i glukozne intolerancija, takođe nakon uzimanja u obzir i drugih faktora, poput indeksa telesne mase.⁽⁶⁵⁾

Više autora istraživalo je vezu hipertenzivnog sindroma u trudnoći i SDB, navodeći da rizik za razvoj hipertenzivnog sindroma raste do 2,5 puta u prisustvu poremećaja iz grupe SDB, čak i po uzimanju u obzir i dodatnih doprinosećih faktora. Primarne pretpostavke o uticaju SDB na razvoj hipertenzivnog sindroma proistekle su iz poznate činjenice da je SDB nezavisan faktor rizika za razvoj hipertenzije u opštoj populaciji.^(66, 67, 68, 69)

Intermitentne hipoksije majke izazvane prisustvom SDB mogu izazvati placentalnu ishemiju, uz posledičnu kaskadu oksidativnog stresa i endotelialne aktivacije.^(57, 70) I oksidativni stres i disfunkcija endotela se navode u patogenezi hipertenzivnog sindroma u trudnoći.⁽⁷¹⁾ Takođe, i varijacije u noćnom ritmu sistolnog pritiska, pokazuju slične obrasce kod preeklampsije i OSAHS sugerišući vezu ovih fenomena.^(72, 73)

Veza ovih pojava nije do kraja ispitana i ostavlja otvoreno pitanje da li je preeklampsija uzrok ili posledica SDB, odnosno da li promene u disajnim putevima prethode preeklampsiji ili difuzni edem trudnica sa preeklampsijom dovodi do inspiratornih limitacija protoka. Ova uloga rezistencije gornjih disajnih puteva, kao jednog od ključnih faktora razvoja SDB u preeklampsijskim trudnicama, potvrđena je studijom u kojoj je dijametar dijsajnih puteva kod trudnica sa preeklampsijom bio značajno manji nego kod trudnica bez preeklampsije ili onih koje nisu trudne.⁽⁷⁴⁾

Takođe, određene studije našle su da se i endotelialna disfunkcija i SDB češće javljaju u trudnicama sa preeklampsijom.⁽⁶⁹⁾

Utvrđena je i povezanost između majčinog spavanja i načina porođaja, koja je potkrepljena studijom, po kojoj je smanjeno majčino spavanje tokom kasne trudnoće povezano sa dužim vremenom porođaja i značajnim porastom stope porođaja carskim rezom.⁽⁷⁴⁾

2.7.2. Fetalne komplikacije i respiratorni poremećaji tokom spavanja

Interakcija, između majke i fetusa, predstavlja osnovu za normalnu trudnoću. Pored važnosti ishrane i dobrog zdravlja majke, i kvalitet njenog spavanja predstavlja

podjednako važan faktor za normalan razvoj fetusa i rađanje zdravog novorođenčeta. Ipak, postoji malo literaturnih podataka koji povezuju majčino spavanje sa razvojem fetusa. Sterman je izveo ranu studiju pokreta fetusa i majčinog spavanja, te pokazao jasnu povezanost između majčine REM faze spavanja i povećanja pokreta fetusa.⁽⁷⁵⁾

Poznato je da, fetus do tridesete nedelje trudnoće, ima funkcionalan centralni cirkardijalni sat u suprahijazmatičnom nukleusu, te je logično da postoji neki oblik sinhronizacije ritmova spavanja kod majke i fetusa.⁽⁷⁶⁾

Barcroft i Barron prvi su dokazali da je fetus sposoban da čini pokrete disanja. Oni su u celosti istraživanje ograničili na period REM spavanja.⁽⁷⁷⁾

Poznato je da su smetnje u majčinom disanju, kao što je slip apnea, moćni inhibitori pokreta disanja fetusa i pokreta tela fetusa. Dokazano je da zaustavljanje pokreta disanja fetusa, kod ugroženog fetusa gde postoji IUGR, a potom povećano udisanje kiseonika od strane majke do nivoa od 50%, dovodi do velikog povećanja pokreta disanja ugroženog fetusa.⁽⁵⁾

Studija o ponašanju fetusa tokom majčinih epizoda apnee, dokazala je jasnu uznemirenost fetusa sa epizodama bradikardije.⁽⁵¹⁾

Kako maternalna hipoksemija, negativno utiče na fetalni rast i razvoj⁽⁷⁸⁾, SDB sa posledičnom hipoksemijom majke, svakako rezultuje u nastanku IUGR-u ploda⁽⁷⁹⁾. Hipoksija je, kao što je ranije navedeno i fiziološki prisutna kod brojnih trudnica, naročito pred kraj trudnoće. Više od četvrtine trudnica će pokazati saturaciju kiseonika ispod 90%. Kako se ovo dešava i u budnom stanju, svakako da će poremećaj disanja u snu dodatno doprineti ovoj krhkoj ravnoteži.

Uteroplacentarna hipoperfuzija označena je u određenim studijama kao patofiziološki mehanizam u pozadini fetopatije (registrovane patološkim obrascima fetalnog srčanog rada) i posledičnog IUGR-a.

Studija Louis i saradnika, potvrdila je povećanu učestalost prevremenog porođaja pre 37 gestacijske nedelje kod trudnica sa OSAHS (30% naspram 10-12% kod kontrolnih ispitanica), kao i povećanu učestalost prevremenog porođaja pre 32 gestacijske nedelje. Imajući u vidu da sindrom prevremenog porođaja, u čijoj se

patogenezi inflamatorni odgovor, predstavlja vodeći uzrok neonatalnog morbiditeta i mortalitet sa pandemijskim razmerama, značaj SDB u trudnoći dobija sasvim novu dimenziju. Ova studija je takođe dokazala da je u većini slučajeva razlog prevremenog porođaja ležao u maternalnim i fetalnim komplikacijama pre nego u spontanom prevremenom porođaju, ili prevremenom prsnuću plodovih ovojnica.⁽⁸⁰⁾

Hipoksija je kao uzrok restrikcije fetalnog rasta potvrđena u brojnim kako animalnim, tako i humanim studijama koje su ispitivale osobe koje žive na višim nadmorskim visinama, ili usled određenih parenhimskih plućnih bolesti imaju hipoksiju.⁽⁸¹⁾

Franklin i saradnici su ustanovili poremećaje fetalnog razvoja kod 7,1% trudnica sa habitualnim hrkanjem i 2,6% trudnica bez istog, kao i veću učestalost Apgar skora manjeg od 7 u prvom minutu.⁽⁵⁹⁾

U jednoj od najnovijih meta-analiza, na temu faktora rizika za mrtvorođenje na koje se može uticati, preko polovine uočenih faktora su u vezi i pod uticajem sa poremećajima sna majke.⁽⁸²⁾

Ista meta-analiza ustanovila je da su pojave poput maternalne gojaznosti, gestacijske hipertenzije i preeklampsije, gestacijskog dijabetesa i intrauterinog zastoja u rastu ploda, poznati uzročnici fetalnog morbiditeta i mortaliteta I u jasnoj su vezi sa SDB u trudnoći.⁽⁸²⁾

Ni jedna studija do sada nije eksplicitno potvrdila vezu SDB i mrtvorođenosti, ali na ovu temu nije ni sprovedeno dovoljno adekvatno dizajniranih studija.

Mora se napomenuti da su ipak većina studija na ovu temu relativno male po obimu i više pripadaju observacionim studijama, nego randomiziranom kliničkom eksperimentu. SDB u trudnoći svakako predstavlja oblast kojoj nedostaju kvalitetna dobro dizajnirana istraživanja radi dodatne akumulacije znanja i razjašnjenja brojnih pretpostavki i pitanja koja su dosadašnjim istraživanjima podstaknuta. Ovo je između ostalih bio jedan od osnovnih motiva za sprovođenje naše studije.

2.8. Specifična oboljenja u trudnoći

Kao što je u prethodnim poglavljima navedeno, trudnoća predstavlja posebno stanje i period u životu žene. Svojim prisustvom i promenama koje izaziva, opterećuje brojne organske sisteme. Poznato je da trudnoća može negativno uticati na razvoj, ili tok brojnih oboljenja sa kojima se trudnice susreću. Ovde se pre svega misli na oboljenja kardiovaskularnog, respiratornog, hematopoetskog, urinarnog i drugih sistema, pošto fiziološki procesi koji se odvijaju u trudnoći značajno opterećuju funkcionalni kapacitet ovih organskih sistema. Jedinstvo majke i ploda i njihova intimna povezanost, nameće zaključak da svi patofiziološki procesi u telu trudnica u manjoj, ili većoj meri, utiču na pravilan rast i razvoj ploda kako intrauterino, tako i postnatalno putem suptilnih epigenetskih mehanizama. Akumulacija znanja iz oblasti epigenetike, danas u centar pažnje, postavlja baš intrauterinalni razvoj ploda, kao faktor koji značajno određuje dalji razvoj novorođenčeta i predispoziciju za brojne zdravstvene tegobe.

Pored navedenih, postoje i specifična oboljenja vezana za trudnoću koja se sve češće javljaju u opštoj obstetričkoj populaciji i njihov tretman predstavlja značaja izazov savremene kliničke prakse, obzirom na njihov značaja uticaj na ishod trudnoće kako u smislu majčinog zdravlja, tako i u smislu fetalnog ishoda. Rana identifikacija ovih stanja uz adekvatan tretman, predstavljaju preduslove uspešnog ishoda trudnoće. Novije studije takođe identifikuju neke od problema koji se javljaju u trudnoći kao značajne faktore rizika za dalji razvoj bolesti u životu žene.

Obstetričke komplikacije koje najčešće i najteže pogađaju zdravlje majke i ploda svakako su bolesti iz grupe hipertenzivnog sindroma u trudnoći i gestacijskog dijabetesa, a od posebnog interesa su njihov negativni uticaja na razvoj ploda ogledanog pre svega u nepravilnostima rasta ploda i težim oblicima fetopatije. Uz to, ovi poremećaji su u navedenim studijama nedvosmisleno povezani, kako uzajamno, tako i sa svim entitetima respiratornih poremećaje u snu, uz patofiziološku i kliničku isprepletenost navedenih entiteta.

2.8.1. Hipertenzivni sindrom u trudnoći

Hipertenzivni poremećaj komplikuje 5-10%, a po nekim autorima i do 22% svih trudnoća i uz infektivne i hemoragične komplikacije trudnoće smatra se poremećajem, koji najviše doprinosi ne samo morbiditetu već i mortalitetu majke.⁽⁸²⁾ Unutar ovog sindroma, sindrom preeklampsije izozlovan, ili superponiran na preegzistirajuću hipertenziju, smatra se najopasnijim entitetom.

Gestacijska hipertenzija, definiše se kao novonastala hipertenzija u toku trudnoće bez proteinurije. U oko 5% slučajeva, ona je praćena razvojem znakova i simptoma preeklampsije za koju noviji podaci ukazuju da se javlja u 3,9% svih trudnoća. U razvijenom svetu 16% maternalnog mortaliteta, uzrokovano je hipertenzivnim sindromom.⁽¹⁾

Uprkos decenijama intenzivnog istraživanja, tačan patofiziološki mehanizam razvoja ove pojave nije do kraja razjašnjen.

Klasifikacija hipertenzivnih poremećaja u trudnoći podrazumeva:

- Gestacijska hipertenzija (ukoliko se ne razvije preeklampsija i hipertenzija se povuče do 12 nedelja nakon porođaja smatra se tranzitornom hipertenzijom)
- Sindrom preeklampsije i eklampsije
- Sindrom preeklampsije superponiran na hroničnu hipertenziju
- Hronična hipertenzija

2.8.2. Preeklampsija

Preeklampsija se karakteriše novonastalom hipertenzijom (preko 140/90 mm Hg) i proteinurijom nakon 20 nedelje trudnoće kod normotenzivnih trudnica, ili kao pogoršanje preegzistirajuće hipertenzije uz nastanak proteinurije. U njenoj patogenezi se endotelna disfunkcija izdvaja kao jedan od ključnih momenata, sa posledičnom aktivacijom koagulacionih mehanizama, generalizovanim vazospazmom, mikroangiopatijom uz hipoperfuziju ciljnih organa.^(83, 84)

Poremećaji placentacije su apostrofirani, kao najraniji mehanizmi u patogenetskoj kaskadi koja će vremenom dovesti do razvoja ovog sindroma i mogućeg devastirajućeg uticaja, kako na zdravlje majke, tako i na razvoj ploda, obzirom na zabeleženu značajnu fetoplacentarnu hipofuziju i povećanu učestalost intrauterinog zastoja u rastu ploda, intrauterine smrti ploda i brojnih aspekata fetopatije i sledstvenog otežanog razvoja novorođenčeta.⁽¹⁾

Kao posledica toga dolazi do hipoperfuzije multiplih organskih sistema i sledstvenog oštećenja funkcije jetre i bubrega, perifernih edema, glavobolja, zamagnjenog vida, trombocitopenije i brojnih drugih simptoma i znakova.

Faktori rizika identifikovani u razvoju preeklampsije predstavljaju nuliparitet, starost majke preko 35 godine, pozitivna lična ili porodična anamneza u razvoju preeklampsije, višeploidne trudnoće, gojaznost, hronična oboljenja poput kardiovaskularnih bolesti, šećerne bolesti, renalnih bolesti, autoimunih i bolesti vezivnog tkiva, trombofilije i brojnih drugih stanja. Hronična hipertenzija svakako predstavlja jedan od najznačajnijih faktora rizika za razvoj preeklampsije.

Kao što se iz priloženog vidi, faktori rizika za razvoj hipertenzivnog sindroma se u mnogome poklapaju sa faktorima rizika za razvoj SDB, ukazujući na značajnu vezu ovih entiteta, kako u smislu patogeneze, tako i u smislu tretmana.

2.9. Dijagnostika i terapija SDB u trudnoći

Literaturni podaci nesumnjivo, ukazuju na vezu negativnog lošeg trudnoće, respiratornih poremećaja u toku sna i sledstvenog uzajamnog uticaja ova dva entiteta u smislu lošeg kliničkog ishoda trudnoće i toka SDB. Zajednički zaključak brojnih studija oslanja se na činjenicu da je adekvatan tretman ovih poremećaja u trudnoći izvodljiv i neophodan u smislu pozitivnog ishoda trudnoće. Štaviše, napori stručne i naučne javnosti usmereni su na promovisanje onih studija koje će prikazati uspešan tretman SDB u smislu adekvatnog skrininga, dijagnostike i terapije i posledičnog povoljnog ishoda trudnoće.

Usled nedostatka kvalitetnih podataka, ne postoje jasne preporuke za skrining trudnih žena za postojanje SDB. Od predloženih modaliteta svakodnevna praksa primenjuje najviše:

- STOP-BANG upitnik,
- Berlin upitnik i
- Epworth-ovu skalu pospanosti (Epworth Sleepiness Scale –ESS).³

STOP-BANG upitnik ispituje prisustvo:⁽⁸⁵⁾

- Hrkanja (Snoring) – dovoljno glasnog da se čuje i u susednoj prostoriji;
- Umora (Tiredness) – umor, iznemoglost, dnevna pospanost;
- Zabeleženih epizoda apnee od strane ukućana (Observed apnea);
- Visok krvni pritisak (Pressure);
- BMI > 35 kg/m²;
- Godine (Age) starije od 50 godina;
- Debljina vrata preko 40 cm (Neck circumference); i
- Pola (Gender) – muški pol predstavlja faktor rizika.

Tri ili više pozitivnih odgovora povećavaju rizik za SDB, ali kao što se iz navedenog vidi ova vrsta upitnika je verovatno primerenija opštoj, nego obsteričkoj populaciji, kako kriterijumi tipa pola i godina nisu primenjivi na ovu populaciju.

Epworth-ova skala pospanosti je široko primenjivan upitnik za procenu dnevne pospanosti kod pacijenata sa sindromom sleep apnee – hipopnee. Usled svog dizajna i primenjivosti, posebno je prikladna za obsteričku populaciju i pokazala je značajnu senzitivnost i specifičnost u identifikovanju pacijenata sa rizikom od SDB. ESS meri mogućnost za uspavlivanje od 8 uobičajenih situacija iz domena dnevnih aktivnosti. Originalno je kreirana za englesko govorno područje, ali je adaptirana i uvedena u kliničku praksu i u brojnim drugim okruženjima uključujući i naše podneblje – takozvana Srpska Verzija Epworth-ove skale pospanosti.⁽⁸⁶⁾

³Napomena: U daljem tekstu za pojam **Epworth-ova skala pospanosti**, korišćemo opšte prihvaćenu skraćenicu **ESS**.

Zahvaljujući svojoj jednostavnosti, pouzdanosti, unutrašnjoj konzistentnosti, ESS se uspešno koristi u svakodnevnom kliničkom radu, radi procene stepena SA sindroma.⁽⁸⁷⁾

Naše kliničko iskustvo, pokazalo je pouzdanu primenljivost ESS, kao skrining metoda u obsteričkoj populaciji.

Na žalost, zajednička karakteristika svih upitnika je da nisu specifični za trudnoću, tako da je i njihova upotrebna vrednost dovedena u pitanje od strane brojnih autora.⁽⁸⁸⁾

Najnovija studija na ovu temu sproveda je dugo očekivanu psihometrijsku evaluaciju Epworth-ove skale pospanosti na obstetričkoj populaciji i zaključila da je ESS adekvatna metoda za procenu dnevne pospanosti, i rizika od postojanja SDB u opstetričkoj populaciji.⁽⁸⁹⁾

2.9.1. Polisomnografija u trudnoći

I u odsustvu gore pomenutih upitnika, stavovi autora iz ove oblasti su da bi svim trudnicama koje pokazuju simptome prekomerne pospanosti, hrkanja ili apnee, trebalo biti ponuđeno polisomnografsko ispitivanje – **zlatni standard** u dijagnostici SDB. Kako je u prethodnom delu navedeno, uzajamna isprepletenost patofizioloških mehanizama udruženih sa brojnim aspektima komplikovanih – visokorizičnih trudnoća sa istim mehanizmima kod SDB, nameće kao logičan zaključak, da bi se kod svih trudnica, čija je trudnoća komplikovana određenim patološkim stanjem od strane majke ili ploda, ili iz bilo kog drugog razloga nose povećan rizik od nepovoljnog perinatalnog ishoda (što bi bila i šira definicija visokorizične trudnoće), trebalo dodatno obratiti pažnju na razvoj SDB. Kod ovih trudnica se simptomi SDB, ne bi trebalo olako pripisivati fiziološkim promenama u trudnoći, već bi trebalo zauzeti mnogo aktivniji stav u smislu blagovremene dijagnostike i terapije SDB.

Iako određeni autori⁽⁸⁸⁾, smatraju navedeni pristup neracionalnim, drugi autori navode da bi čak i u nedostatku simptoma sleep apnee polisomnografsko ispitivanje trebalo ponuditi trudnicama sa hipertenzijom, prethodnim porođajima sa IUGR-om

nepoznatog porekla, i perzistentnim poremećajima spavanja praćenim gojaznošću i hrkanjem.⁽⁹⁰⁾

Polisomnografsko ispitivanje u trudnoći je lako izvodljivo, što je potvrđeno brojnim studijama^(91, 92), mada ima i svojih specifičnosti u smislu čestog bočnog položaja trudnice i mogućeg lažno negativnog nalaza.

Podaci o težini SDB dobijeni polisomnografskim ispitivanjem, ne mogu se jednostavno preneti sa opšte populacije na trudnice i svakako ova tema zahteva dodatna istraživanja. Klasična podela na blagu, umerenu i tešku OSAHS na osnovu vrednosti AHI indeksa, drugačije se interpretiraju u specifičnim populacijama kao što su pedijatrijski pacijenti (gde se AHI od 2 i više smatra patološkim) ili populacija trudnica.⁽⁹³⁾

Trudnoća je period koji traje 40 nedelja, postoje stavovi⁽⁹⁴⁾, da SDB u tom period teško mogu da ostvare svoj potpuni negativni efekat na zdravlje, ovo je takođe i veoma vulnerabilan period po zdravlje trudnice i ploda, tako da sve veći broj autora⁽⁹⁵⁾ smatra da bi adekvatan pristup ovom problemu u trudnoći pre bio da se čak i niske vrednosti AHI smatraju patološkim i indikacija su za dalji tretman. Ovo je zapaženo naročito kod žena sa izraženim faktorima rizika (kojih je u obstetričkoj populaciji sve više), poput gojaznosti i hronične hipertenzije.

Polisomnografija⁴, odnosno studija sna predstavlja dijagnostički test u ispitivanju i dijagnostici poremećaja spavanja. Polisomnografija, koja se odvija u laboratoriji sna (mada se testiranje uz adekvatnu aparaturu može izvesti i u drugom okruženju), smatra se **zlatnim standardom** u dijagnostici SDB, kako za postavljanje dijagnoze, tako i za utvrđivanje težine bolesti, ali i za evaluaciju brojnih poremećaja spavanja koja mogu i ne moraju biti udružena sa OSAHS.

PSG se bazira na simultanom praćenju brojnih fizioloških parametara tokom spavanja. Ona direktno prati i kvantifikuje kvalitet i broj takozvanih respiratornih događaja, kao i posledičnu hipoksemiju i poremećaje spavanja (buđenje) koji mogu biti u vezi sa ovim događajima, ali i izolovani fenomeni⁽⁹⁶⁾.

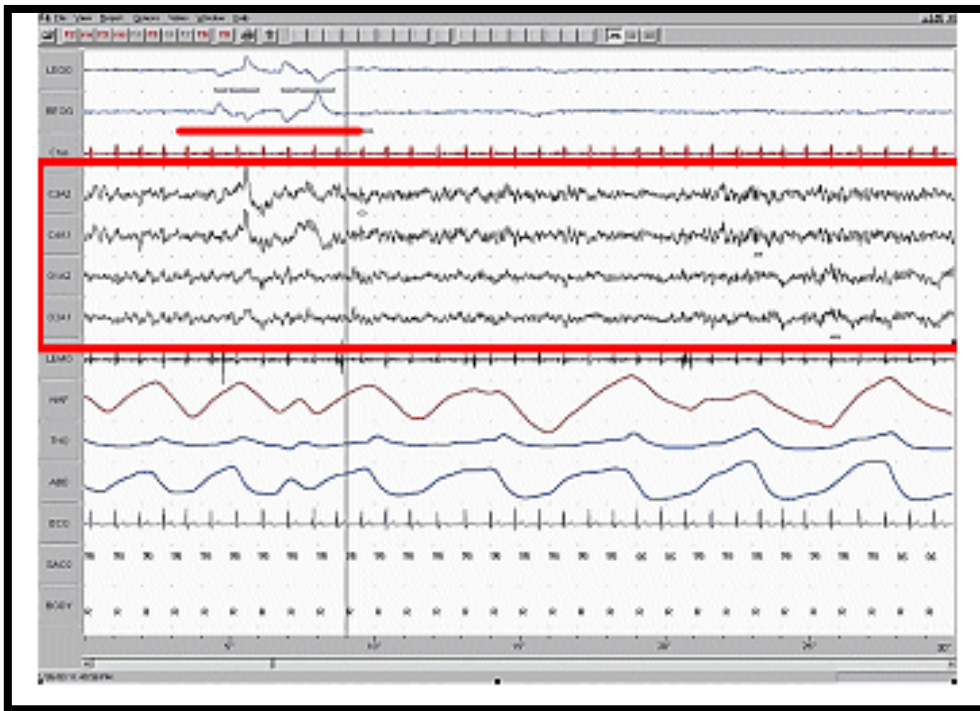
⁴Napomena: Za pojam **Polisomnografija** u daljem tekstu korišćemo opšte prihvaćenu skraćenicu **PSG**.

Kao i svaka dijagnostička alatka PSG pokazuje određeni stepen senzitivnosti i specifičnosti u detekciji ovih poremećaja koji je zadovoljavajući i pozicionira je na mesto **zlatnog standarda**, uz izračunatu senzitivnost u detekciji OSAHS od 75-88% za jednokratno testiranje^(97, 98).

Kako su pokazale navedene studije, jednokratno ispitivanje pokazuje izraženu varijabilnost od noći do noći, kao i među različitim laboratorijama, gde pored prirode bolesti način bodovanja i primenjeni kriterijumi svakako imaju ulogu. Stoga se ponovljenim ispitivanjima drastično povećava senzitivnost u detekciji SDB.

Zarad procene stadijuma sna, tokom PSG, koriste se elektroencefalografija, elektrookulografija i površinska elektromiografija. Ovi parametri se često koriste u istraživačke svrhe, dok se svakodnevna klinička praksa, naročito u obstetričkoj populaciji više bazira na praćenju određenih respiratornih fenomena.⁽⁹⁷⁾

Za praćenje protoka vazduha koriste se dva kanala, oralni i nazalni kanal. Oralni je na bazi temperaturnog monitoringa, koristi se za evaluaciju prisustva odnosno odsustva protoka vazduha. Detekcijom promene temperature jasno se notira prisustvo, ili odsustvo protoka i neutrališe se uticaj parcijalne obstrukcije protoka. Ovaj vid detekcije preporučen je naročito u dijagnostici apnea. Nazalni kanal na bazi detekcije pritiska je sa druge strane senzitivniji u detekciji restrikcije protoka vazduha tako da je ovo preporučen vid monitoringa u evaluaciji hipopnea, koji se takođe koristi i u izračunavanju otpora protoka vazduha u sindromu rezistencije gornjih vazdušnih puteva⁽⁹⁹⁾, što je grafički prikazano, slikom 5.



Slika 5. Grafički prikaz Polisomnografskog zapisa (PSG)⁵

Opisani parametri, predstavljaju osnov ispitivanja sna i SDB nudeći jasnu distinkciju između centralnih i perifernih poremećaja u razvoju SDB. Pored navedenih parametara PSG podrazumeva i ispitivanje brojnih drugih parametara kao što su:⁽⁹⁹⁾

- Elektrokardiografija
- Pulsna oksimetrija
- Respiratorni napor (torakalni i abdominalni – na bazi pletizmografije)
- Endtidalni ili transkutani nivo CO₂
- Audiološko merenje nivoa hrkanja
- Površinski EMG monitoring mišića udova
- Kontinuirani video monitoring

Navedeni parametri predstavljaju osnovne parametre koji se prate polisomnografskim ispitivanjem. Pored navedenih u zavisnosti od tipa ispitivanja opcionalno se mogu koristiti i drugi parametri⁽⁹⁹⁾.

⁵Napomena: Uokvirena je zona EEG-a, ispod su respiratorne krivulje

Prema istim autorima, monitorisanje pacijenata, kod kojih se sumnja na postojanje SDB, moguće je na više načina prikazanih tabelom 3⁽⁹⁹⁾.

Tabela 3. Parametri koji se prate pri različitim tipovima monitorisanja SDB⁶

Tip	Sistem monitorisanja	Parametri
1.	Standardna PSG u laboratorijskim uslovima	Min 7 kanala: EEG, EOG, EMG, ECG, protok vazduha, respiratorni pokreti i saturacija
2.	Sveobuhvatni prenosni sistem	Min 7 kanala: EEG, EOG, EMG, ECG, protok vazduha, respiratorni pokreti i saturacija
3.	Modifikovani prenosni sistem	Min 4 kanala: protok vazduha, respiratorni pokreti, srčana frekvenca i saturacija
4.	Kontinuirani jednocanalni ili dvocanalni sistem	1 ili 2 kanala: saturacija i/ili protok vazduha

[Izvor: prevedeno u skladu sa: Soose, R.J., Yetkin, O., Strollo, P.J. Laboratory evaluation of OSA. *Eur Respir Mon* 2010; **50**:121-35.]

Zlatni standard za postavljanje dijagnoze SAS je **polisomnografija (PSG)**, koja podrazumeva neinvazivno merenje vitalnih parametara tokom sna. Naziv vodi poreklo od grčkih i latinskih reči: πολύς „polus“, što znači mnogo, puno i upućuje na mnogo odvoda koji se koriste pri snimanju, „somnus“, što na latinskom znači spavati i grčki γράφειν; graphein - pisati. Nalaz koji se dobija PSG studijom naziva se **polisomnogram (PSG)**.

PSG može biti jednostavna, bez praćenja moždane aktivnosti (EEG sa EOG) i tada se po nomenklaturi naziva **poligrafija (PG)**. Poligrafski parametri su bazično oni koji, tokom spavanja prate disanje (protok vazduha – *flow*), što se sprovodi preko oronazalne kanile i/ili termistorske sonde (ne preporučuje za detekciju hipoventilacija), pokrete (*effort*) zida grudnog koša (primarno) i abdomena (sekundarno), pomoću elastičnih pojaseva sa sensorima, kao i pulsna oksimetrija za

⁶Napomena: značenje skraćenica datih u tabeli 3.: **EEG** – elektroencefalogram; **EOG** – elektrookulogram; **EMG** – elektromiogram; **ECG** – elektrokardiogram

merenje saturacije i frekvencije pulsa. Za praćenje intenziteta hrkanja se koristi mikrofoni. Neophodno je kao bazični minimum imati trijas: *protok vazduha-pokreti disanja-saturacija (flow-effort-satO₂)*.

EEG se prate i određuju faze sna, dok je za REM fazu potreban i EOG uz EMG, najčešće submentalne regije (tonus mišića, važan za REM fazu). EMG se može raditi i na donjim ekstremitetima za dijagnostikovanje sindroma nemirnih nogu (*RLS - Restless Legs Syndrome*), ili kao bolest periodinih pokreta ekstremiteta (*PLMD - Periodic Limb Movement Disorder*).

AASM⁷ vodič, definiše **vrstu senzora** koji se koriste u detekciji respiratornih događaja:

- za detekciju apnee - oronazalna termistorska sonda
- za detekciju hipopneje - nazalni senzor na bazi primene pritiska

Sam izbor dijagnostičkih opcija koje će se izvoditi u toku polisomnografskog ispitivanja svakako zavise i od ispitivane populacije, obučenosti i opremljenosti tima, kao i od cilja ispitivanja, i retko se u polisomnografskom ispitivanju koriste svi navedeni parametri.

Specifičnosti PSG u trudnoći, vezane su više za bočni položaj trudnice koji je preporučen i često jedini mogući položaj spavanja, a koji može zamaskirati prisustvo SDB kod pacijentkinje. Pored navedenog PSG nije kontraindikovana u trudnoći, ali trenutne preporuke za njegovo izvođenje svakako manjkaju kvalitetnim podacima i konkretnim preporukama za obstetričku populaciju, pošto sem sporadičnih studija ovo nije detaljnije ispitivano.

Sumarno, dijagnostičke kategorije za koje je PSG indikovano u opštoj populaciji predstavljaju:

- poremećaje disanja u toku sna,
- druge respiratorne poremećaje,
- narkolepsiju,
- parasomniju,
- konvulzivne poremećaje u toku sna,

⁷AASM - American Academy of Sleep Medicine (Američka akademija za medicinu sna)

- sindrom nemirnih nogu,
- periodično pomeranje ekstremiteta u toku sna,
- depresiju sa insomnijom, i
- dokazane poremećaje cirkadijalnog ritma.

Svakako da se ove indikacije mogu pouzdano preneti i na obstetričku populaciju.

Konačno, PSG se rutinski koristi i u praćenju i titraciji primenjenog tretmana SDB-a.

Indikacije za PSG prema AASM iz 2005. godine su:

- postavljanje dijagnoze SBD,
- titracija pozitivnim vazdušnim pritiskom (PAP) kod pacijenata sa SBD,
- preoperativna evaluacija kod pacijenata koji su planirani za hirurgiju gornjih disajnih puteva zbog hrkanja ili OSAHS,
- procena rezultata lečenja nakon terapije umerene i teške OSAHS oralnim aplikatorima ili hirurgije,
- praćenje odgovora na aplikovanu terapiju OSAHS: kod signifikantne promene telesne težine i ponovne pojave simptoma,
- pri evaluaciji pacijenata sa značajnim komorbiditetima kao što su kongestivna srčana insuficijencija, srčana sistolna i dijasolna insuficijencija sa noćnim simptomima, neuromuskularne bolesti,
- dijagnostika i evaluacija narkolepsije,
- dijagnostika i evaluacija poremećaja periodičnih pokreta nogu tokom sna (*Periodic limb movement disorder - PLMD*).

2.9.2. Terapija SDB u trudnoći

Kako je trudnoća predisponirajuće stanje za razvoj SDB, sve trudnice bi preventivno trebalo da se pridržavaju mera, koje sačinjavaju konzervativni tretman sleep apnee. To su pre svega: izbegavanje prevelikog dobitka na težini, spavanje u bočnom položaju, podignuto uzglavlje u toku spavanja, izbegavanje ili maksimalno smanjena upotreba sedativa, hipnotika i alkohola u trudnoći.

Ovo je standardni tretman u opštoj populaciji⁽¹⁰²⁾ i preporuka za njegovo korišćenje kao primarnog terapijskog modaliteta u lečenju OSAHS i predstavlja nivo dokaza A, prema standardima medicine zasnovane na dokazima, u vodičima dobre kliničke prakse⁽¹⁰³⁾. Na osnovu ovih vodiča tretman, se pruža pacijentima sa umerenom (AHI od 15-30) i teškom (AHI \geq 30) OSAHS, mada se u obstetričkoj populaciji u prisustvu kliničkih simptoma ili rekurentnih desaturacija \leq 90% tretman savetuje i za blage oblike OSAHS (AHI od 5-15).

Ukoliko se podese na adekvatan način, aparat održava gornje disajne puteve otvorenim, sprečava njihov kolaps, smanjuje vrednost AHI i poboljšava arhitekturu sna i dnevno funkcionisanje pacijenata⁽¹⁰⁴⁾. Podaci ukazuju da u opštoj populaciji značajno poboljšava tretman hipertenzije i metaboličke poremećaje⁽¹⁰⁵⁾, smanjujući dugoročno morbiditet i mortalitet od masovnih nezaraznih bolesti.

Brojne studije su potvrdile bezbednost i izvodljivost CPAP tretmana u trudnoći^(106, 107, 108). Ovim studijama potvrđena je ne samo bezbednost nego i efikasnost u tretmanu hipertenzivnog sindroma u trudnoći, gestacijskog dijabetesa, te sveobuhvatnog boljeg perinatalnog ishoda.

Određene studije su potvrdile i benefit upotreba CPAP tretmana kod žena sa preeklampsijom čak i u odsustvu manifestne OSAHS ili drugih poremećaja SDB.⁽¹⁰⁹⁾ Ova studija je zabeležila značajan pad vrednosti krvnog pritiska u poređenju sa kontrolnom grupom, kojoj nije sprovedena CPAP terapija.

Preventivno, ordiniranje ove terapije, pre razvoja simptoma hipertenzivnog sindroma u trudnoći takođe je pokazalo benefit. U drugoj studiji gde kod 12 ispitivanih trudnica sa OSAHS sindromom na početku trudnoće, nije došlo do razvoja hipertenzivnog sindroma⁽⁹⁰⁾. Trebalo bi još jednom napomenuti da je obim ovih studija bio izuzetno mali, te je i statistička značajnost njihovih zaključaka manje validna.

Moguće negativno dejstvo na minutni volumen srca⁽¹¹⁰⁾, pri upotrebi CPAP tretmana, ne očekuje se u obstetričkoj populaciji, a čak je i zabeleženo da kod trudnica sa preeklampsijom smanjujući periferni otpor dovodi do poboljšanja minutnog volumena srca⁽¹¹¹⁾.

Iako se na razvoju i usavršavanju ovih aparata neprekidno radi, tako da aparati novije generacije maksimalno poštuju zakonitosti ergonomije, komfora, minimalne buke, iz određenih razloga, kod nekih pacijenata klasična CPAP terapija koja se bazira na nazalnom putu nije izvodljiva, te bi za njih trebalo razmotriti i druge terapijske modalitete.

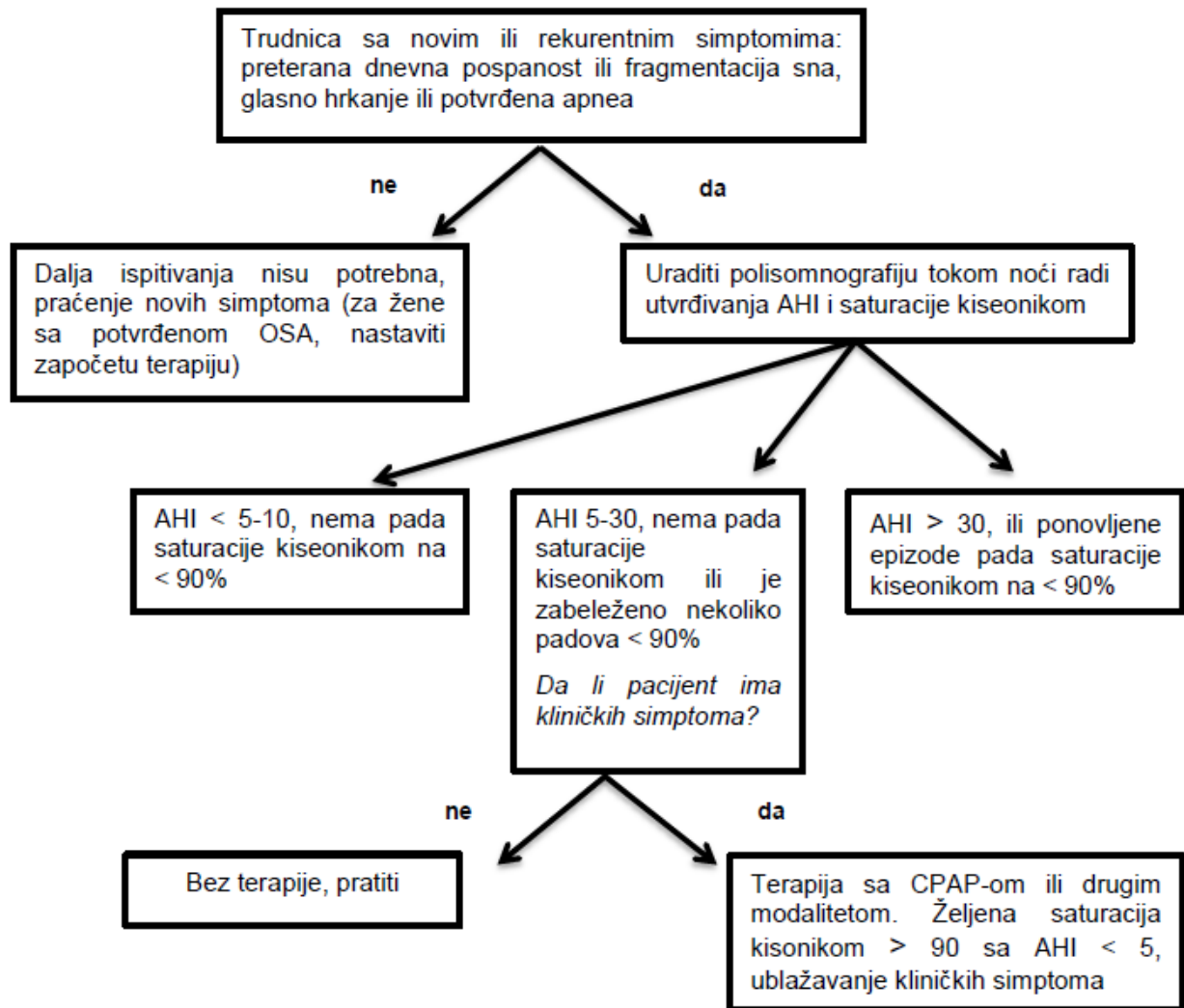
Razni oralni preparati nisu preterano praktični, naročito u trudnoći, obzirom da zahtevaju višestruke kratkotrajne posete radi usklađivanja terapije. Slična je situacija i sa ortodontskim pomagalicama, koja za cilj imaju repoziciju mandibule. Hiruški tretman OSAHA predstavljen pre svega procedurom uvulopalatofaringoplastike se tokom prakse pokazao kao nedovoljno pouzdan vid lečenja OSAHS_(112, 113), te uz povećan operativni rizik trudnica apsolutno ne predstavlja prihvatljivu metodu lečenja u trudnoći.

Jedan slučaj je predstavio i upotrebu traheostomije u trudnoći, mada je ovo previše radikalno i nije indikovano za tretman OSAHS₍₁₁₄₎.

Ženama koje odbiju, ili nisu u mogućnosti da koriste CPAP tretman može se sa izvesnom dozom rezerve ponuditi i klasična suplementarna oksigenoterapija radi poboljšanja perioda desaturacije. Ipak ovo ne sme biti primarni tretman pošto nema dovoljno dokaza koji bi podržali hroničnu upotrebu kiseonika u terapijske svrhe lečenja OSAHA tokom trajanja trudnoće₍₁₁₅₎. Štaviše, postoje potencijalne opasnosti ovog vida lečenja, kao što su prolongacija perioda apnee uz ventrikularnu iritabilnost.

Trudnice kojima se ordinira CPAP terapija trebalo bi pratiti u smislu vraćanja simptoma bolesti, razvoja gestacijskog dijabetesa, hipertenzivnog sindroma, velikog porasta telesne mase, te u slučaju sumnje na neadekvatan tretman ponoviti polisomnografsko ispitivanje u manjem ili većem obimu i sprovesti titraciju CPAP pritiska i tretmana.

Jedan od predloženih algoritama za tretman SDB u trudnoći prikazan je šematski (slika 7).



Slika 7. Algoritam tretmana OSAHS u trudnoći

[adaptirano i prevedeno u skladu sa: Venkata C, Venkateshiab SB. Sleep-Disordered Breathing During Pregnancy; JABFM 2009; 22(2):158-68.]

2.9.3. Postpartalni tretman SDB

Nakon porođaja, dolazi do postepenog vraćanja organizma žene u pregravidno stanje u manjoj ili većoj meri. Ovaj postupak je postepen i za određene procese može trajati i više nedelja i meseci. SDB nastali kao, posledice trudnoće se uglavnom brzo povlače usled gubitka nazofaringealnog edema. Dojenje ne utiče na simptome OSAHS posle porođaja.⁽¹¹⁶⁾ Ista studija, potvrdila je da se signifikantna

poboljšanja u svim polisomnografskim parametrima javljaju u periodu od 3-6 meseci nakon porođaja.

Na snazi su sledeće preporuke u postpartalnom tretmanu SDB:⁽¹¹⁷⁾

- Kad blage do umerene OSAHS uzrokovane trudnoćom, postpartalno se isključuje CPAP terapija. U slučaju vraćanja simptoma, potrebno je ponoviti polisomnografsko ispitivanje.
- Kod težih oblika OSAHS nastaviti CPAP terapiju do vraćanja telesne težine na nivo od 10-15% od osnovne, te nakon toga ponoviti polisomnografsko ispitivanje.
- Pacijenti sa preegzistirajućom OSAHS se vraćaju na terapiju pre trudnoće kada im telesna masa dođe na nivo od 10-15% od osnovne.
- Sve žene sa gestacijskom sleep apneom se moraju intenzivno pratiti u narednim trudnoćama u smislu vraćanja simptoma bolesti.

3. CILJEVI I HIPOTEZE

3.1. Ciljevi istraživanja

Oblast kojom se rad bavi, otvara velike mogućnosti i iz ugla promptnog i adekvatnog tretmana i preventivnog delovanja na loš tok i ishod trudnoće. Loš tok i ishod trudnoće je svakako najveća enigma i kontraverza savremene perinatologije. Stručna i naučna javnost favorizuje ne samo dodatna istraživanja faktora rizika za ovu pojavu (od kojih je poznato svega polovina), već insistira na onim faktorima rizika na koje možemo delovati.

U širem smislu, cilj rada odnosi se na ispitivanje respiratornih poremećaja u snu u trudnoći, njihovog uticaja na tok i ishod trudnoće i tretmana ovih poremećaja u smislu perinatalnog ishoda.

U užem smislu, cilj rada je bio da se ispita učinak neinvazivne ventilacije kao terapijske metode na subjektivne i objektivne parametre toka i ishoda trudnoće i da ponudi odgovore i na sledeća pitanja:

1. Da li su i u kojoj meri, respiratorni poremećaji tokom spavanja pratioci rizičnih trudnoća i trudnoće uopšte u našoj populaciji?
2. Da li pojava poremećaja disanja tokom spavanja, negativno utiče na parametre perinatalnog ishoda i u kojoj meri?
3. Da li se metodom neinvazivne ventilacije postiže bolja oksigenacija krvi trudnice i manji broj kardiovaskularnih i metaboličkih komplikacija, te redukcija dnevne pospanosti kod rizičnih trudnoća?
4. Da li se porođaji kod trudnica sa rizičnim trudnoćama lečenih neinvazivnom ventilacijom završavaju u terminu porođaja i da li postoji sveukupno smanjenje učestalosti prevremenog porođaja?
5. Da li neinvazivna ventilacija majke pozitivno utiče na objektivno stanje novorođenčeta zasnovanog na proceni vitalnosti novorođenčeta bodovanjem po Virginiji Apgar (Apgar-skor)?

6. Da li ovaj vid lečenja trudnica može da smanji broj rođene dece sa intrauterinim zastojem u rastu ploda u odnosu na populaciju lečenih trudnica konzervativnom metodom?
7. Da li je učestalost i intenzitet hipertenzivnog sindroma u trudnoći uslovljena pojavom respiratornih poremećaja u trudnoći i njihovim tretmanom?
8. Da li pojava respiratornih poremećaja u trudnoći i tretman neinvazivnom ventilacijom utiče na način porođaja?

3.2. Istraživačke hipoteze

Da bi se mogli ostvariti postavljeni ciljevi, neophodno je pravilno usmeriti naučno istraživanje, što se najadekvatnije postiže postavljanjem odgovarajućih hipoteza, zasnovanih na pretpostavci da respiratorni poremećaji u trudnoći negativno utiču na tok i ishod trudnoće iskazanih brojnim perinatalnim parametrima, kao i da metod neinvazivne ventilacije respiratornih poremećaja tokom spavanja kod rizičnih trudnoća daje bolji terapijski efekat u smislu perinatalnog ishoda u odnosu na trudnoće tretirane konzervativnim putem.

Shodno tome, kao moguće rešenje zadatih istraživačkih ciljeva ovog rada postavljene su sledeće hipoteze:

H₁: Očekivana je bolja saturacija kiseonika u krvi trudnice sa respiratornim poremećajima u snu i manje epizoda hipoksemije potvrđenih pulsnom oksimetrijom najmanje mesec dana nakon uvođenja terapije neinvazivne ventilacije.

H₂: Očekivano je da će tokom primene neinvazivne ventilacije kod trudnica sa respiratornim poremećajima u snu doći do smanjenja krvnog pritiska naročito dijastolnog, kao i smanjenja učestalosti i težine hipertenzivnog sindroma u trudnoći.

H₃: Očekivano je da će upotreba neinvazivne ventilacije kod ovih trudnica pokazati subjektivno poboljšanje opšteg stanja iskazano kroz manji skor Epfortove skale pospanosti najmanje mesec dana nakon uvođenja terapije.

H₄: Očekivano je da će terapijski učinak neinvazivne ventilacije kod trudnica sa navedenim poremećajima rezultirati u toku i ishodu trudnoće sa manje komplikacija, gledano kroz bolje performanse sledećih parametara perinatalnog ishoda:

- *Pretpostavljeno je da će se trudnoće kod **trudnica** sa rizičnim trudnoćama i respiratornim poremećajima u snu uz primenu neinvazivne ventilacije završiti u terminu porođaja, uz manju stopu prevremenih porođaja.*
- *Očekivano je da će novorođenčad iz grupe trudnica lečenih neinvazivnom ventilacijom imati bolju kondiciju na rođenju, iskazanu kroz veću ocenu vitalnosti po Apgar skor.*
- *Pretpostavljeno je da će u grupi lečenih trudnica biti manja incidenca intrauterinog zastoja u rastu ploda i prosečno veća telesna masa novorođenčadi kao pokazatelj boljih intrauterinih uslova za razvoj ploda kod primene neinvazivne ventilacije.*
- *Očekivano je da će primena neinvazivne ventilacije kod **trudnica** sa respiratornim poremećajima u snu doprineti manjoj stopi operativnog završavanja trudnoće.*

4. MATERIJAL I METODE

4.1. Predmet istraživanja

Na osnovu svega iznetog, nedvosmisleno se zaključuje da respiratorni poremećaji, svakako imaju bitnu ulogu u patogenezi negativnog ishoda trudnoće, kao i da je njihova pojava u obstetričkoj populaciji daleko češća, nego što se to do sada mislilo, kao i da prevazilazi trenutnu informisanost zdravstvenih radnika, koji se brinu o trudnicama. Odsustvo većeg broja kvalitetnih studija, nedovoljnog obima ili neadekvatnog dizajna, dodatno je apostrofiralo potrebu za istraživanjem navedene problematike. Trenutno je ovaj vid istraživanja veoma intenziviran u zemljama sa niskom stopom nataliteta, gde se (na sve moguće načine), nastoje obezbediti optimalni uslovi za tok i ishod trudnoće.

Mi, kao društvo, svakako spadamo u tu kategoriju zemalja. Zato još više moramo stremiti u borbi za svako novorođenče i za zdravlje svake trudnice.

U tom smislu, predmet istraživanja se odnosi na analizu respiratornih poremećaja tokom spavanja, uzimajući u obzir činjenicu da se većina trudnica žali na poremećaje u ovoj sferi. Akcenti na polju respiratornih poremećaja tokom spavanja usmereni su ka identifikaciji ovih patoloških stanja u trudnoći. Zato se ovi poremećaji moraju posmatrati integrisano sa rizičnim trudnoćama, ne samo kao njihov pratilac, već najverovatnije i uzročnik i bitan činilac.

4.2. Tok i faze istraživanja

Istraživanje je sprovedeno u formi prospektivne studije, na Klinici za ginekologiju i akušerstvo, Kliničkog centra Vojvodine i u Centru za medicinu sna, Instituta za plućne bolesti Vojvodine, u periodu od maja 2009. godine do juna 2011. godine i obuhvatilo je finalno 110 trudnica.

Studija je po tipu bila kohortna i eksperimentalna pošto je identifikovala ispitanike na osnovu prisustva određenog faktora (SDB) i uticaj prisustva, odnosno odsustva predložene terapijske intervencije na tok i ishod trudnoće.

Ispitivanje je sprovedeno u više sukcesivnih faza.

4.2.1. I faza

Prva faza ispitivanja podrazumevala je selekciju pacijentkinja sa visokorizičnim trudnoćama pre svega u smislu razvoja, ili postojanja elemenata hipertenzivnog sindroma u trudnoći kao i rizika za prisustvo SDB u trudnoći.

Klinika za ginekologiju i akušerstvo KCV, predstavlja tercijarni centar i referentnu ustanovu iz oblasti perinatologije za teritoriju Vojvodine, ali je u navedenom periodu predstavljala i lokalni centar za skrining fetalnih anomalija i hromozomopatija u prvom trimestru trudnoće za sve trudnice (i fiziološke i visokorizične trudnoće), tako da je selekcija trudnica za uključivanje u studiju vršena na neselektovanoj obstetričkoj populaciji u prvom trimestru trudnoće (gestacijske starosti od 11 do 19 gestacijskih nedelja).

Selekcija trudnica sa rizičnim trudnoćama sprovedena je na 343 trudnice na osnovu anamneze, opšteg i ginekološkog objektivnog statusa, spiropletizmografskog ispitivanja plućne funkcije, kao i anketnog upitnika.⁸

Ukoliko su anamnestički podaci iz prethodnih trudnoća ukazivali na komplikacije u smislu razvoja hipertenzivnog sindroma, prevremenog porođaja, dece male za gestacijsku dob ili razvoja drugih komplikacija (metaboličkih, respiratornih, endokrinoloških, kardiovaskularnih), trudnoća je smatrana rizičnom te je istim trudnicama ponuđeno polisomnografsko ispitivanje.

Prilikom ove prve posete, određivana je vrednost krvnog pritiska auskultacionom metodom, upotrebom živinog manometra u 2 uzastopna merenja nakon perioda mirovanja pacijentkinje, od bar 15 minuta.

⁸*Napomena: vidi prilog II: opšti anketni upitnik; prilog III: Efortova skala pospanosti*

Povišenim rezultatom i indikacijom za polisomnografsko ispitivanje, smatrane su vrednosti od preko 140 mm Hg (sistolni pritisak) i 90 mm Hg (dijastolni pritisak).

Ukoliko su podaci iz opšteg anketnog upitnika ukazivali na prisustvo neke od navedenih pojava:

- povišen krvni pritisak,
- otoci na nogama, rukama ili licu,
- problemi sa mokrenjem (peckanje, bolovi ili učestalo mokrenje),
- krvarenje u trudnoći,
- bolovi u trudnoći,
- glavobolja,
- česta promena raspoloženja,
- hrkanje,
- malaksalost,
- dekokentrisanost,
- češće dnevno umaranje,
- pospanost,
- nesanica,

ili ukoliko su vrednosti dobijene na Epfortovoj skali pospanosti iznosile 10 i više, trudnicama je ponuđeno polisomnografsko ispitivanje, obzirom na povećan rizik komplikacija u trudnoći i postojanje poremećaja disanja u snu.

Cilj je bio da se na osnovu dobijenih podataka u ovoj fazi istraživanja, identifikuju trudnice sa posebnim rizikom za loš ishod i komplikacije u trudnoći (visokorizične trudnoće), kao i trudnice koje su na osnovu specifičnog upitnika Epfortove skale pospanosti pokazivale povećan rizik za postojanje SDB.

Od akušerskih parametara u ovoj fazi određivana je starost trudnoće, ukupni rizik za prisustvo hromozomopatija i drugih anomalija ploda, koji se u određenim slučajevima povećanog rizika dopunio dodatnim invazivnim dijagnostičkim postupcima (amniocenteza i kariotipizacija fetalnih ćelija od 16-18 nedelje trudnoće), položaj posteljice ploda, prisustvo drugih organskih promena na materici, poput mioma materice i razvojnih anomalija Milerovih kanala.

Ultrazvučni pregled obavljen je transadominalnom sondom, ili ređe transvaginalnom endosonografijom po smernicama Fetal Medicine Foundation za ultrazvučni pregled u prvom trimestru.

Prisustvo anomalija ploda, prednjačeće posteljice ploda, strukturnih anomalija materice, intrauterine infekcije, bili su osnov za neuključivanje pacijentkinje u studiju, odnosno isključivanja ukoliko bi se neke od navedenih pojava detektovale u daljem toku trudnoće.

Ova faza ispitivanja podrazumevala je preglede i analizu podataka koji spadaju u standardne procedure zdravstvene zaštite trudnica.

Od 344 trudnica, kojima je ponuđen opšti anketni upitnik i Efortova skala pospanosti kod 135 je na osnovu gore navedenih kriterijuma postojala indikacija za dalje polisomnografsko ispitivanje.

Od 135 trudnica 117 je pristalo da učestvuje u daljem ispitivanju, što je potvrđeno potpisivanjem informisanog pristanka i saglasnosti za učestvovanjem u studiji prethodno odobrenih od strane Etičkog odbora Medicinskog fakulteta Novi Sad, kao i odgovarajućih zdravstvenih ustanova u kojima se ispitivanje i sprovodilo (Klinički centar Vojvodine i Institut za plućne bolesti Vojvodine).

Od navedenih 117 trudnica kod 2 trudnice je utvrđeno prisustvo anomalija ploda, a kod jedne trudnice, prisustvo intramuralnog mioma promera 75 mm, te su ove dve trudnice isključene iz daljeg ispitivanja.

4.2.1.1. Kriterijumi za uključivanje u istraživanje

Kriterijumi za uključivanje u istraživanje bili su:

1. Jasno definisana rizična trudnoća (esencijalna hipertenzija, hipertenzija dijagnostikovana u trudnoći, preeklampsija, prethodne trudnoće završene sa preeklampsijom i eklampsijom, prevremenim porođajem);
2. Efortova skala pospanosti: skor ≥ 10
3. Pozitivan odgovor o rizicima u trudnoći na opštem anketnom upitniku
4. Jednoplodna trudnoća

5. Pristanak pacijentkinje na ispitivanje

4.2.1.2. Kriterijumi za isključivanje iz istraživanja

Kriterijumi za isključivanje iz istraživanja bili su:

1. Negativna Epfortova skala pospanosti,
2. Negativan opšti anketni upitnik,
3. Višeplodna trudnoća,
4. Postojanje anomalija ploda,
5. Posteljica koja dopire, ili prekriva unutrašnje materično ušće,
6. Postojanje organskih promena na materici (miomi i septumi),
7. Trudnoća sa znacima intrauterine infekcije.

4.2.2. II faza

Sledeća faza studije odnosila se na polisomnografsku dijagnostiku respiratornih poremećaja tokom spavanja.

Polisomnografska analiza je sprovedena na Institutu za plućne bolesti Vojvodine, u Centru za medicinu sna, kao i na Klinici za ginekologiju i akušerstvo KCV, Zavodu za patologiju trudnoće, gde je tokom jedne noći, obavljeno polisomnografsko snimanje toka spavanja.

Ova faza ispitivanja sprovedena je u prvoj polovini trudnoće (od 18 do 20 nedelje gestacije).

Polisomnografski skrining aparati Breas SC20, korišćeni su za snimanje bazičnih polisomnografskih parametara tokom spavanja: protok vazduha kroz disajne puteve-nos/usta, saturacija kiseonika arterijske krvi, pokreti zida grudnog koša, frekvencija pulsa i intenzitet hrkanja.

Merenja su zabeležena i analizirana, numerički i vizuelno u elektronskoj i štampanoj formi.

Prilikom analize polisomnografskih parametara, apnea je definisana kao kompletan prestanak disanja u periodu trajanja od minimum 10 sekundi, a hipopnea je definisana kao smanjenje u protoku vazduha za više od 50% u odnosu na osnovni nivo uz smanjenje saturacije kiseonika arterijske krvi u periodu trajanja od minimum 10 sekundi. Broj ovih desaturacija u toku jednog sata sna, definisan je kao apnea – hipopnea indeks (AHI) i na osnovu vrednosti ovog indeksa pacijenti su dalje podeljeni u 3 grupe po težini poremećaja disanja u snu: težak oblik SAHS⁹ (vrednosti AHI ≥ 30 na sat, uključujući i vrednost 30), umeren oblik SAHS (vrednosti AHI od 15 do 30, uključujući i vrednost 15) i blag oblik SAHS (vrednosti AHI od 5 do 15, uključujući i vrednost 5).

Pored navedenog polisomnografsko merenje je podrazumevalo i određivanje indeksa kiseonične desaturacije (Oxygen desaturation index ODI), koji predstavlja broj desaturacijana sat pri kojima saturacija kiseonika pada za više od 3% u odnosu na bazalne vrednosti.

Na osnovu dobijenih podataka u prvoj polovini trudnoće o spavanju i drugim rizicima u trudnoći, identifikovane su trudnice sa signifikantnim respiratornim poremećajima tokom spavanja koji zahtevaju lečenje neinvazivnom ventilacijom, a koje imaju bar jedan od sledećih poremećaja:

1. Apnea/hipopnea indeks veći od 5 na sat spavanja - (AHI > 5),
2. Značajnu noćnu desaturaciju ($\text{SaO}_2 < 90\%$)
3. Teško hrkanje (snoring), izraženo semikvantitativno
4. Kvantitativne i/ili kvalitativne poremećaje pulsa tokom spavanja sa posebnim osvrtom na bradi-tahi fenomene.

Ovi poremećaji imaju naročit značaj ako su udruženi.

Svim trudnicama, kod kojih su ispitivanjem poremećaja disanja tokom spavanja identifikovani navedeni rizici i poremećaji, po predhodno navedenim kriterijumima, ponuđeno je lečenje metodama neinvazivne ventilacije.

Ispitivanu grupu (Grupu 1), činile su trudnice, koje su na osnovu polisomnografije imale indikaciju za neinvazivnu ventilatornu potporu i istu prihvatile kao vid svog

⁹ SAHS - Sleep apnea hypopnea syndrome

lečenja. Od 52 trudnice koje su prvobitno bile uključene u ovu grupu 2 su odustale od daljeg tretmana i učestvovanja u istraživanju.

Kontrolnu grupu (Grupu 2), činile su trudnice, koje su na osnovu polisomnografije imale indikaciju za neinvazivnu ventilatornu potporu, ali istu nisu prihvatile kao vid svog lečenja. Njima su (kao i grupi 1) ordinirani alternativni, do sada prihvaćeni načini, konzervativnog lečenja (medikamentozni po različitim indikacijama, psihološki, posturalni). Od inicijalne 42 trudnice u ovoj grupi, jedna trudnica je izgubljena iz daljeg praćenja u studiji.

Razvrstavanje trudnice u ove 2 grupe trebalo bi da odgovori na postavljene hipoteze o uticaju neinvazivne ventilacije kao metode lečenja na tok i ishod trudnoće kod trudnice sa respiratornim poremećajima u toku spavanja u trudnoći.

Kontrolnu grupu u užem smislu (Grupu 3) činile su trudnice, kod kojih uprkos anamnestičkim i drugim objektivnim pokazateljima, finalno polisomnografsko ispitivanje, nije dokazalo prisustvo respiratornih poremećaja tokom spavanja i potrebu za neinvazivnom ventilacijom kao metodom lečenja. Cilj postavljanja ove kontrolne grupe bio je da pokaže uticaj prisustva respiratornih poremećaja tokom spavanja u trudnoći na tok i ishod trudnoće. Ova grupa trudnica inicijalno je obuhvatala 20 ispitanica od kojih je jedna izgubljena u daljem toku praćenja.

4.2.3. III faza

Treća faza istraživanja obuhvatala je lečenje trudnica i praćenje toka i ishoda trudnoća.

Polisomnografski dijagnostikovane trudnice, sa značajnim respiratornim poremećajem tokom spavanja, a koje su prihvatile neinvazivnu ventilaciju (grupa 1), uključene su u program ventilatorne potpore u drugoj polovini trudnoće.

Njima je administriran sistem za neinvazivnu ventilaciju po principu kontinuiranog pozitivnog vazdušnog pritiska (CPAP), nakon titracije istog sistema u toku novog polisomnografskog ispitivanja, na bazi merenja arterijske saturacije kiseonika putem prenosnog pulsog oksimetra firme Nonin WristOx 3100. Cilj titracije aparata bio je

uspostavljanje takvog pritiska, kojeg sistem dostavlja u disajne puteve pacijentkinje putem oronazalne maske, kako bi sprečio kolaps disajnih puteva i sledstveni razvoj prestanka disanja.

Ordiniranje terapije neinvazivne ventilacije sprovedeno je u periodu od 24-28 nedelje trudnoće.

Trudnice koje nisu prihvatile neinvazivnu ventilaciju (kontrolna grupa), praćene su i lećene na osnovu dosadašnjih terapijskih modaliteta.

Njima je pored higijensko dijetetskog režima lećenje arterijske hipertenzije podrazumevalo i upotrebu alfa metildope (METILDOPA (Srbolek Srbija), METHYLDOPA (Panfarma Srbija)) u dozi od 500 do 1500 mg/dan.

Obe grupe trudnica praćene su standardnim metodama koje se primenjuju kod rizićnih trudnoća i njihovih porođaja na Klinici za ginekologiju i akušerstvo KCV. Pojedinaćni tretman trudnica razlikovao se u zavisnosti od prateće patologije.

Dodatno su, mesec dana po uvođenju odnosno odbijanju NIV terapije samo za trudnice iz grupe 1 i 2, izvedena kontrolna merenja respiratornih parametara i ovde nije sprovedeno kompletno polisomnografsko ispitivanje već samo praćenje saturacije kiseonika pulsnom oksimetrijom i određivanje kontrolnog skora na Efortovoj skali pospanosti, što će biti znaćajno prilikom potvrde **hipoteza broj 1. i broj 3.**

Praćenje trudnoće obe grupe ispitanica, bazirano je na praćenju klinićkog toka trudnoće, laboratorijskih analiza i ultrazvućnih parametara praćenja rizićne trudnoće.

Kontrolni pregledi obavljani su standardno, na 4-6 nedelja do 36 gestacijske nedelje trudnoće, a nakon toga jednom nedeljno do momenta porođaja, a po potrebi i ranije.

4.2.3.1. Perinatološki parametri klinićkog toka trudnoće

Praćenje klinićkog toka trudnoće je obuhvatalo sledeće objektivne parametre: merenje telesne mase, arterijskog krvnog pritiska, pojave i intenziteta otoka ekstremiteta, praćenje diureze, procenu kompetentnosti grlića materice manuelnom proverom njegove dućine, konzistencije, dilatacije i pozicije.

Laboratorijske analize su obuhvatale standardne analize: kompletne krvne slike, šećera u krvi, CRP, urina, jetrenih enzima, proteina u serumu, nefrograma, koagulacionog statusa i gasne analize arterijske krvi.

Gasne analize arterijske krvi izvođene su i neposredno pre sprovođenja neinvazivne ventilacione terapije i mesec dana nakon uključene terapije neinvazivne ventilacije.

Ultrazvučni pregled tokom terapije i praćenja podrazumevao je: pregled abdominalnom sondom i procenu biometrije ploda određivanjem biparijetalnog i okcipitofrontalnog dijametra glavice ploda (BPD), cirkumference glavice ploda (HC) i abdominalne cirkumference ploda (AC), kao i merenje dužine femura ploda (FL). Na osnovu navedenih parametara procenjivana je aktuelna telesna masa ploda, te se poređenjem sa važećim nomogramima za gestacijsku starost postavljala dijagnoza intrauterinog zastoja u rastu ili akceleracije rasta ploda.

Sledeći bitan ultrazvučni parametar bila je procena položaja i maturacije posteljice, kao i procena količine plodove vode izražene kroz indeks amnionske tečnosti (AFI), odnosno zbir dubina džepova plodove vode u četiri uterina kvadranta merenim u mm.

Pregled transvaginalnom endosonografijom korišćen je za procenu dužine grlića materice (c_x).

Trudnice su praćene ambulantno, dok su određeni slučajevi zahtevali i hospitalni tretman na osnovu različitih kliničkih indikacija.

Ovde su pre svega spadali, razvoj hipertenzivnog sindroma u trudnoći, koji je klasifikovan kao gestacijska hipertenzija, blaga i teška preeklampsija, eklampsija i preeklampsija superponirana na preegzistirajuću hipertenziju.

Gestacijska hipertenzija je karakterisana kao vrednosti arteriskog krvnog pritiska preko 140 mm Hg za sistolni i 90 mm Hg za dijastolni (u daljem tekstu 140/90mmHg), uz odsustvo signifikantne proteinurije i vraćanje vrednosti krvnog pritiska u normalne opsege do 12 nedelja postpartalno.

Preeklampsija je definisana povećanjem arterijskog krvnog pritiska preko 140/90 mm Hg, praćeno prisustvom proteinurije od preko 300 mg/24 h. Ovaj entitet je dodatno podeljen na blaži oblik (arterijski pritisak ispod 160/110mmHg, proteinurija do 2

g/24h, odsustvo glavobolje, vizualnih smetnji, epigastričnog bola, oligurije, trombocitopenije (ispod 100 000/ul), normalnog nivoa serumskog kreatinina uz minimalno povećanje jetrenih transaminaza i odsustvo zastoja u rastu ploda) i teži oblik preeklampsije (neke ili sve od sledećih karakteristika - arterijski pritisak preko 160/110mmHg, proteinurija preko 2 g/24h, prisustvo glavobolje, vizualnih smetnji, epigastričnog bola, oligurije, trombocitopenije (ispod 100 000/ul), povećanog nivoa serumskog kreatinina uz izrazito povećanje jetrenih transaminaza i prisustvo zastoja u rastu ploda).

Eklampsiju je definisalo prisustvo konvulzivnih napada, koji se ne mogu pripisati drugim uzrocima, a superimponiranu preeklampsiju pojava proteinurije ili trombocitopenije nakon 20 gestacijske nedelje kod trudnice koja je imala hipertenziju pre 20 gestacijske nedelje.

Tretman ovih trudnica podrazumevao je utvrđene kliničke protokole u zavisnosti od stanja majke uz primenu antihipertenzivne terapije metildopa (racemat)– METILDOPA (Srbolek Srbija) u peroralnoj dozi od 500-1500 mg/24h i urapidil– EBRANTIL (Altana Pharma AG Nemačka), za tešku preeklampsiju (10 mg iv bolus te potom 250 mg/500 ml izotonog rastvora u sporoj infuziji).

Pored hipertenzivnog sindroma, praćeni su i razvoj gestacijskog diabetes melitusa, sindrom prevremenog porođaja i drugi perinatološki entiteti iz oblasti fetalne i maternalne medicine.

Preteći prevremeni porođaj, dijagnostikovao klinički i ultrazvučno tretiran je u određenim definisanim slučajevima i primenom tokolitičke terapije fenoterol– PARTUSISTEN (Boehringer Ingelheim Austrija), 1 mg u 500 ml izotonog rastvora i kortikosteroidne terapije deksametazon– DEXASON (Galenika Srbija), u dozi od 24 mg /48 h.

Pored navedenih perinatoloških parametra u praćenju ovih trudnoća, od specifičnih dodatnih pregleda od strane analize respiratornih poremećaja sprovedeno je:

- kontrola Epfortove skale pospanosti, mesec dana nakon uvođenja neinvazivne ventilatorne potpore tokom spavanja,

- kontrola noćne saturacije, monitoringom pulsne oksimetrije kao najvažnijim delom polisomnografskog ispitivanja, mesec dana nakon uvođenja neinvazivne ventilacione terapije.

U slučaju potrebe trudnice su bile pozivane na ponovno titriranje CPAP tretmana a na osnovu analiza kontrolnih merenja.

Porođaji su sprovedeni na Klinici za ginekologiju i akušerstvo KCV. Način završetka trudnoće – vaginalni porođaji ili operativno završavanje trudnoće carskim rezom – sprovedeni su po važećim i utvrđenim kliničkim indikacijama od strane majke, ili ploda, a po važećim standardima akušerske struke i nisu zavisili od pripadnosti ispitivanim grupama.

4.2.3.2. Perinatološki parametri ishoda trudnoće

- gestacijska starost novorođenčeta na rođenju,

telesna masa nov

Perinatološki parametri ishoda trudnoće bili su:

- orođenčeta izražena u gramima, kao i
- procena kondicije novorođenčeta skorovanjem po Virdžiniji Apgar (ocenjivanje od 0-2 parametara frekvencije pulsa, disanja, mišićnog tonusa, refleksne nadražljivosti i boje novorođenčeta).

Gestacijska starost, određivana je po standardima akušerske prakse na osnovu datuma poslednje menstruacije, uz korekciju gestacijske starosti na osnovu ultrazvučno procenjenih vrednosti temeno trtičnog rastojanja u periodu od 11. do 14. gestacijske nedelje u slučajevima kada je odstupanje u odnosu na starost trudnoće na osnovu datuma poslednje menstruacije iznosilo preko 5 dana. U ovim slučajevim je gestacijska starost određivana na osnovu biometrijskih karakteristika ploda i standardizovanja istih sa postojećim akušerskim nomogramima koji predstavljaju sastavni deo softverskih paketa ultrazvučnih aparata.

Pored navedenih analizirani su i način završavanja trudnoće po grupama, kao i prisustvo i učestalost određenih komplikacija u toku trudnoće kod ispitivane i kontrolnih grupa pacijentkinja.

4.3. Metode naučnog istraživanja

Na osnovu metode naučnog studiranja, izvršeno je teorijsko proučavanje predmeta istraživanja. Analizom odabranih dokumentovanih izvora obezbeđena je potrebna struktura, koja je omogućila interpolaciju istraživačkih rezultata.

Podaci iz upitnika i rezultati sprovedenih dijagnostičko-terapijskih procedura, kao ishoda trudnoća unošeni su u posebno kreiranu bazu podataka i dalje obrađivani na personalnom računaru korišćenjem MS office paketa i programa JMP ver. 9 (SAS).

Tokom statističke obrade podataka dobijenih navedenim ispitivanjima koristile su se sledeće statističke metode:

- deskriptivne, statističke metode: apsolutni broj, procenat, aritmetička sredina, medijana, standardna devijacija, uz intervale poverenja i interkvantilne intervale kao bliže pokazatelje navedenih obeležija.
- testovi statističke signifikantnosti: studentov t-test, parametrijski t-test, i neparametrijski Pearsonovim χ^2 testom, kao i testovi korelacije.
- univarijantne i multivarijantne statističke metode: ANOVA i linearna regresiona analiza uz izračunavanje koeficijenta linearne korelacije.

Dominantno su računate srednje vrednosti i standardna devijacija (SD) za kontinuirane numeričke varijable, uz korišćenje ANOVA analize za testiranje statističke značajnosti između srednjih vrednosti, a statistička značajnost razlike učestalosti kategorijskih varijabli je određivana Pearsonovim χ^2 testom.

Iz ovakve informacione osnove metodama analize, sinteze i generalizacijom izvedeni su i uobičajeni teorijski zaključci, a zatim metodom analogije, definisane smernice za implementaciju metode neinvazivne ventilacije u praktični klinički protokol.

4.4. Planirani rezultati rada

Kako je planirani rezultat rada i predloženog tretmana, poboljšanje perinatalnog ishoda rizičnih trudnoća, putem identifikacije i tretmana respiratornih poremećaja u trudnoći, upotrebom metoda neinvazivne ventilacije, cilj nam je da pokažemo neophodnost primene neinvazivne ventilacije kod selektovane grupe trudnica, koja ima poremećeno disanje tokom spavanja, prema praktičnom kliničkom protokolu koji će, nadamo se, proisteći iz ovog istraživanja.

Formirani klinički protokol neinvazivne ventilacije, selektovane grupe rizičnih trudnica, trebalo bi da bude primenjivan u svakodnevnom praktičnom radu zdravstvenih radnika, koji imaju privilegiju da se bave zdravstvenom zaštitom žena u trudnoći.

Protokol bi trebalo da podrazumeva formiranje multidisciplinarnog tima lekara, koji će indikovati primenu i praćenje toka potpomognute ventilacije u trudnoći sa različitim uređajima za neinvazivnu ventilaciju.

U širem smislu, nadamo se da će najvredniji rezultat ovog istraživanja biti podizanje svesti o navedenim problemima pre svega u stručnim krugovima, kao i kod trudnice, i da će ova činjenica predstavljati osnov, ne samo boljeg tretmana respiratornih poremećaja u snu u trudnoći, već celokupne perinatalne zdravstvene zaštite u našoj sredini.

4.5. Društvena i naučna opravdanost istraživanja

Velika ekspanzija naučnog istraživanja u vodećim svetskim centrima o ovoj problematici, a imajući u vidu izražen trend negativnog prirodnog priraštaja u našoj sredini, navela nas je na neophodnost rešavanja ovog problema na domaćem terenu, kao jednom od prioriteta u naučno-istraživačkom radu i praktičnom medicinskom delovanju.

Naučna opravdanost ogleda se u tome, da se po prvi put, na našim prostorima uvođenjem neinvazivne ventilacije, kod trudnica sa rizičnim trudnoćama, utiče na parametre perinatalnog ishoda i bolje zdravstveno stanje trudnica i njihovih novorođenčadi.

Takođe, istraživanje dodatno podstiče multidisciplinarnost u stručnom i naučnom delovanju, koje je osnov savremenog pristupa bilo kom problemu, ne samo u polju perinatologije ili medicine, već i u širem društvenom delovanju. Proširivanje sopstvenih vidika i deljenje znanja sa kolegama iz drugih oblasti, svakako bi trebalo da se nametne kao osnova naše uzajamne komunikacije i odnosa, a zarad dobrobiti naših pacijenata.

O društvenoj opravdanosti istraživanja koje, u periodu kada se suočavamo sa negativnim demografskim trendovima, za cilj ima poboljšanje zdravstvenog stanja trudnica i rađanje zdravije dece, verovatno je suviše i govoriti. Ipak, pored ovih konkretnih zdravstvenih pogodnosti koje se očekuju kao posledica istraživanja i dalje primene očekivanih otkrića, u ovom delu možemo pomenuti i nesumnjivi ekonomski efekat predloženih mera.

Živimo u vremenu gde se svaka ljudska aktivnost, pa i iz oblasti perinatologije mora iskazati i na ovaj način. Smatramo, da će primena rezultata ovog istraživanja doprineti smanjenju ukupnih troškova zdravstvenog sistema, pre svega kroz manje troškove lečenja komplikovanih stanja kod trudnica sa rizičnim trudnoćama, ali i potencijalno velikih troškova i bremena lečenja brojnih komplikacija kod novorođenčadi i njihovog daljeg tremana.

4.6. Etički aspekti planiranog ispitivanja

Planirano ispitivanje u ovoj disertaciji izvršeno je na trudnicama u Kliničkom centru Vojvodine, Klinici za ginekologiju i akušerstvo u Novom Sadu i u Centru za medicinu sna, Instituta za plućne bolesti Vojvodine. U studiju bile su uključene trudnice na osnovuprisustva određenog faktora (SDB) i uticaja prisustva, odnosno odsustva predložene terapijske intervencije na tok i ishod trudnoće.

Pre početka izrade doktorske disertacije, kao i odobravanja iste od strane Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, pismeni plan izrade disertacije sa tekstem informisanog pristanka i obaveštenja za ispitanice odobren je od strane etičke komisije Medicinskog fakulteta u Novom Sadu.¹⁰ (prilog 1).

¹⁰ *Napomena: Vidi Prilog I*

5. REZULTATI RADA

5.1. Interpretacija rezultata dobijenih istraživanjem

Studija je obuhvatila 135 trudnica, kod kojih su anamnestički podaci ukazivali na rizičnu trudnoću i kojima je ponuđeno polisomnografsko ispitivanje. Od 135. trudnica, 117. je pristalo da učestvuje u daljem ispitivanju. Od navedenih 117. trudnica, kod dve trudnice je utvrđeno prisustvo anomalija ploda, a kod jedne pacijentkinje prisustvo intramuralnog mioma promera 75.mm, te nisu uključene u dalje ispitivanje.

Polisomnografsko ispitivanje je sprovedeno na 114. trudnica. Kod 94 trudnice je polisomnografsko ispitivanje ukazalo na prisustvo poremećaja disanja u snu i potrebu za neinvazivnom ventilacijom (NIV). Od ovog broja, 52 trudnice su prihvatile NIV, kao metod lečenja, dok 42 trudnice nisu prihvatile NIV, kao metod lečenja.

Kod 20 trudnica, rezultati polisomnografskog ispitivanja, nisu pokazali poremećaje disanja u snu, te su one predstavljale kontrolnu grupu u užem smislu.

Konačna podela ispitanica na grupe bila je:

- **Grupa 1 – Ispitivana grupa** – trudnice kod kojih je dijagnostikovano SDB i koje su prihvatile NIV kao vid lečenja, uz standardnu konzervativnu terapiju. U ovoj grupi bilo je finalno 50 trudnica (45.45%) kako su dve trudnice tokom studije odustale od daljeg istraživanja.
- **Grupa 2 – Kontrolna grupa** - trudnice kod kojih je dijagnostikovano SDB i koje nisu prihvatile NIV kao vid lečenja, već su tretirane samo standardnom konzervativnom terapijom. U ovoj grupi bilo je finalno 41 trudnica (37.27%), kako je jedna trudnica izgubljena iz daljeg praćenja u toku studije.
- **Grupa 3 – Kontrolna grupa u užem smislu** – trudnice kod kojih polisomnografsko ispitivanje nije ukazalo na prisustvo respiratornih poremećaja tokom spavanja. U ovoj grupi bilo je finalno 19 trudnica (17.27%), kako je jedna trudnica izgubljena iz daljeg praćenja u toku studije.

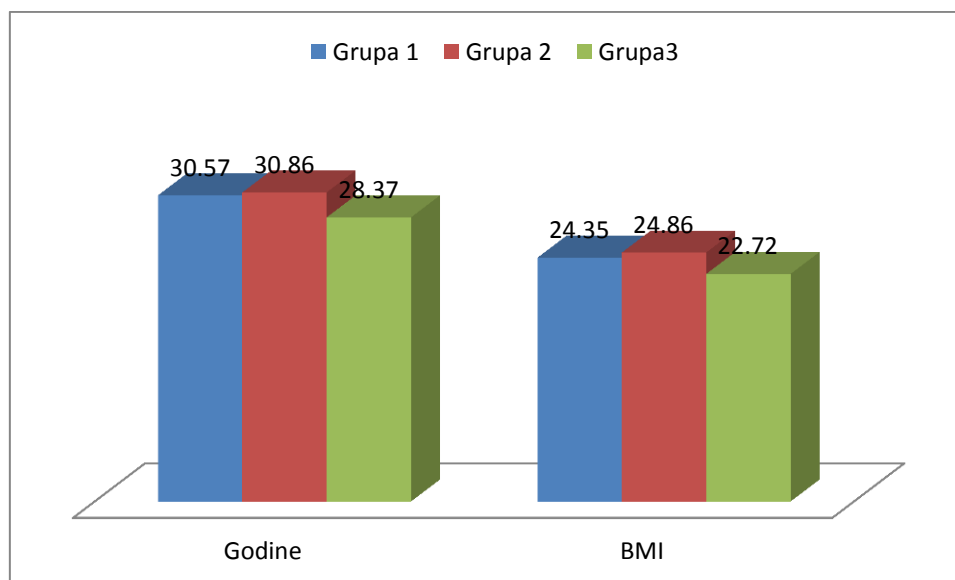
5.2. Analiza osnovnih demografskih karakteristika i antropometrijskih merenja

Analiza osnovnih demografskih karakteristika i antropometrijskih merenja, nije pokazala statistički značajnu razliku među grupama 1 i 2 dok su pacijentkinje u grupi 3 imale niži indeks telesne mase (Tabela 4, Grafikon 1).

Tabela 4. Prosečne vrednosti godina ispitanih trudnica, BMI i pariteta po grupama

	Starost trudnice	BMI	Paritet
Grupa 1	30.57±4.32	24.35± 3.23	44% Primipare
Grupa 2	30.86±5.84	24.86 ± 3.51	37.4% Primipare
Grupa 3	28.37 ±3.86	22.72± 3.95	48.16% Primipare
P vrednost	0.63	0.04	0.48

[BMI – Indeks telesne mase određen sa 16-20 gestacijskih nedelja; P - vrednost računata metodom ANOVA.]



Grafikon 1. Prosek godina i vrednosti BMI po grupama

5.3. Analiza respiratornih parametara polisomnografskog ispitivanja

Vrednosti respiratornih parametara, zabeleženih u toku polisomnografije se nisu statistički značajno razlikovali između grupe 1 i grupe 2, dok je vrednost praktično svih parametara bila statistički značajno manja u grupi 3. Tako je prosečna vrednost AHI, za sve ispitanice iznosio 7.63 uz interkvartilni opseg (IQR) od 3.3 do 11.25.

Prosečne vrednosti AHI, za grupu 1 i 2 se nisu statistički značajno razlikovale (8.07 i 9.20, istim redom) i bile su statistički značajno veće u odnosu na vrednosti AHI u grupi 3, gde je iznosio 2.90 (Tabela 5).

Vrednost AI za grupu 1 iznosio 2.17, za grupu 2, 3.03 (bez statistički značajne razlike), dok je u grupi 3, bio statistički značajno manji i iznosio svega 0.79 ($=0,0012$) (Tabela 5). Ukupna vrednost AI, za ceo uzorak iznosila je 2.25 uz IQR od 0.9 do 3.22.

Indeks kiseonične desaturacije (ODI), nije se statistički značajno razlikovao u ispitivanoj i kontrolnim grupama i njegova prosečna vrednost za ceo uzorak, iznosila je 1.15 uz IQR od 0.3 do 1.6 (Tabela 5).

Vrednosti najveće desaturacije (ND), kiseonikom iznosila je prosečno 90.81% saturacije kiseonikom za ceo uzorak, uz IQR od 90% do 93% i medijanu od 92%. Ni ova vrednost nije pokazala statistički značajnu razliku među grupama, iako su vrednosti u grupi 2 bile u proseku najniže 89.90 % (Tabela 5). Kako je ovaj parametar od posebne važnosti za patofiziološke posledice poremećaja, detaljnije analize ukazale su da je čak 24,2% svih ispitanica u toku noći iskusilo kiseoničnu desaturaciju u vrednosti od ispod 90% i svi slučajevi pripadali su grupi 1 ili 2.

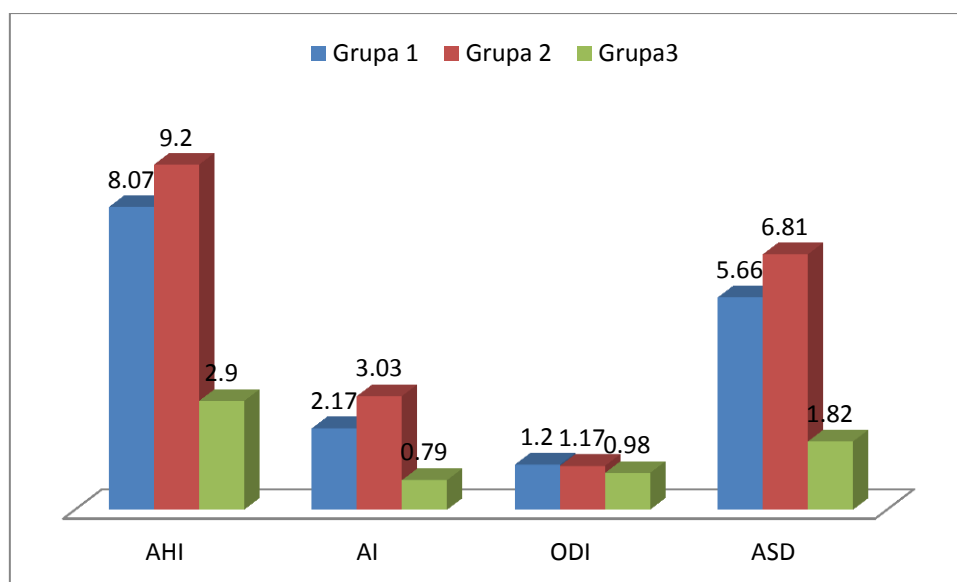
Ipak, mesec dana po uvođenju terapije, na kontrolnim merenjima trudnice iz grupe 1 pokazale su prosečne vrednosti najdublje desaturacije od 92,4% dok su kod trudnica u grupi 2 dobijene statistički značajno manje prosečne vrednosti od čak 87,3% ($p=0,0034$), kao i statistički značajno bolji (manji) rezultat kontrolnog Efortovog skora koji je iznosio u proseku 4,2 za trudnice u grupi 1 i 9,4 u grupi 2 ($p<0,0001$).

Broj apnea praćenih signifikantnim desaturacijama (ASD) kretao se od 1 do zapanjujućih 40, uz prosečnu vrednost od 5.5, medijanu od 2 i interkvartilni razmak od 2 do 6. Kao i u slučaju najdublje kiseonične desaturacije ni ovde nisu dobijene statistički značajne razlike među analiziranim grupama 1 i 2, uz statistički značajno manju vrednost ovog parametra u kontrolnoj grupi 3, koji je iznosio 1.82, dok je za grupe 1 i 2 iznosio 5.66 i 6.91 istim redom (Tabela 5, Grafikon 2).

Tabela 5. Vrednosti polisomnografskih parametara po grupama.

	AHI	AI	ODI	ND	ASD
Grupa 1	8.07	2.17	1.20	91.35%	5.66
Grupa 2	9.20	3.03	1.17	89.90%	6.81
Grupa 3	2.90	0.79	0.98	91.31%	1.82
Ceo uzorak	7.63	2.26	1.15	90.81%	5.5
P vrednost	<.0001	0.0012	0.82	0.18	0.0034

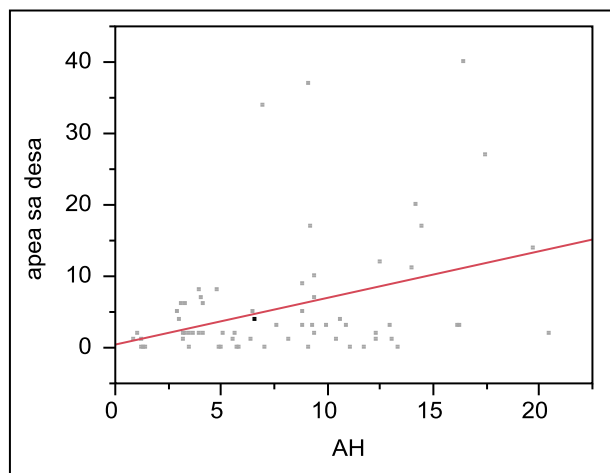
[**AHI** - apnea/hipopnea indeks; **AI** – apnea indeks; **ODI** – Indeks kiseonične desaturacije; **ND**- najdublja desaturacija; **ASD** – Apnee sa desaturacijama; **P**-vrednost računata metodom ANOVA]



Grafikon 2. Vrednosti polisomnografskih parametara po grupama

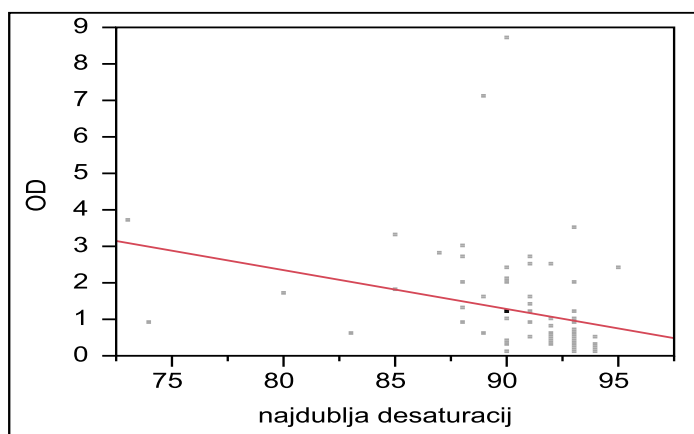
Linearnom regresionom analizom, bazičnim istraživanjem celog uzorka, utvrđena je statistički značajna korelacija između vrednosti AHI i broja respiratornih fenomena

praćenih klinički signifikantnom desaturacijom kiseonika uz faktor korelacije od 0,139 ($p=0,0014$) (Grafikon 3).



Grafikon 3. Korelacija broja apnea sa desaturacijama i vrednosti AHI indeksa

Pored navedenog, i indeks kiseonične desaturacije je pokazao statistički značajan stepen linearne koleracije najdublje desaturacije kiseonikom u toku noći uz vrednost koeficijenta linearne korelacije od 0.103 ($p=0,0008$) (Grafikon 4).



Grafikon 4. Vrednost ODI najdublje desaturacije kiseonikom u toku noći

Ostali respiratorni parametri u posmatranom uzorku nisu pokazali statistički značajnu korelaciju.

5.4. Analiza perinatalnog ishoda

Svi osnovni parametri perinatalnog ishoda, pokazali su malu, ali statistički značajnu razliku po ispitivanim grupama u smislu telesne mase novorođenčeta, gestacijske starosti i Apgar skora u prvom i u petom minutu (Tabela 6).

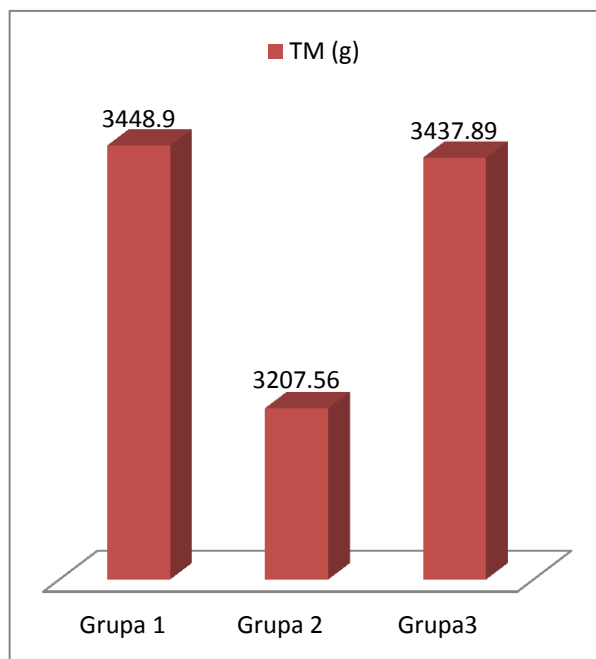
Tabela 6. Perinatalni ishodi po grupama

	TM (g)	GS(nedelje)	AS (1)	AS (5)
Grupa 1	3448.90±405.04	39.22 ± 1.70	8.98 ± 1.03	9.72 ± 0.57
Grupa 2	3207.56±522.92	38.14 ± 1.64	8.68 ± 1.45	9.36 ± 0.94
Grupa 3	3437.89±343.63	38.84 ± 1.67	9.10 ± 0.57	9.84 ± 0.37
Ceo uzorak	3357.32±454.98	38.75 ± 1.73	8.89 ± 1.16	9.60 ± 0.73
P vrednost	0.0278	0.0115	0.3257	0.0206

[**TM** – telesna masa novorođenčeta; **GS** – Gestacijska starost pri porođaju; **AS 1** – Apgar skor u 1. minutu; **AS 5** – Apgar skor u 5. minutu.; **P** -vrednost računata metodom ANOVA]

Telesna masa novorođenčadi na rođenju za ceo uzorak, iznosila je prosečno 3357.32 ± 454.98 g (interval poverenja – CI 3271.06 – 3443.03, $\alpha = 0,95$), uz vrednost medijane od 3295 g i IQR od 3030 g do 3650 g. Dalja analiza distribucije, postavila je donju granicu petog percentila u aktuelnoj distribuciji na 2617.5 g (CI 2150 – 2870 g, $\alpha = 0,95$).

Prosečna telesna masa novorođenčadi bila je statistički značajno veća u grupi 1 i grupi 3 u odnosu na grupu 2 i iznosila je 3448.90 ± 405.04 za grupu 1, 3207.56 ± 522.92 za grupu 2 i 3437.89 ± 343.63 za grupu 3, $p=0,028$ (Tabela 6, Grafikon 5).



Grafikon 5. Telesna masa novorođenčadi po grupama

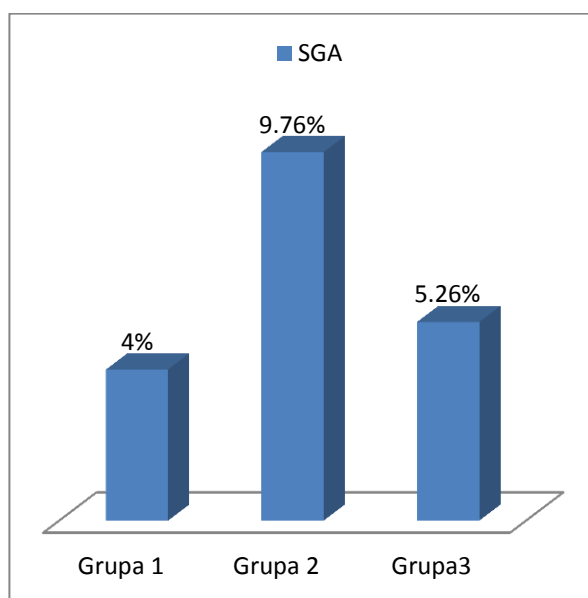
Procenat novorođenčadi sa telesnom masom ispod petog percentila iznosio je 4% za grupu 1, 9,76 % za grupu 2 i 5,26% za grupu 3. (Tabela 7, Grafikon 6).

Iako upadljiva, razlika nije dostigla statistički značajne vrednosti, usled relativno malog obima ove pojave.

Tabela 7. Udeo novorođenčadi sa telesnom masom malom za gestacijsku dob

	Broj novorođenčadi malih za gestacijsku dob	Udeo novorođenčadi malih za gestacijsku dob
Grupa 1	2/50	4%
Grupa 2	4/41	9.76%
Grupa 3	1/19	5.26%
Ceo uzorak	7/110	6.36%
P vrednost	0	0,522

[P- vrednost rečunata Personovim hi kvadrat testom.]



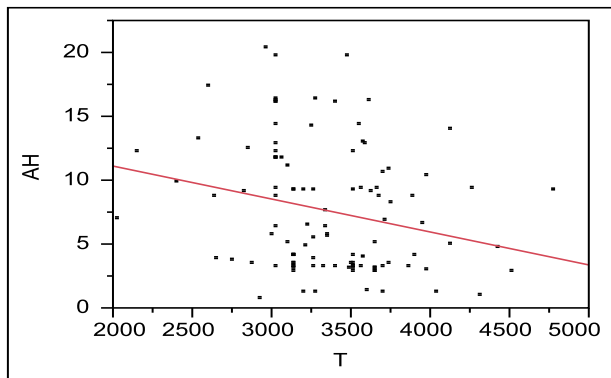
Grafikon 6. Udeo novorođenčadi malih za gestacijsku starost (SGA) po grupama

Linearnom regresionom analizom telesne mase novorođenčadi i različitih respiratornih parametara polisomnografskog ispitivanja, ustanovljena je statistički značajna korelacija između vrednosti AHI i telesne mase novorođenčadi, uz pad telesne mase novorođenčeta porastom vrednosti AHI indeksa.

Dobijena jednačina za navednu vezu izgleda:

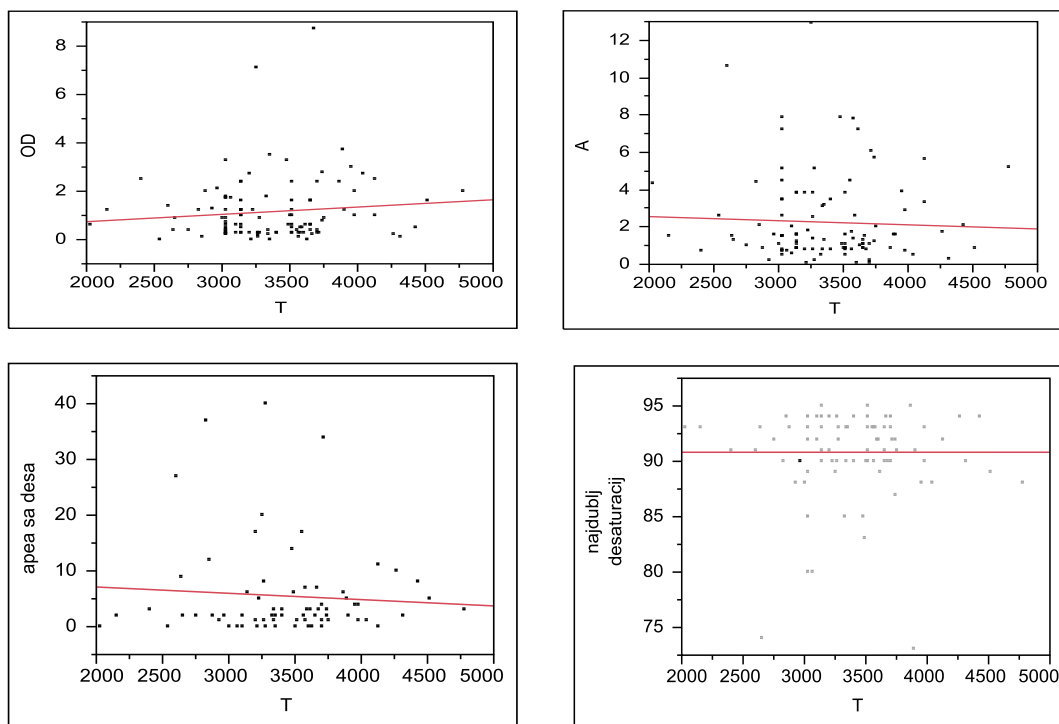
$$\text{AHI} = 16.264257 - 0.0025798 \cdot \text{TM}$$

Koeficijent korelacije iznosio je 0,057, uz $p=0,0119$ (Grafikon 7).



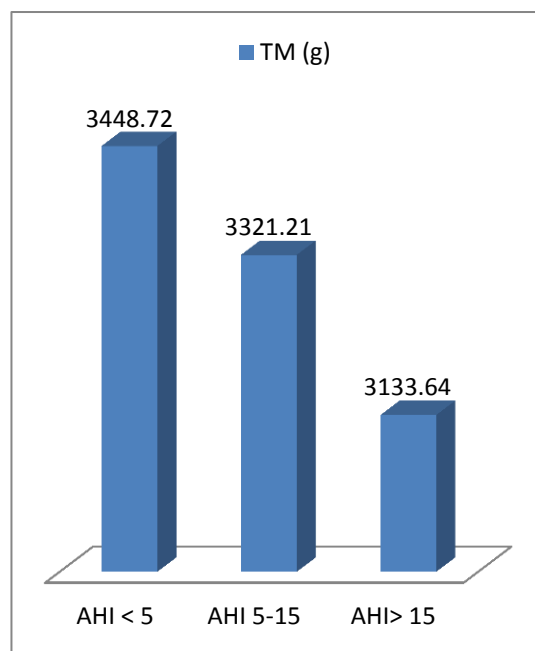
Grafikon 7. Odnos vrednosti AHI i telesne mase novorođenčadi

Ostali ispitivani respiratorni parametri poput AI, ODI, vrednosti najdublje desaturacije i broja apnea sa desaturacijama, nisu dali statistički značajnu korelaciju sa vrednošću telesne mase novorođenčeta (Grafikon 8).

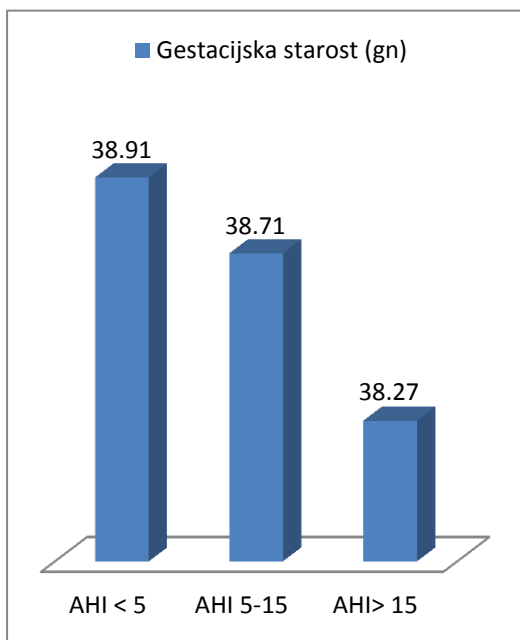


Grafikon 8. Odsustvo značajne linearne korelacije ODI, AI, broja apnea sa desaturacijama na porođajnu telesnu masu i vrednosti najdublje desaturacije

Dodatno ispitujući uticaj respiratornih parametara na telesnu masu novorođenčeta, bez obzira na pripadnost ispitivanoj grupi, dobili smo da je kod trudnica sa vrednošću AHI ispod 5, prosečna telesna masa novorođenčadi iznosila 3448.72 g (CI 3318.9 – 3578.5g, $\alpha=0,95$), za vrednosti AHI od 5-15 telesna masa iznosila je 3321.21 g (CI 3198.1 – 3444.8g, $\alpha=0,95$), a za vrednosti AHI preko 15, telesna masa novorođenčadi iznosila je 3133.64 g (CI 2865.4 – 3401.9g, $\alpha=0,95$). Ova razlika se pokazala kao statistički značajna $p=0,046$ (Grafikon 9).



Grafikon 9. TM novorođenčadi po vrednostima AHI (g)



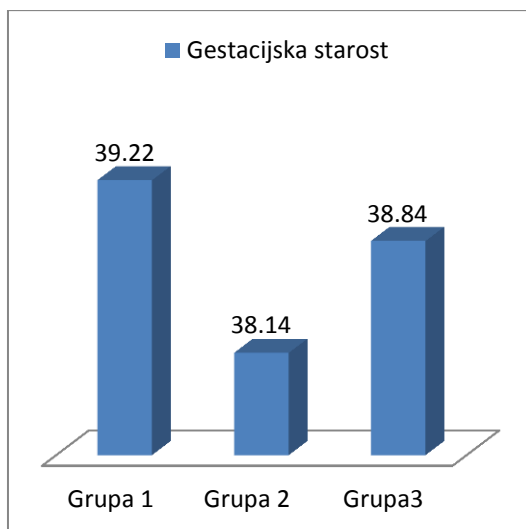
Analiza gestacijske starosti novorođenčadi bez obzira na ispitivanu grupu, a za iste vrednosti AHI kao u prethodnoj analizi, takođe je pokazala manju gestaciju za vrednosti AHI preko 15 (Prosečna gestacijska starost 38.27 gn, (CI 37.25 – 39.31 gn, $\alpha=0,95$)) u odnosu na vrednosti AHI od 5-15 (38,71 gn, (CI 38.23 – 39.19 gn, $\alpha=0,95$)) i vrednosti AHI ispod 5 (38.91 gn (CI 38.41 – 39.41 gn, $\alpha=0,95$)) Ova razlika na ispitivanom uzorku nije dostigla statističku značajnost ($p=0.5293$). (Grafikon 10).

Grafikon 10. Gestacijska starost (gn) po vrednostima AHI

Gestacijska starost novorođenčadi u kompletnim gestacijskim nedeljama na rođenju za ceo uzorak iznosila je prosečno 38.75 ± 1.73 gestacijskih nedelja (gn) (interval

poverenja – CI 38.43 – 39.08, $\alpha=0,95$) uz vrednost medijane od 39 gn i IQR od 38 gn do 40 gn.

Prosečna dostignuta gestacijska starost novorođenčadi bila je statistički značajno veća u grupi 1 i grupi 3 u odnosu na grupu 2 i iznosila je 39.22 ± 1.70 gn za grupu 1, 38.14 ± 1.64 gn za grupu 2 i 38.84 ± 1.67 gn za grupu 3, $p=0,0115$ (tabela 6, Grafikon 11).



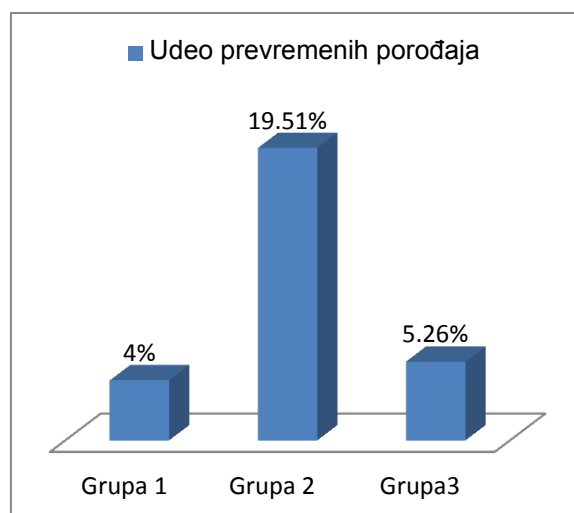
Grafikon 11. Gestacijska starost u gestacijskim nedeljama po grupama

Procenat prevremenih porođaja (pre 37. gestacijske nedelje trudnoće) takođe se razlikovao između ispitivanih grupa i pokazao je najučestaliju pojavu u grupi 2 – 19,51%, dok je za grupu 1 i 3 iznosio 4% i 5,26 % istim redom (Tabela 8, Grafikon 12). Za navedenu pojavu razlika je dostigla statističku značajnost, iako je usled malog broja posmatranih varijabli u tabelama kontigencije validnost statističkog izračunavanja manje pouzdana ($p=0,037$).

Tabela 8. Udeo prevremenih porođaja kod ispitivanih trudnica

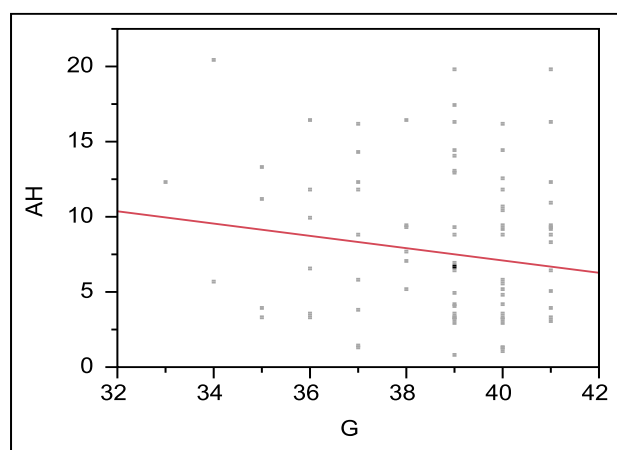
	Ukupan broj rođenja pre 37. gn	Udeo prevremenih porođaja
Grupa 1	2/50	4 %
Grupa 2	8/41	19.51 %
Grupa 3	1/19	5.26 %
Ceo uzorak	11/110	10 %
P vrednost	0	0,037

[P- vrednost računata Personovim hi kvadrat testom.]



Grafikon 12. Udeo prevremenih porođaja po grupama

Kao i u slučaju telesne mase novorođenčadi i kod gestacijske starosti je jedino vrednost AHI od svih respiratornih parametara linearnom regresionom analizom, pokazala statistički značajnu korelaciju sa perinatalnim ishodom u smislu dužine trudnoće u gestacijskim nedeljama ($p= 0,0273$), tako da je sa porastom vrednosti AHI dolazilo do skraćenja trajanja trudnoće, dok ostali ispitivani respiratorni parametri poput AI, ODI, vrednosti najdublje desaturacije i broja apnea sa desaturacijama, nisu dali statistički značajnu korelaciju sa dostignutom gestacijskom starošću trudnoće (Grafikon 13).



Grafikon 13. Uticaj vrednosti AHI na dostignutu gestacijsku starost (gn)

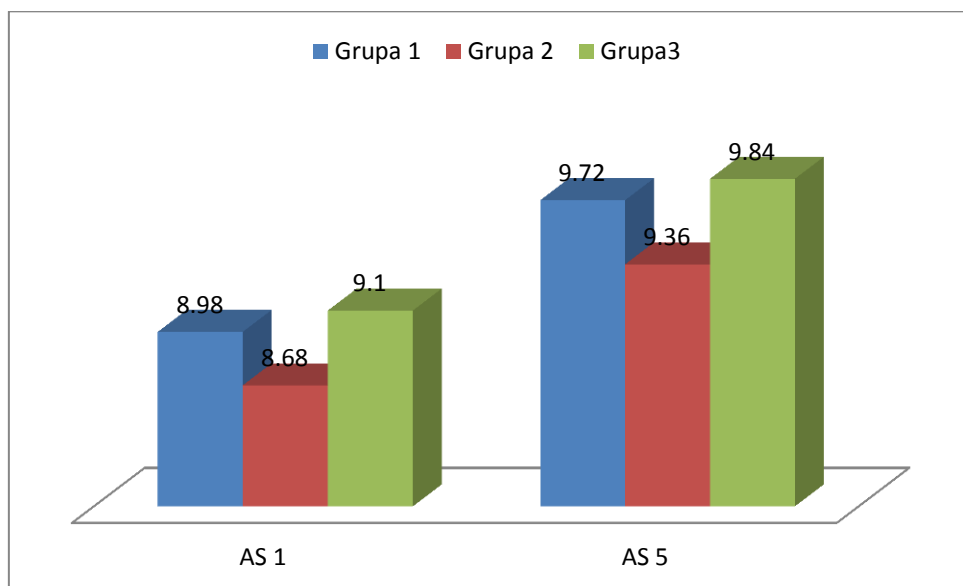
Pozitivna regresiona jednačina je:

$$AHI = 23.456071 - 0.4090471 * GN.$$

Vrednosti Apgar skora (AS), kao pokazatelja kondicije ploda na rođenju, takođe su pokazale razlike između analiziranih grupa.

Prosečna vrednost AS za ceo uzorak, iznosila je u 1. minutu 8.89 ± 1.16 (interval poverenja – CI $8.67 - 9.11$, $\alpha=0,95$), uz vrednost medijane od 9 i IQR od 8 do 10, dok je prosečna vrednost AS u 5. minutu iznosila 9.60 ± 0.73 (interval poverenja – CI $9.47 - 9.75$, $\alpha=0,95$), uz vrednost medijane od 10 i IQR od 9 do 10.

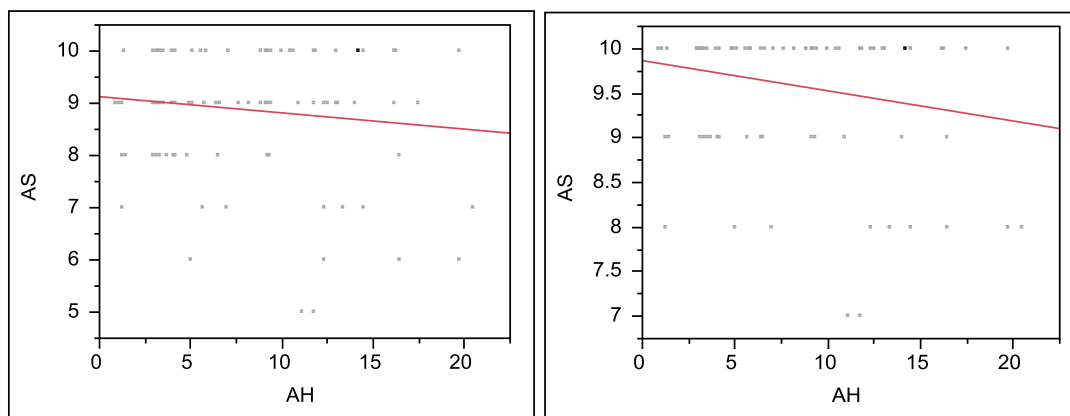
Vrednosti AS u 1. minutu, bile su manje u grupi 2 (8.68 ± 1.45), nego u grupi 1 i grupi 3, gde je iznosila 8.98 ± 1.03 za grupu 1, odnosno 9.10 ± 0.57 za grupu 3. Ova razlika međutim, nije imala statističku značajnost ($p=0.3257$), za razliku od vrednosti AS u 5. minutu, gde su novorođenčad iz grupe 2 imale statistički značajno manju vrednost AS od 9.36 ± 0.94 , dok su za grupu 1 i 3 iznosile 9.72 ± 0.57 i 9.84 ± 0.37 istim redom ($p = 0.0206$) (tabela 6, Grafikon 14).



Grafikon 14. Vrednosti AS u 1.i 5. minutu po grupama

Kako i kod ostalih parametara perinatalnog ishoda, linearnom regresionom analizom, primećena je korelacija respiratornih parametara polisomnografskog ispitivanja, ali je statistička značajnost, dostignuta jedino u korelaciji vrednosti AHI sa vrednostima AS i to samo u 5. minutu. Za navedenu korelaciju, koeficijent korelacije je iznosio 0,051 ($p=0,0168$) (Grafikon 15).

I ovde je bilo reči o negativnoj korelaciji, gde je porastom vrednosti AHI dolazilo do pada vrednosti AS.



Grafikon 15. Odnos AHI i AS 1 (bez korelacije – levo) i AHI i AS 5 (prisutna korelacija – desno)

5.5. Analiza hipertenzivnog sindroma i načina završetka porođaja

Ukupna učestalost pojave hipertenzivnog sindroma, uključujući i tranzitornu hipertenziju iznosio je za ceo uzorak 30%, uz najmanji udeo ovih pojava u grupi 3 od 21.05%, dok je u grupi 1 iznosio 26%, a u grupi 2 39.02%. Ipak, usled veličine uzorka i malog broja slučajeva, ova razlika nije dostigla statističku značajnost ($p=0,34$).

Statistički značajna razlika je sa druge strane, zabeležena u učestalosti različitih entiteta hipertenzivnog sindroma, odnosno u težini kliničke slike ($p=0,0275$ za udeo preeklampsije u hipertenzivnom sindromu).

Tako je većina trudnica u grupi 1, imala gestacijsku hipertenziju (GH) njih 18%, dok je učestalost lake preeklampsije (LPE), u ovoj grupi iznosila 6%, a teške preeklampsije (TPE), svega 2%.

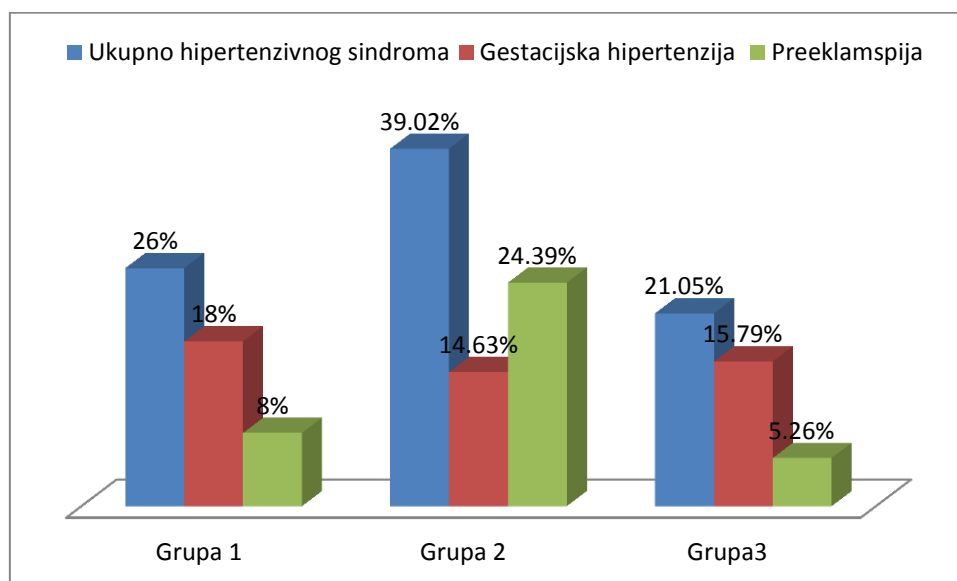
Grupa 2, zabeležila je učestalost GH od 14.63 % uz značajno veću učestalost LPE od 19.51% i TPE od 4.88%.

U grupi 3 je zabeleženo je 15.79% slučajeva GH, uz 5.26% slučajeva LPE i bez slučajeva TPE (Tabela 9, Grafikon 16).

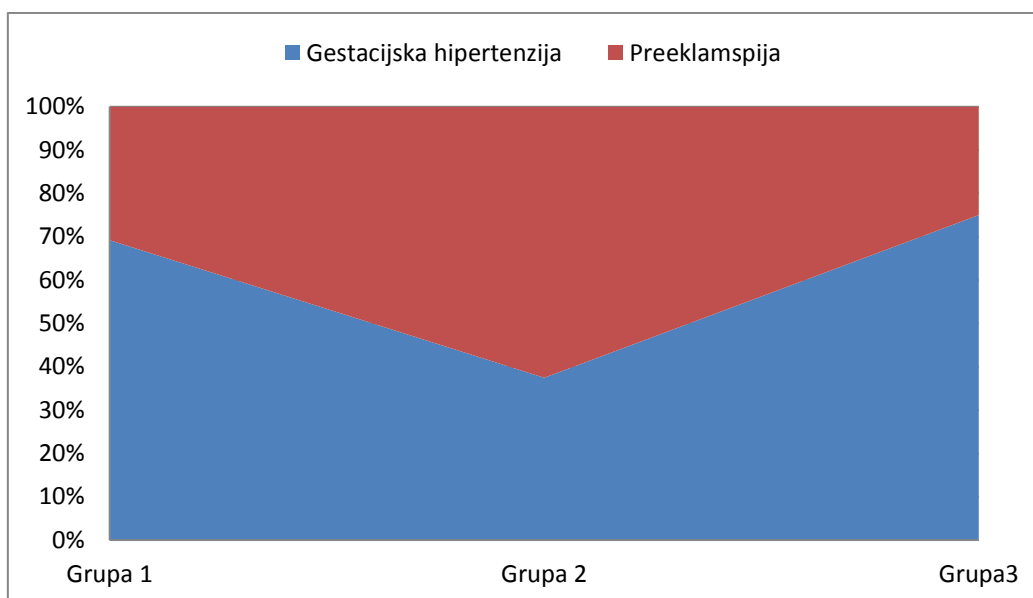
Tabela 9. Udeo različitih entiteta hipertenzivnog sindroma u trudnoći

	Bez hipertenzivnog sindroma	Gestacijska hipertenzija (GH)	Laka preeklampsija (LPE)	Teška preeklampsija (TPE)	Ukupno
Grupa 1	37 (74 %)	9 (18 %)	3 (6 %)	1 (2%)	50
Grupa 2	25 (60.98%)	6 (14.63%)	8 (19.51%)	2 (4.88%)	41
Grupa 3	15 (78.95%)	3 (15.79%)	1 (5.26%)	0	19
Ceo uzorak	77 (70%)	18 (16.36%)	12 (10.91%)	3 (2.73%)	110

[P- vrednost računata Personovim hi kvadrat testom za razliku u udelu preeklampsije u hipertenzivnom sindromu iznosila je $p=0.0275$; (Fisherovim testom $p=0.03$).]



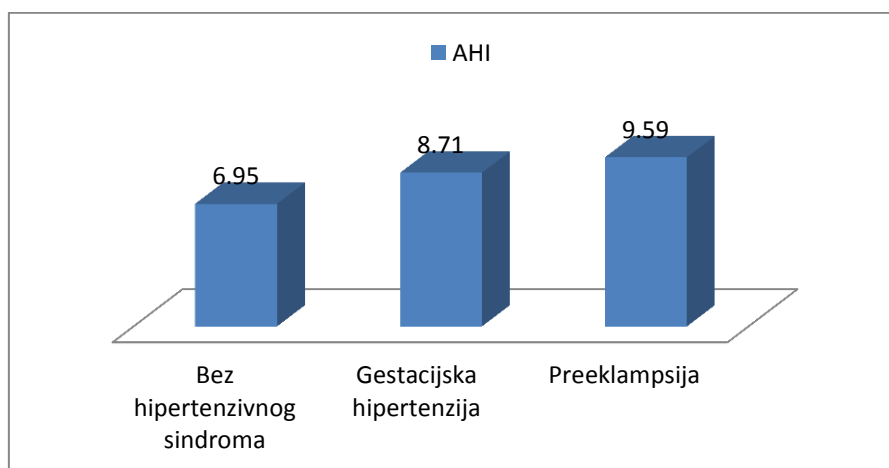
Grafikon 16. Udeo različitih entiteta hipertenzivnog sindroma po grupama



Grafikon 17. Odnos preeklampsije i gestacijske hipertenzije po grupama

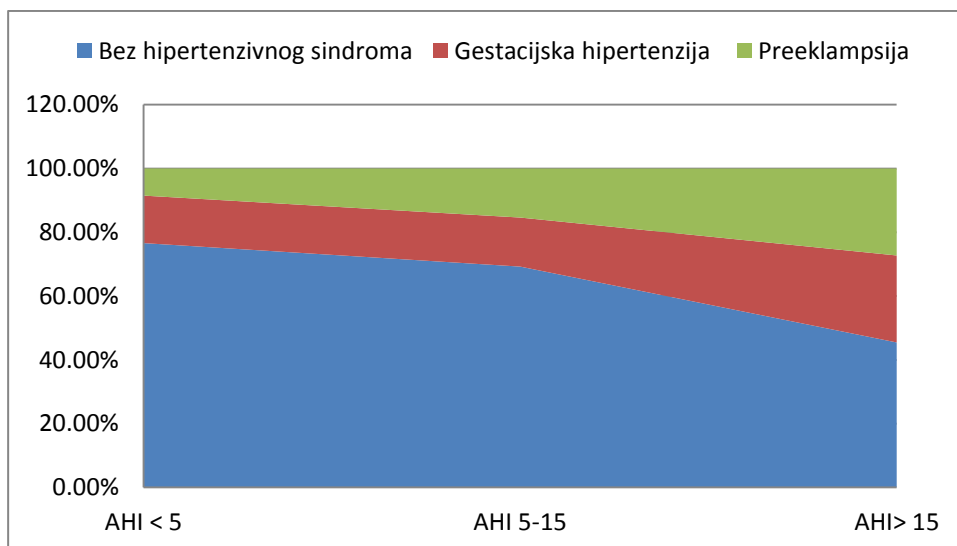
Analiza pojedinačnih respiratornih parametara u celom uzorku ispitivanih trudnica je dodatno pokazala da se vrednost AHI indeksa, statistički značajno razlikovala kod trudnica bez hipertenzivnog sindroma, kod pojave gestacijske hipertenzije i razvoja preeklampsije, te je AHI iznosio prosečno 6.95 ± 4.56 , kod

trudnica bez razvoja hipertenzivnog sindroma, dok je kod trudnica sa gestacijskom hipertenzijom (GH) i preeklampsijom (PE) iznosio istim redom 8.71 ± 5.91 i 9.59 ± 4.88 ($p=0,009$, Grafikon 18).



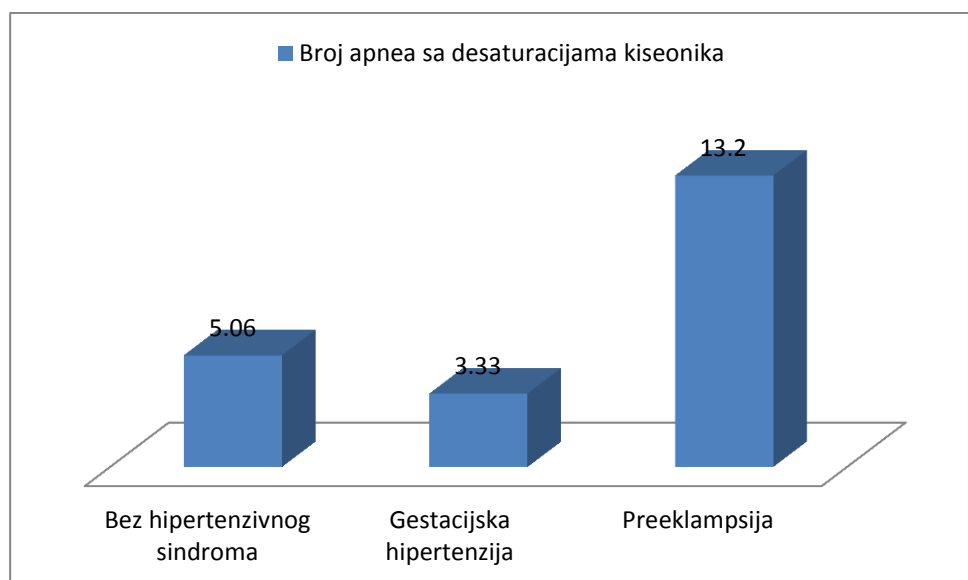
Grafikon 18. Vrednosti AHI za različite entitete hipertenzivnog sindroma

Takođe, učestalost različitih entiteta hipertenzivnog sindroma razlikovala se za vrednosti AHI do 5 (76.6% bez hipertenzije, 14.89% GH i 8.51% PE), za vrednosti AHI od 5-15 (69.23% bez hipertenzije, 15.38% GH i 15.38% PE), i vrednosti AHI preko 15 (45.45% bez hipertenzije, 27.27 % GH i 13.64% PE), ali ove razlike u datom uzorku nisu dostigle statističku značajnost ($p = 0,324$; Grafikon 19).



Grafikon 19. Učestalost hipertenzivnog sindroma za kategorije AHI indeksa

Pored vrednosti AHI indeksa od respiratornih parametara polisomnografije, statistički značajna razlika primećena je i u broju apnea sa klinički značajnim desaturacijama, kod trudnica bez hipertenzivnog sindroma, sa gestacijskom hipertenzijom i preeklampsijom (bez poređenja po ispitivanim grupama) i iznosila je 5.06 ± 3.55 navedenih apnea, kod trudnica bez hipertenzivnog sindroma, 3.33 ± 2.88 kod sa trudnica GH i 13.2 ± 7.54 , kod trudnica sa PE ($p=0,045$; Grafikon 20).



Grafikon 20. Prosečan broj apnea u zavisnosti od prisustva hipertenzivnog sindroma

Drugi respiratorni parametri, nisu pokazali statistički značajnu razliku u zavisnosti od prisustva hipertenzivnog sindroma.

5.5.1. Analiza načina porođaja po grupama

Način završetka trudnoće u smislu vaginalnog porođaja, operativnog završavanja trudnoće carskim rezom, ili vakum ekstrakcijom (VE) ploda, pokazao je najveću učestalost operativnog završetka trudnoće u grupi 2.

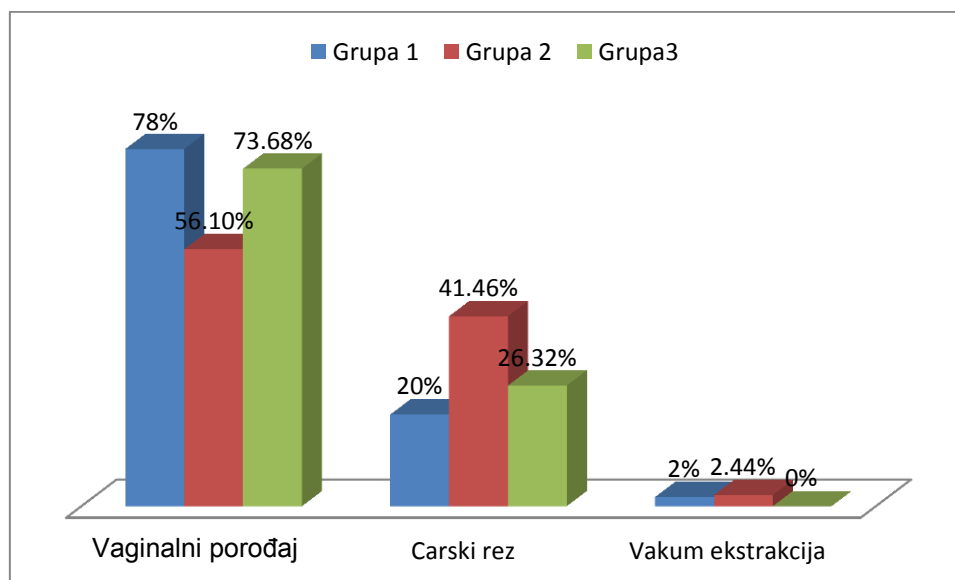
Ukupan udeo carskog reza za ceo uzorak, iznosio je 29.09% svih porođaja, uz 2 slučaja vakum ekstrakcije ploda (1.82%).

U grupi 2, zabeležen je statistički značajno veći udeo carskog reza od 41.46% u odnosu na grupu 1 i 3. Između grupe 1 i 3 nije bilo statistički značajne razlike i iznosili su 20 % za grupu 1 i 26.32% za grupu 3 ($p= 0,0076$) (Tabela 10, Grafikon 21).

Tabela 10. Vrsta porođaja po grupama

	Vaginalni porođaj	Carski rez	Vakum ekstrakcija	Ukupno
Grupa 1	39 (78.00%)	10 (20 %)	1 (2 %)	51
Grupa 2	23 (56.10%)	17 (41.46%)	1 (2.44%)	40
Grupa 3	14 (73.68%)	5 (26.32%)	0	19
Ceo uzorak	76 (69.09%)	32 (29.09%)	2 (1.82%)	110

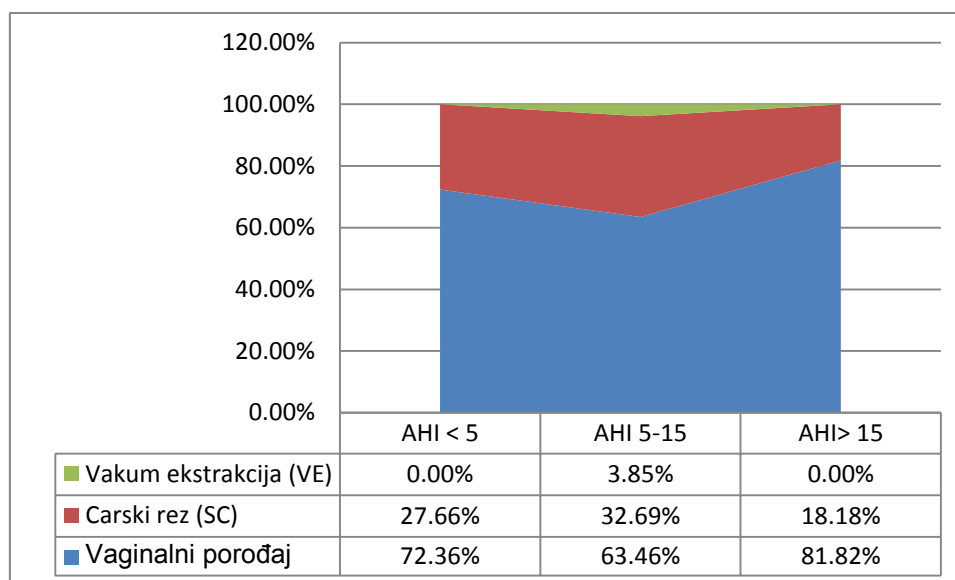
[P- vrednost računata Personovim hi kvadrat testom]



Grafikon 21. Način završetka trudnoće po grupama

Podrobnijom analizom pojedinačnih respiratornih parametara, na uzorku ispitanica primećeno je da su jedino 2 trudnice sa VE ploda, pripadale grupi trudnica sa vrednošću AHI od 5-15, kod kojih je ukupan udeo carskog reza iznosio 32.69%.

Trudnice sa vrednošću AHI indeksa ispod 5, porođene su carskim rezom u 27.66% slučajeva, dok je kod trudnica sa vrednosti AHI preko 15 ovaj procenat carskog reza bio najmanji i iznosio je svega 18.18%. Ove razlike međutim nisu bile dovoljne da bi dostigle statističku značajnost ($p=0,47$, Grafikon 22).



Grafikon 22. Vrsta porođaja u zavisnosti od vrednosti AHI

Pored vrednosti AHI indeksa i broj apnea sa desaturacijama, pokazao je veće vrednosti, kod trudnica koje su porođene carskim rezom iznosio je 7.22 ± 3.82 , dok su trudnice porođene vaginalno, imale prosečno 4.66 ± 2.03 apnea praćenih desaturacijama. Ipak ova razlika nije dostigla statističku značajnost ($p=0.238$).

Drugi parametri respiratorne funkcije u toku polisomnografije, nisu se značajno razlikovali kod trudnica porođenih vaginalno ili carskim rezom.

6. DISKUSIJA REZULTATA

Predmet istraživanja bile su trudnice sa rizičnim trudnoćama, koje ispoljavaju respiratorne poremećaje tokom spavanja. Ovi poremećaji su praćeni intermitentnom hipoksemijom za koju se pretpostavilo da ima izražen negativan uticaj na trudnicu i plod.

Ciljevi rada bili su da se dokaže, da lečenje neinvazivnom ventilacijom (NIV) respiratornih poremećaja tokom spavanja kod trudnica sa rizičnom trudnoćom doprinosi toku i ishodu trudnoće sa manje komplikacija, porođaju u terminu i najvažnije, zdravog i donešenog novorođenčada.

Drugi cilj odnosio se na formiranje kliničkog protokola dijagnostike i lečenja neinvazivnom ventilacijom selektovane grupe rizičnih trudnica.

Istraživanje je obuhvatilo 110 trudnica od kojih je:

- 50 imalo respiratorne poremećaje i tokom trudnoće je koristilo aparat za NIV (grupa 1),
- 41 trudnica imala je respiratorne poremećaje tokom sna, ali su odbile da koriste NIV (grupa 2),
- dok je kod 19 trudnica, uprkos anamnestičkim podacima, polisomnografsko ispitivanje nije ukazalo na respiratornu patologiju tokom sna, te su one predstavljale kontrolnu grupu u užem smislu (grupa 3).

Analizom trudnica koje su koristile NIV uređaj (CPAP aparat) u odnosu, na grupu trudnica koje su odbile da ga koriste (bilo u startu, bilo nakon pokušaja započinjanja tretmana), dobili smo da su većina parametara trudnoće i perinatalnog ishoda koje smo pratili u studiji pokazali poboljšanje, sa smanjenjem dnevne pospanosti i opštim poboljšanjem respiratornih performansi u toku sna.

6.1. Demografske i antropometrijske karakteristike ispitivanih trudnica

Demografske karakteristike i analiza starosne strukture trudnica, potvrdila je globalni trend pomeranja godina trudnica ka starijem reproduktivnom dobu. Prosečna starost pacijentkinja od 30.3 godine i pomenuti trendovi posledica su više socioloških i kulturoloških fenomena, koji su dobro proučeni pre svega iz ugla reproduktivne medicine i sve značajnije uloge infertiliteta u današnjem društvu.⁽¹¹⁸⁾

Pored navedenih uloga, starije životno doba trudnica i porodilja, svakako ima svoje negativne reperkusije i na brojne aspekte perinatologije, kako iz ugla fetalne, tako i iz ugla maternalne medicine, pošto je šansa za pojavu patofizioloških procesa brojnih organskih sistema povećava sa starosti trudnice čineći trudnoće u uznapredovalom reproduktivnom dobu faktorom rizika *per se*.⁽¹⁾

Ovaj podatak kao preduslov, dodatno postavlja rigorozniju brigu o zdravstvenom stanju majke i pomeranje fokusa perinatalne zaštite ka brojnim internističkim aspektima zdravstvenog delovanja.

Sama starosna struktura nije se značajno razlikovala između ispitivanih grupa trudnica tako da ni dobijeni rezultati u smislu perinatalnih ishoda, nisu imali potrebu za standardizacijom i korekcijom u ovom smislu.

Antropometrijska merenja pokazala su diskretan, ali statistički značajno veći BMI u grupi pacijentkinja sa SDB u trudnoći (kako lečenih, tako i nelečenih). Nijedna ispitivana grupa u proseku nije spadala u opseg gojaznosti iako su prosečne vrednosti BMI bile blago povećane od očekivanog za datu nedelju gestacije. Objašnjenje ove pojave, svakako leži u činjenici da su polisomnografska ispitivanja vršena ne na grupi neselektovanih trudnica, već na trudnicama rizičnim za postojanje SDB-a, čiji je poznati faktor rizika, upravo gojaznost.

Iako navedene vrednosti nisu imale veću kliničku značajnosti, potvrdile su poznatu vezu SDB-a i gojaznosti.

Metaboličke konsekvence poremećaja sna dokazano dovode do poremećaja metabolizma glukoze.⁽¹¹⁹⁾

Gojaznost, sama po sebi predstavlja značajan faktor rizika za razvoj SDB, koji dodatno doprinosi istoj, menjajući metabolizam glukoze, regulaciju apetita i promenama energetske potrošnje pacijenata, potencijalno uvodeći pacijente u sistem pozitivne povratne sprege (začaranog kruga) i razvoja diabetes melitusa, naročito u trudnoći - gestacijskog dijabetesa.^(120, 121, 122)

U navedeni sistem, prema raznim laboratorijskim studijama^(123, 124), uključene su i alteracije metabolizma štitne žlezde kao i drugih humoralnih regulatora metabolizma poput leptina – anoreksigenog faktora, čije su vrednosti kod SDB-a smanjene, dok su vrednosti grelina, hormona koji potencira apetit, povećane. ⁽¹²⁵⁾

Sa druge strane, masno tkivo je i značajan proizvođač proinflammatoryh citokina, potencirajući dejstvo inflamatornog odgovora o čemu se govori u daljem tekstu.

Određeni autori čak insistiraju na činjenici da se preispita uloga gojaznosti u brojnim lošim ishodima trudnoće, koja su pripisana isključivo ulozi SDB-a.⁽⁵⁹⁾

Naša studija, nije podrobnije ispitivala uticaj SDB i njenog tretmana na navedene fenomene, ali nije zabeležena značajno veća učestalost gestacijskog dijabetesa u ispitivanoj i kontrolnim grupama, delom i usled metodološke postavke studije. Ovo je svakako jedan od bitnijih nedostataka studije, koja se značajnije koncentrisala na ispitivanje razvoja hipertenzivnog sindroma. Svakako da ovaj fenomen otvara vrata daljim ispitivanjima uticaja SDB u trudnoći na brojne metaboličke aspekte trudnoće, u prvom redu razvoj gestacijskog dijabetesa.

6.2. Selekcija ispitanica

Selekcija trudnica za učestvovanje u studiji predstavljala je izazov, kako su i metode skrininga i definitivne dijagnostike u povelju, uz relativan nedostatak validnih podataka koji bi se mogli primeniti na obstetričku populaciju. Tako je pored opšte procene rizika za metaboličke i sistemske komplikacije u trudnoći dobijenih iz opšteg anketnog upitnika, ključ selekcije predstavljala Efortova skala pospanosti, zato što je ista u studiji Baumgartel i saradnici, na osnovu psihometrijske evaluacije

potvrđena kao pouzdana u obstetričkoj populaciji,⁽⁸⁹⁾ dok je validacija njene podobnosti za naše jezičko podneblje, takođe dokazana od strane Kopitovića i saradnika.⁽⁸⁶⁾ Pored primarne selekcije i definitivna dijagnostika pacijentkinja takođe je predstavljala izazov.

Brojni dokazi o negativnom uticaju SDB, na tok i ishod trudnoće, koji su služili i kao inspiracija za sprovedeno istraživanje, takođe zahtevaju što skorije postavljanje standarda efektivne identifikacije SDB-a na širokoj obstetričkoj populaciji, koji bi bili specifični, visoko specijalizovani i sofisticirani, a u isto vreme i praktično izvodljivi bez preteranog diskomforta pacijentkinja, ili opterećenja zdravstvenog sistema u celini. Stoga se u poslednje vreme razvijaju portabilni jednostavniji i jeftiniji ambulantni sistemi polisomnografskog ispitivanja, na bazi pletizmografskog i oksimetrijskog ispitivanja prsta ruke (poput Watch – PAT), a koji su se u inicijalnim istraživanjima pokazali pouzdanim, čak i u obstetričkoj populaciji, kako u cilju dijagnostike, tako i u cilju određivanja stadijuma SDB-a. Navedena istraživanja su ga poredila sa standardnom polisomnografijom i zaključila su da su dobijeni rezultati reproducibilni i komparabilni sa rezultatima standardne polisomnografije.⁽²¹⁾

U tom svetlu, svakako bi mogli očekivati da ovakvi sistemi preuzmu značajnu ulogu u inicijalnoj evaluaciji pacijentkinja sa poremećajima disanja tokom spavanja, a moguće i širem skriningu obstetričke populacije na ove poremećaje.

6.3. Respiratorni parametri

Polisomnografski parametri na ispitivanim trudnicama (selektovana rizična grupa pacijentkinja), su u značajnom procentu ukazala na blaže ili jače izražene fenomene patološke respiratorne funkcije tokom spavanja, te je većini ponuđen tretman, a na osnovu kriterijuma zadatih za uključivanje u studiju.

Naglašeno hrkanje, nije izolovano predstavljalo faktor rizika za fetalni razvoj, na osnovu rezultata dosadašnjih studija.⁽²⁴⁾

Same vrednosti polisomnografskih parametara u proseku su ukazivale, na blaže poremećaje respiratorne funkcije u odnosu na standarde medicine sna.¹¹ Premda je reč o populaciji trudnica, uz sve poznate rizike SDB, na tok i ishod trudnoće, vrednosti AHI, ili dubine najdubljih desaturacija, bile su svakako bolje nego komparabilne vrednosti ovih parametara koje smo našli u drugim istraživanjima, ali koji su primarno ispitivali klasičnu populaciju pacijenata sa OSAHS, a ne samo rizične trudnoće.⁽²⁴⁾ U navedenoj studiji su vrednosti AHI dostizale prosečno i 53,7 pre i 16,4 nakon tretmana, ali se kao što je navedeno, dotična studija više bavila analizom prijemčivosti određenih modaliteta neinvazivne ventilacije na klasičnoj bolesničkoj populaciji pacijenata sa OSAHS, koji su u proseku bili daleko stariji, sa većim BMI i brojnim pridruženim komorbiditetima.

Interesantan detalj iz navedene studije odnosi se baš na nedovoljno ispitan momenat prijemčivosti određenih terapijskih modaliteta (CPAP, Ekspiratorni pozitivni pritisak vazduha EPAP), koji bi svakako mogao da se prevede i na obstetričku populaciju. Mi u toku studije nismo iskusili značajnije probleme na ovom polju, i objašnjenje za ovaj fenomen najverovatnije leži u činjenici da je upotreba NIV bila vremenski limitirana, na svega par meseci i da su trudnice koje su pristale da učestvuju u studiji bile dodatno motivisane potencijalnim prednostima ove terapije na ishod trudnoće.

Louis i saradnici, dobili su komparabilne rezultate našoj studiji uz prosečne vrednosti AHI od 22, i prosečnu najdublju desaturaciju kiseonika od 87%. Ipak njihova studija je imala 63% ispitanica u rangju srednje do teške OSAHS, što je i očekivano, obzirom da se dizajn studije nije bazirao na skriningu ovih poremećaja u opštoj populaciji trudnica, već na retrospektivnom ekstrahovanju podataka iz baze pacijentkinja sa OSAHS.⁽⁸⁰⁾

Ovaj fenomen je čest pratilac svih studija na ovu temu čime diskretno narušava komparativnu sposobnost podataka sa našom studijom.

AHI se još jednom pokazao kao najprecizniji polisomnografski parameter u toku studije, potvrdivši ulogu kamena temeljca ovih ispitivanja. On je jedini imao više značajnijih pozitivnih korelacija sa drugim respiratornim parametrima, kao i sa

¹¹ vidi tabelu 5

parametrima perinatalnog ishoda, te je i na obstertičkoj populaciji opravdao svoje dijagnostičke performanse i vrednost u daljoj klasifikaciji ovih poremećaja. Podela pacijenata u klase izraženosti SDB-a i sledstvenog rizika, a na osnovu vrednosti AHI indeksa, i kod trudnica, kao i u opštoj populaciji potvrdila se kao veoma korisna.

Tako su pacijenti sa vrednošću AHI od 15 i više pokazali znatno gore perinatalne ishode u odnosu na grupu pacijenata sa vrednosti AHI do 5 i od 5 do 15.

Pored navednog parametra i vrednosti najdublje desaturacije, kao i broja apnea praćenih signifikantnim desaturacijama, takođe predstavljaju parametre od izražene važnosti za analizu naših rezultata. Kako je ranije izloženo, pretpostavljeni negativni uticaj na tok i ishod trudnoća komplikovanih SDB-om svakako je predstavljen hipoksijom i njenim metaboličkim i humoralnim konsekvencama na organizam majke, pa i na razvoj ploda, iako je ljudski fetus razvio brojne kompenzatorne mehanizme za borbu sa ovim fenomenima.

Sprovedeno istraživanje je dodatno pokazalo da se primenom NIV kao metode lečenja postiže kako subjektivno poboljšanje stanja trudnica iskazanog kroz manji skor na Epfortovoj skali pospanosti, tako i kvantitativno poboljšanje odgovarajućih respiratornih parametara, pre svega prosečne vrednosti najdublje desaturacije pošto je mesec dana po uvođenju terapije, na kontrolnim merenjima kod trudnica koje su koristile NIV kao metod lečenja zabeležena statistički značajno veća prosečna vrednost najdublje desaturacije kiseonika od 92,4% dok je kod trudnica koje su lečene samo konzervativnim metodama lečenja ovo iznosilo svega 87,3%, kao i statistički značajno bolji rezultat kontrolnog Epfortovog skora koji je iznosio u proseku 4,2 za trudnice lečene primenom NIV i 9,4 za konzervativno lečene trudnice.

Navedeni rezultati predstavljaju jedan od ključnih, verifikovanih i kvantifikovanih benefita primene NIV u tretmanu SDB u toku trudnoće, i **predstavljaju potvrdu hipoteze 1 i hipoteze 3** iz postavke istraživanja.

Sumarno, respiratorni parametri u našoj studiji su u skladu sa rezultatima drugih studija. Tako su Liu i saradnici,⁽¹²⁶⁾ takođe dobili prosečne saturacija kiseonika kod nelečenih pacijentkinja sa SAHS od 94.32% uz najniže desaturacije, koje su išle i do 80.85 % i vrednosti ODI i do 11.6. Svi navedeni parametri su se značajno poboljšali u navedenoj studiji upotrebom CPAP terapije, kao i perinatalni ishodi, apostrofirajući

ovaj vid lečenja kao prihvatljiv i poželjan kod trudnica. Ipak lošiji startni položaj pacijentkinja u poređenju sa opštom populacijom trudnica u navedenoj studiji posledica je manje grupe ispitanica koju su sačinjavali izrazito simptomatski i manifestni pacijenti sa OSAHS.

Kompenzatorni i zaštitni mehanizmi nastanka hipoksije, ne mogu pružiti potpunu zaštitu u trudnoćama praćenim ovim problemima, tako je činjenica da je gotovo četvrtina naših ispitanica iskusilo najdublju desaturaciju kiseonika u vrednosti ispod 90% zasićenosti arterijske krvi, dodatno dala na težini ovom fenomenu.

Određene studije, apostrofiraju respiratornu patologiju u širem smislu, kao bitan činilac negativnog perinatalnog ishoda.⁽²⁵⁾ Tako su pre svega respiratorne infekcije, i naročito hronične obstruktivne bolesti pluća identifikovane kao faktor rizika čak i za najteža stanja u perinatalnoj medicini, kao što je abrupcija posteljice, stanje poznato po devastirajućem uticaju na ishod trudnoće.⁽¹²⁷⁾

Sumirajući respiratorne parametre, uviđamo da je i u našem slučaju obstetrička populacija u granicama blažih poremećaja disanja u snu i mahom se klasifikuje u blagu do umerenu OSAHS. Ipak i ovo je entitet koji po savremenim standardima kliničke prakse i medicine sna zahteva tretman, čak i u opštoj populaciji, a kamoli u vulnerabilnoj populaciji trudnica, što je potvrđeno studijama koje su dokazale uspešnost, primenjivost i potrebu CPAP tretmana i kod pacijenata sa blažim poremećajima, pošto su svi parametri funkcionalnog ishoda primenom ovog tretmana u značajnom poboljšanju.⁽²⁹⁾

Kako su rezultati našeg istraživanja, uopšteno potvrdili negativan uticaj nelečenog SDB na ishod trudnoće, u narednom delu rada će, nasuprot ustaljenom redosledu diskusije, odnosno pre diskusije rezultata pojedinačnih perinatalnih ishoda, biti ponuđena osnovna patofiziološka objašnjenja ove pojave.

6.3.1. Patofiziološki aspekti uticaja respiratornih poremećaja tokom spavanja na ishod trudnoće

Još su pionirski radovi Karacana i saradnika, kasnih 60-ih godina, postavili temelje medicine sna primenjene na obstetričku populaciju.⁽¹²⁸⁾ Fenomeni buđenja, usled

prestanka disanja (arousal), pored respiratornih konsekvenci prestanka disanja izazivaju i suštinsku deprivaciju sna sa svim svojim metaboličkim konsekvencama. Hipoksemija koja se javlja u ovim epizodama predisponira fetalne komplikacije, pre svega intrauterini zastoj u rastu ploda.

Tako su inicijalna istraživanja Schutte i saradnika,⁽¹²⁹⁾ ustanovila hrkanje kod čak 31% pacijentkinja u trećem trimestru, uz duplo veću stopu perinatalnih komplikacija (43 naspram 22%), kod pacijentkinja koje hrču.

Brojni dokazi, mahom navedenih u prethodnim poglavljima, ukazuju na asocijaciju poremećaja sna, pogotovo respiratornih poremećaja tokom spavanja, sa lošim zdravstvenim pokazateljima, pre svega razvojem kardiovaskularnih bolesti. Ovi poremećaji su takođe veoma snažno povezani sa povećanim inflamatornim odgovorom – patofiziološkim mehanizmom, koji se danas smatra ključnim činiocem brojnih patoloških stanja.

Uvećana inflamacija, predložena je kao, ključni biološki marker i patofiziološki mehanizam u razvoju navedenih zdravstvenih problema i lošeg ishoda trudnoće.

Trijas negativnih perinatalnih ishoda u smislu prevremenog porođaja, razvoja hipertenzivnog sindroma i intrauterinog zastoja u rastu ploda, metodološki je predstavljao kostur našeg istraživanja, pošto su ovo najčešći negativni ishodi trudnoće i sa najznačajnijim posledicama.

Ovde je bitno podsetiti da faza sna, nije samo odsustvo budnosti, već predstavlja aktivan proces iz ugla metabolizma, regeneracije tkiva, konsolidacije memorije i sveopšteg održanja homeostatske ravnoteže.⁽¹³⁰⁾ Iako provodimo oko trećinu našeg života u snu većina poznatih riziko-faktora i ispitivanih patofizioloških mehanizama, odnosi se na procese u budnom stanju, dok se veoma malo pažnje poklanjalo ovoj fazi života.

Model poremećaja sna, a posebno SDB, naročito je dobro ispitan u smislu kardiovaskularne patologije, stanja koja praktično dele faktore rizika sa brojnim komplikacijama u trudnoći, te je stoga od velike važnosti za dalje razumevanje rezultata našeg rada. Takođe, pacijenti sa SDB u trudnoći, imaju povećan rizik od

razvoja kardiovaskularnih bolesti dalje u životu.⁽¹³¹⁾ Ove veze, dodatno su jače izražene kod žena, nego kod muškaraca.⁽¹³²⁾

Gojaznost i poremećaj insulinske rezistencije, pojedinačno su i nezavisno, dva major faktora rizika za ova oboljenja⁽¹³³⁾ i oba su prisutna kod SDB-a i poremećaja spavanja u širem smislu.⁽¹³⁴⁾ Tako je gojaznost zastupljenija kod pacijentkinja sa preeklampsijom i prevremenim porođajem,⁽¹³⁵⁾ dok je poremećaj insulinske rezistencije asociran sa IUGR-om i preeklampsijom.⁽¹³⁶⁾

Zajedničke patofiziološke karakteristike u razvoju kardiovaskularnih poremećaja, SDB-a i negativnog ishoda trudnoće uključuju, između ostalih i povećan oksidativni stres, endotelijalnu disfunkciju i povećanje parametara inflamacije.⁽¹³⁷⁾ Stoga se ovi mehanizmi i apostrofiraju, kao ključni u razvoju perinatoloških komplikacija.

Od svih ispitivanih poremećaja sna, SDB pokazuju najveći uticaj na inflamatorni odgovor, uz kvalitet sna,⁽¹³⁸⁾ dok dužina i kontinuitet sna imaju manji pojedinačni uticaj na ove fenomene. Takođe, ovi inflamatorni fenomeni pokazuju sistem pozitivne povratne sprege, potencirajući dalje poremećaje disanja tokom spavanja.⁽¹³⁹⁾

Hipoksija, koja se javlja kao posledica sleep apnee i koju je doživelo većina naših ispitanica, praćena je svakako i vraćanjem u opsege normoksemije. Ova prepoznata patofiziološka kaskada, dovodi do oksidativnog stresa i posledične povećane inflamatorne aktivacije.⁽¹⁴⁰⁾

6.3.2. Inflamacija kao patofiziološki mehanizam lošeg ishoda trudnoće

Povećana aktivacija inflamatornog odgovora, verovatno je osnovni patofiziološki mehanizam i veza poremećaja disanja tokom spavanja i lošeg ishoda trudnoće. Ispitivanja su pokazala da su humoralni markeri u navedenim poremećajima povećani, tako da imamo značajna povećanja cirkulišućih koncentracija proinflamatornih citokina – interleukina 6 (IL-6) i faktora tumorske nekroze (TNF- α), kao i proteina akutne faze inflamatornog odgovora – C reaktivnog proteina (CRP).⁽¹⁴¹⁾

Lokalna i sistemska inflamacija, smatraju se komponentama patogeneze, lošeg ishoda trudnoće.⁽¹⁴²⁾ IL-6, TNF – α i CRP, povećani su i u preeklampsiji, intrauterinom zastoju u rastu ploda i prevremenom porođaju.⁽¹⁴³⁾

Jedan od pretpostavljenih mehanizama, kojim inflamacija utiče na ishod trudnoće je, pre svega interferiranje sa normalnom invazijom trofoblasta, mehanizmom koji se u novijim istraživanjima, postavlja u središte pažnje u daljem razvoju ovih poremećaja.⁽¹⁴⁴⁾

Eksperimentalne studije, potvrdile su negativan uticaj inflamatornih citokina na implantaciju trofoblasta.⁽¹⁴⁵⁾ Normalna implantacija trofoblasta, preduslov je sledstvenog normalnog remodelovanja spiralnih arterija, koje bi zadovoljile perfuzione potrebe placente u daljem toku trudnoće.⁽¹⁴⁶⁾ Poremećaj u remodelovanju ovih krvnih sudova, koji prati smanjenu invaziju trofoblasta i posledični poremećaj vaskularnog korita maternalne komponente placentarne cirkulacije, predstavlja abnormalnost prisutnu kod hipertenzivnog sindroma u trudnoći, trudnoća komplikovanim zastojem u rastu ploda i čak u trećini prevremenih porođaja.⁽¹⁴⁷⁾

Jedan od metodoloških zahteva koje je naša studija ispunila, bilo je i ispitivanje SDB-a u periodu pre 20. gestacijske nedelje, kada i dolazi do remodelovanja krvnih sudova placente.

Istraživanja placentacije i negativne posledice poremećaja ovih mehanizama, svakako su već duže vremena u centru perinatoloških studija, predikcije negativnog ishoda, kako rane trudnoće, tako i njenog daljeg toka i ishoda.

Ovde se još jednom mora napomenuti da je navedeni sistem pozitivne povratne sprege (začaranog kruga), prisutan u gotovo svim relacijama SDB-a, inflamatornog odgovora, negativnog ishoda trudnoće i riziko-faktora, koji doprinose ovim pojavama.

Pored gojaznosti i njenog opisanog uticaja na razvoj inflamacije i SDB-a,⁽¹⁴⁸⁾ i brojni neuroendokrini mehanizmi imaju značajnu ulogu u patofiziologiji inflamatornog odgovora i razvoju SDB-a.

Aktivacija simpatikusa i produkcija kateholamina (hormona nadbubrežne žlezde), povećava inflamatorni odgovor u ciljanim organima,⁽¹⁴⁹⁾ uz dalje poremećaje arhitekture sna i potenciranje SDB-a. Značajan je i uticaj hipotalamo-hipofizno

adrenalne osovine, koja reguliše nivo inflamatornog odgovora dejstvom kortizola. Hronično pojačana sekrecija kortizola, koja se javlja kako zbog povećanog inflamatornog odgovora, tako i zbog poremećaja cirkadijalnog ritma njegove sekrecije, usled poremećene arhitektonike sna koji prate SDB, posledično dovodi do disregulacije glukokortikoidnih receptora, smanjujući njegovu antiinflamatornu aktivnost.⁽¹⁵⁰⁾ Ovaj auto-amplificirajući proces svakako predstavlja rizik za loš ishod trudnoće, pogotovo ako se javi na njenom početku.

6.3.3. Uticaj hipoksije na ishod trudnoće

Patofiziološki mehanizmi uticaja hronične hipoksije na fetalni razvoj, možda su najviše proučeni na animalnim modelima objavljenim u skorijim istraživanjima na pacovima.⁽¹⁵¹⁾ Ovo istraživanje je ispitivalo trudnoću i porođaj laboratorijskih životinja u uslovima koji su simulirali nultu nadmorsku visinu, treći i peti kilometar nadmorske visine i sledstvene parcijalne pritiske kiseonika koji vladaju na ovim uslovima. Uticaj hipoksije je u navedenoj studiji doveo do abnormalne porođajne težine i postnatalnog rasta, kod neonatusa u hipoksičnim trudnoćama uz, na prvi pogled, paradoksalnu akceleraciju rasta u hipoksičnim fetusima. Studija je našla da hipoksija dovodi do poremećenih obrazaca ponašanja majke, poremećaj šeme rasta neonatusa kako pri rođenju, tako i u neonatalnom periodu i poremećaj endokrine funkcije uz značajno povećanje nivoa kortikosteroida i kod majke i kod fetusa.

Poremećaj vrednosti kortikosteroidnih hormona je pratilac stresnih situacija dokazanih i u drugim istraživanjima i ukazuje na činjenicu da hronična hipoksija predstavlja značajan stres. Trudnoća dodatno, sama po sebi, kompromituje kompenzatorne mehanizme i funkcionisanje hipotalamo hipohofizno adrenalne osovine, koja se kod fetusa pacova razvija dominantno na kraju trudnoće.⁽¹⁵²⁾ Tako su endokrini poremećaji kod fetusa krajem trudnoće posledica kombinacije poremećaja endokrinog sistema i kod majke i kod fetusa.

Što se tiče porođajne težine, kao jednog od glavnih prediktora ishoda razvoja, i ova studija je potvrdila da je porođajna težina u grupi najizloženijoj hipoksiji (5 km nadmorske visine), bila signifikantno manja nego u kontrolnoj grupi. Pored

anoreksičnog uticaja hipoksije na majku i smanjenog energetskog unosa, koji je prisutan čak i kod aklimatizovanih životinja,⁽¹⁵³⁾ dodatni faktori od strane fetusa su takođe, doprineli ovom fenomenu, pre svega poremećaj metabolizma i endokrine funkcije. Ipak nasuprot rezultatima u grupi na 5 km, boravak na visini od 3 km je značajno povećao porođajnu težinu. Jasni mehanizmi koji dovode do ove pojave nisu tačno utvrđeni, ali ovi rezultati ukazuju na aktiviranje određenih adaptacionih mehanizama (najverovatnije neuroendokrinih uz povećanje kortikosteroidne aktivnosti), koji na određenom blažem nivou hipoksičnog stresa deluju čak i protektivno.

Ipak i jedna i druga grupa izložene hipoksiji, pokazale su ubrzan postnatalni rast, što je očekivano u odnosu na abdnormalnu porođajnu težinu na rođenju, i snažno povezano sa postnatalnim razvojem metaboličkih poremećaja (Diabetes, gojaznost).⁽¹⁵²⁾ Nalazi su dakle, bili u skladu sa drugim kliničkim studijama koje ukazuju da će deca rođena sa većom telesnom masom imati veću šansu za metaboličke poremećaje, kao i deca sa izraženo manjom telesnom masom pri rođenju usled fenomena nadoknađivanja rasta,⁽¹⁵⁴⁾ potvrđujući negativan uticaj intrauteriune hipoksije na postnatalni razvoj dece.

6.4. Uticaj respiratornih poremećaja tokom spavanja i njihovog lečenja na telesnu masu novorođenčadi

Kao što je izneto u rezultatima rada, trudnice sa nelečenim respiratornim poremećajima tokom spavanja (Grupa 2), rodile su novorođenčad, čija je prosečna telesna masa bila statistički značajno manja u odnosu na ispitivanu i kontrolnu grupu. Ova razlika iznosila je prosečno oko 200 g i sama po sebi, nije imala veću kliničku značajnost, pošto su prosečne vrednosti u svim grupama u opsegu normalne telesne mase novorođenčadi.

Mnogo značajnije zaključke, pri analizi telesne mase, dobili smo kada smo analizirali uticaj SDB-a i njihovog lečenja na učestalost pojave intrauterinog zastoja u rastu

ploda, kao jednog od najbitnijih parametara fetalnog i novorođenačkog opšteg stanja, iskazanog kroz udeo dece male za gestacijsku dob.

Ovo je klinički parametar, koji svakako mnogo bolje korelira sa stanjem ploda u odnosu na apsolutnu težinu ploda, i koji se stoga i koristi kao jedan od osnovnih parametara perinatalnog ishoda u gotovo svim perinatološkim istraživanjima.

Pored navedenog, određene studije su dobile čak i veću prosečnu telesnu masu novorođenčadi kod pacijentkinja sa OSAHS, ali u sklopu povećane učestalosti gojaznosti i posledičnog gestacijskog dijabetesa kod pacijentkinja sa OSAHS i sledstvene akceleracije fetalnog rasta u sklopu dijabetične fetopatije.^(35, 155) Zato je udeo trudnoća sa zastojem u rastu ploda, posledicom fetoplacentarne insuficijencije, jedini realni parametar, pri analizi uticaja respiratornih poremećaja u snu i njihovog lečenja na telesnu masu novorođenčeta.

Za potrebe istraživanja, definisali smo novorođenče malo za gestacijsku dob (SGA) u slučajevima gde je njegova telesna masa na rođenju bila ispod 5-og percentila za određenu gestacijsku starost. Noviji stavovi ukazuju da ova granica sa najboljim odnosom senzitivnosti i specifičnosti predviđa zdravstveno stanje novorođenčeta i rizik od daljih ranih i kasnih neonatalnih komplikacija i sledstvenog psihomotornog razvoja, iako neke studije predlažu postavljanje granice i na treći percentil ⁽¹⁾ Podaci ukazuju da je neonatalni mortalitet ove dece i do pet puta veći u slučaju SGA, kao i da je granica na 10-om percentilu isuviše neprecizna, pošto je većina dece koja upada u ovu kategoriju, konstitucionalno mala usled normalnih bioloških faktora, a ne usled intrauterinog zastoja u rastu ploda u sklopu fetoplacentarne insuficijencije, ili drugog patofiziološkog mehanizma.

Metodološki nedostatak naše studije u ovom smislu, predstavlja odsustvo ispitivanja drugih faktora fetalnog rasta, i standardizacije na osnovu konstitucije roditelja, ili prisustva poremećaja metabolizma glukoze u trudnoći, mada smatramo da ovo nije bitnije uticalo na rezultate.

Udeo SGA je kod trudnica sa SDB, koje nisu koristile NIV kao metod lečenja, iznosio visokih 9.76%, gotovo duplo više nego u grupama 1 i 3, gde se nije statistički značajno razlikovao. Ovo je veoma bitan klinički podatak, koji potvrđuje negativan uticaj SDB na tok trudnoće, ali i apsolutno pozitivan efekat NIV kao metode lečenja.

Brojne studije su već potvrdile povećanu učestalost IUGR-a u trudnoćama komplikovanim SDB-om, ali je retko koja ispitivala i uspela ne samo da identifikuje, već i kvantifikuje pozitivan efekat adekvatnog tretmana na učestalost ove pojave.

Neinvazivna ventilacija je dakle doprinela da ovaj SGA kao parametar perinatalnog ishoda bude drastično bolji u odnosu na trudnice bez terapije i komparabilan, ako ne i superioran sa trudnicama bez SDB-a, čime je povrdila svoje mesto u lečenju SDB-a i potvrdila hipotezu da su patofiziološki mehanizmi u sklopu SDB-a, koji dovode do ovih loših ishoda apsolutno korektibilni. Naime, hipoteza br. 4 tvrdi da je očekivano da će terapijski učinak neinvazivne ventilacije kod trudnica sa navedenim poremećajima rezultirati u toku i ishodu trudnoće sa manje komplikacija, što je navedenim rezultatom i **potvrđeno**.

Ovi rezultati su svakako u skladu sa drugim studijama. Tako su Chen i saradnici, imali 18,3% dece klasifikovanih kao SGA u grupi trudnica sa OSAHS, spram 13,5% SGA kod trudnica bez OSAHS. Takođe, udeo sa telesnom masom ispod 2500 bio je dvostruko veći u grupi sa OSAHS (8,6% naspram 4,2%).⁽¹⁵⁶⁾

AHI se od respiratornih parametara i ovde pokazao kao relativno pouzdan prediktor telesne mase na rođenju, ukazujući na to da su više intenzitet i frekvencija, nego dubina ovih respiratornih poremećaja momenat, koji najviše utiče na perinatalni ishod. Očekivano, pacijentkinje sa najtežim oblikom SAHS, izraženom kroz vrednost AHI, rodile su decu najmanje prosečne telesne mase.¹² Konkretna analiza u našoj statističkoj obradi podataka na žalost nije uzimala u obzir tretman SDB-a, te je moguće da bi ove razlike bile daleko izraženije i prediktivnost AHI još veća, da je izolovano ispitivan njegov uticaj na ishod trudnoće bez primene NIV.

6.5. Dostignuta gestacijska starost i prevremeni porođaj

Sindrom prevremenog porođaja, predstavlja jedan od najkontraverznijih i najznačajnijih kliničkih entiteta savremene akušerske prakse. Prematuritet sam po

¹² vidi grafikon br. 7.

sebi, vodeći je uzrok perinatalnog morbiditeta i mortaliteta, kao i ranog i kasnog neonatalnog morbiditeta i mortaliteta, pre svega razvojem respiratorne patologije novorođenčeta, neonatalnih infekcija i neuroloških sekvela i sledstvenog psihomotornog razvoja.⁽¹⁵⁴⁾

Njegova stopa, iznosi oko 5-9% u razvijenim zemljama, a velika studija na ovu temu sprovedena na našoj Klinici ustanovila je na desetogodišnjem uzorku stopu prevremenog porođaja od 4.82%.⁽¹⁵⁷⁾ Stopa prevremenog porođaja je uprkos razvoju medicine i perinatalne zaštite, ostala bez značajnijih promena poslednjih decenija (paradoksalno čak uz trend porasta). Ova činjenica, predstavlja jednu od najvećih frustracija zdravstvenih radnika iz oblasti perinatologije.⁽¹⁵⁸⁾

Ovakvu epidemiološku situaciju, autori iz ove oblasti pripisuju sve većem broju multiplih trudnoća iz programa asistiranih reproduktivnih tehnologija, ⁽¹⁵⁹⁾ kao značajnog porasta takozvanih medicinski indukovanih prevremenih porođaja.

Podela prevremenih porođaja bazirana je po brojnim osnovama, dok su podele iz ugla kliničke interpretacije najbitnije, bazirane na osnovu dostignute gestacijske starosti, ovaj parametar je najznačajniji prediktor sledstvenog perinatalnog mortaliteta i morbiditeta.⁽¹⁶⁰⁾

Pored navedenog, podela po tipu prevremenog porođaja, koja podrazumeva spontani prevremeni porođaj sa intaktnim fetalnim membranama, prevremeno prsnuće plodovih ovojaka (Preterm premature rupture of membranes – PPRM), i medicinski indikovani prevremeni porođaj (na osnovu indikacija od strane majke ili ploda) je od izuzetne značajnosti iz ugla mera koje preduzimamo u antenatalnoj zaštiti trudnica.

Ispitivanje etiologije, apostrofiralo je anamnestičke podatke o prevremenom porođaju, uz dokazanu inkompetenciju cervikalnog kanala i infektivne uzročnike, kao osnovne uzroke prevremenog porođaja i na ove faktore pored osnovnih mera antenatalne zaštite, malo možemo uticati. Iz tih razloga od velike važnosti i zadataka perinatologije je identifikovanje takozvanih preventabilnih faktora prevremenog porođaja.

Medicinski indikovani prevremeni porođaji, sa druge strane, su kod nas, kao i u svetu u značajnom porastu.⁽¹⁵⁷⁾ Ovaj segment predstavlja značajno polje interesovanja našeg delovanja pošto kontrolom i tretmanom određenih stanja majke (pre svega hipertenzivnog sindroma), možemo značajno uticati na ovaj, verovatno najbitniji parameter perinatalnog ishoda.

Ovo je kao što je navedeno iz same postavke našeg istraživanja bio i jedan od ciljeva.

Novija istraživanja, ukazuju da pored uticaja SDB-a na razvoj hipertenzivnog sindroma i povećanja parametara inflamatornih odgovora, koji imaju ulogu u patogenezi prevremenog porođaja,⁽¹⁶¹⁾ i sam poremećaj sna, kao takav, predstavlja novi faktor rizika za prevremeni porođaj,⁽¹⁶²⁾ uz nestratifikovani OR za razvoj prevremenog porođaja od 1,43.

Slab kvalitet sna, iskazan kroz restrikciju i fragmentaciju sna (pratioce SDB-a), koreliraju sa navedenim poremećajima imunog sistema, naročito sa povećanim nivoima proinflamatornih citokina uključenih u brojne patofiziološke mehanizme trudnoće.⁽¹⁶³⁾

Iako je navedeno istraživanje analiziralo kvalitet sna više u kontekstu depresivnog sindroma, njegovi rezultati, ipak ukazuju na kompleksan uticaj patofizioloških fenomena tokom spavanja (pre svega insomije), na razvoj prevremenog porođaja uz dokazani učinak na disfunkciju kardiovaskularnog sistema i razvoja brojnih metaboličkih poremećaja.

Autori smatraju da bi mere za poboljšanje kvaliteta sna doprinele i smanjenju broja prevremenih porođaja.^(163, 30)

Takođe, respiratorni poremećaji tokom spavanja su u drugim studijama, apostrofirani i kao riziko-faktori za nastanak produženog porođaja, veće stope carskog reza i razvoj postpartalne depresije.^(30, 35, 36, 164)

Psihijatrijski aspekt ovog problema i njegov adekvatan tretman, svakako je detalj kojim bi medicina sna i perinatologija, kao nauke morale ozbiljnije da se pozabave, kako u daljim studijama, tako i u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Naši rezultati potvrdili su stavove, zabeležene u drugim istraživanjima. Pacijentkinje, kod kojih nije primenjivana NIV, kao vid lečenja porodile su se statistički značajno ranije, za oko 7 dana u poređenju sa pacijentkinjama kod kojih je NIV primenjena kao metod lečenja.¹³ Takođe, prisustvo SDB, ukoliko je tretirano NIV-om, dostiglo je prosečnu gestacijsku starost u rangu pacijentkinja bez poremećaja disanja tokom spavanja, što je bitan parameter.

Ipak, prosečna gestacijska starost u ispitivanim grupama, nije se pokazala kao bitniji klinički parameter, pošto je u sve tri grupe spadala u opseg terminske trudnoće.

Od pojedinačnih respiratornih parametara, vrednost AHI indeksa je jedina pokazala statistički značajnu linearnu korelaciju sa dužinom gestacije, uz smanjenje gestacijske starosti porastom vrednosti AHI i težinom OSAHS. Ovo je još jedna potvrda prediktivne vrednosti ovog parametra, mada je stepen korelacije bio izrazito nizak i teško da se može značajnije primeniti u kliničkoj praksi.

Udeo prevremenih porođaja, kao jedan od najznačajnijih parametara perinatalnog ishoda, mnogo je jasnije ukazao na realnu opasnost SDB-a na ishod trudnoće i blagotvornost njegovog tretmana na ishod iste. Kako je prikazano u tabeli 8., kod trudnica iz grupe 1 i 3 on se nije statistički značajnije razlikovao, u našem podneblju bio je u nivou stope prevremenog porođaja od oko 5%,⁽¹⁵⁷⁾ dok je u grupi nelečenih trudnica iznosio zapanjujućih 19.51%.

Iako se navedeni rezultati moraju uzeti sa određenom rezervom, obzirom da nisu dodatno analizirani i standardizovani u odnosu na ostale poznate uzroke prevremenog porođaja (prisustvo infekcije, cervikalna insuficijencija i pozitivne anamnestičke podatke u pravcu prethodnih prevremenih porođaja), ipak oni nam daju jasan uvid u pogubno dejstvo nelečenog SDB-a na gestacijsku starost i delotvornosti njihovog lečenja.

U studiji Chen i saradnici, 12,1% novorođenčadi trudnica sa OSAHS, rođeno je pre termina, u odnosu na kontrolnu grupu trudnica bez OSAHS, kod kojih je 5,4% novorođenčadi rođeno pre termina porođaja.⁽¹⁵¹⁾

¹³ vidi tabelu br.6.

Od metodoloških nedostataka studije u smislu analize gestacijske starosti, moramo navesti odsustvo detaljnije analize strukture prevremenih porođaja ispitivanih grupa i relativno mali uzorak za ispitivanje ovakve pojave.

6.6. Vrednosti Apgar skora

Iako je decenijama u upotrebi skorovanje kondicije novorođenčeta, po kriterijumima Virdžinije Apgar i dalje predstavlja standard neonatološke prakse i kvalitetan prediktor opšteg stanja novorođenčeta i njegov mortalitet i morbiditet.⁽¹⁾ Obzirom na druge parametre perinatalnog ishoda i ovaj pokazatelj potvrdio je negativan uticaj, isključivo nelečenog SDB-a u trudnoći.¹⁴

U našoj studiji slabija kondicija novorođenčadi iz Grupe 2, bila je statistički značajna samo u petom, a ne i u prvom minutu. Iako su apsolutne vrednosti u svim grupama u proseku bile visoke i nisu pokazale klinički značajniju razliku, ipak niži Apgar skor u petom minutu ukazuje na određeni stepen intrauterine patnje uz zamor kompenzatornih mehanizama ploda i sporiju i slabiju adaptaciju novorođenčeta.

Ovo je u skladu sa rezultatima drugih istraživanja. Tako su Sahin i saradnici, dobili da čak 3 od 4 trudnice sa OSAHS rađaju decu sa nižim Apgar skorom i češćom potrebom za intenzivnom negom u odnosu na trudnice bez navedenog stanja. ^(92, 42)

Chen i saradnici, izračunali su da 1,3% pacijentkinja sa OSAHS su rodile decu čije su vrednosti AS bile ispod 7 u petom minutu, u odnosu na 0,1% pacijentkinja u kontrolnoj grupi.⁽¹⁵¹⁾

U studiji Luis i saradnika, prijem na odeljenje neonatalne intenzivne nege i terapije iznosio je 26,3% za novorođenčad majki sa OSAHS, naspram 10,5% novorođenčadi čije majke nisu imale OSAHS tokom trudnoće.⁽¹⁶⁵⁾

Naš rad se na žalost više fokusirao na opstetrične nego na neonatološke parametre ishoda trudnoće, tako da nisu obrađeni podaci o stopi prijema na odeljenje neonatalne intenzivne nege, kao i dalji postnatalni razvoj novorođenčadi, koji bi svakako mnogo preciznije dali uvid o uticaju SDB-a na zdravlje dece. Ova činjenica svakako predstavlja jedan od zadataka u budućim istraživanjima.

¹⁴ *vidi grafikon br. 14.*

6.7. Razvoj hipertenzivnog sindroma u trudnoći

Sleep apnea je poznati i dokazani faktor rizika za razvoj arterijske hipertenzije,⁽⁹²⁾ koji doprinosi njenom težem toku i kompromitovanom lečenju gde je potvrđen benefit neinvazivne ventilacije i kao antihipertenzivne terapije kod opšte populacije. U tom smislu akcenat našeg, ali i brojnih drugih istraživanja, fokusira se baš na ovaj aspekt uticaja SDB-a na tok i ishod trudnoće.

Hrkanje samo po sebi, (izolovano i bez polisomnografski potvrđenog prisustva SDB), iako marker respiratornih poremećaja u snu, nije u svim istraživanjima dovelo do povećane učestalosti hipertenzije, niti lošijem perinatalnom ishodu.⁽³⁴⁾ Hrkanje ima povećanu incidencu kod trudnica, usled fizioloških promena koje prate trudnoću, i javlja se kod čak petine trudnica, ⁽³⁴⁾ ali u opstetričkoj populaciji očigledno nije toliko ubedljiv prediktor SDB.^(34, 166)

Ovo je potvrđeno i istraživanjima Loube i saradnika.⁽³⁵⁾ Ova istraživanja su potvrda da populacija trudnica ipak zahteva drugačij pristup, pošto hrkanje u opštoj populaciji, svakako dobro korelira sa nalazima polisomnografije.⁽⁵⁶⁾ Još jednoj studiji je dokazano da 23% trudnica krajem trudnoće ima izraženo hrkanje, te da se hipertenzija razvija u 14% trudnica koje hrču, i 6% trudnica koje ne hrču. U istoj studiji preeklampsija se javila kod 10% trudnica koje hrču i 4% trudnica koje ne hrču.⁽⁵⁹⁾

Takođe, postoje i istraživanja, koja nisu potvrdila vezu između hrkanja, SDB i učestalosti gestacijske hipertenzije, poput onih sprovedenih od strane Yin i saradnika.⁽¹⁶⁷⁾

Naši rezultati su pokazali izrazito veliku zastupljenost hipertenzivnog sindroma u trudnoći od približno 30%, i ovo svakako prevazilazi standard od oko 10% koji se smatra za incidencu hipertenzije u trudnoći.⁽¹⁶⁸⁾

Iako, naše podneblje predstavlja sredinu sa izraženim prisustvom riziko-faktora za kardiovaskularna oboljenja, ovo ipak ne objašnjava ovu razliku. Činjenica je da naše istraživanje nije sprovedeno na opštoj obsteričkoj populaciji, već na trudnicama koje su preselektovane baš u smislu rizika za postojanje, ili razvoj hipertenzivnog

sindroma u trudnoći, te nas ovaj metodološki nedostatak studije ograničava u izvođenju zaključaka o učestalosti hipertenzije na širu (opštu) populaciju trudnica.

Ukupna pojava hipertenzije u trudnoći je svakako bila najveća u grupi 2, gde je iznosila gotovo 40%, iako ova razlika nije dostigla statističku značajnost,¹⁵ najverovatnije usled manjeg obima uzorka za određivanje ovakvih pojava.

Najznačajniji rezultat studije i primenjene intervencije u formi NIV, nije se dakle ogledalo u smanjenju ukupne učestalosti hipertenzije u trudnoći, već u distribuciji težine kliničke slike hipertenzivnog sindroma, odnosno u smanjenju učestalosti težih formi ovog sindroma. Ovo je iz kliničkog ugla daleko važniji moment, pošto su većina fetalnih i maternalnih komplikacija u ovom sindromu direktno vezane za težinu kliničke slike i stepen preeklampsije.⁽¹⁾

Tako su trudnice sa SDB, koje nisu koristile NIV kao vid lečenja, imale 3-4 puta veću šansu za razvoj preeklampsije u odnosu na trudnice sa SDB, koje su koristile NIV i trudnice bez respiratornih poremećaja tokom spavanja. Dodatno, trudnice koje su koristile NIV, nisu imale statistički značajno veću učestalost ni hipertenzije ni preeklampsije u odnosu na kontrolnu grupu bez SDB. Ovakvi rezultati su svakako potvrda benefita NIV u lečenju hipertenzije, i njenoj prevenciji, čime se još jednom **potvrđuje hipoteza br. 2.**

AHI se još jednom pokazao, kao najpouzdaniji respiratorni parametar u predikciji, kako pojave hipertenzivnog sindroma, tako i težini kliničke slike i pojave preeklampsije. Pored njega i broj apnea sa signifikantnim desaturacijama, bio je izrazito veći kod trudnica sa preeklampsijom,¹⁶ potvrđujući patofiziološke pretpostavke da desaturacioni fenomeni sa hipoksemijom, vraćanjem na normoksemiju i posledičnim oksidativnim stresom i inflamatornom kaskadom igraju značajnu ulogu u patogenezi preeklampsije.

Brojna su objašnjenja i specifičnosti, uzjamne povezanosti SDB i hipertenzivnog sindroma u trudnoći.

Endotelijalna disfunkcija sa aktivacijom koagulacionog sistema, generalizovanim vazospazmom, mikroangiopatijom i hipoperfuzijom ciljanih organa, smatra se

¹⁵ vidi tabelu br. 9.

¹⁶ vidi grafikon br. 18.

patofiziološkim mehanizmom preeklampsije, ali i pratiocem SDB,⁽⁸³⁾ uz preklapanje faktora rizika i patogeneze.⁽¹⁶⁹⁾ Takođe, dokazano je i da preeklampsia per se, dodatno negativno utiče na nazalni protok vazduha, čak i kod žena bez SDB, te predstavlja sam po sebi riziko-faktor za SDB.⁽⁷⁴⁾

Pored toga, SDB u grupi hipertenzivnih žena dovodi i do određene rezistencije na medikamentozni tretman.⁽¹⁷⁰⁾

CPAP terapija, koja se i u našoj studiji pokazala izrazito delotvornom u smislu hipertenzivnog sindroma, i u drugim studijama dokazano povoljno deluje na esencijalnu hipertenziju.⁽¹⁷¹⁾ Takođe studije su pokazale da CPAP u opsegu svega 6 cm H₂O smanjuje hipertenziju na normalne vrednosti kod preklamptičnih trudnica. CPAP, takođe pozitivno utiče na negativne fenomene, poput smanjenja minutnog volumena i povećanja periferne vaskularne rezistencije, koji se javljaju u preeklampsiji.⁽¹¹¹⁾ Sam tok trudnoće uz uvećanje uterusa zahteva češću titraciju CPAP terapije zbog negativnog uticaja toka trudnoće na SDB.⁽¹⁷²⁾

Naši rezultati su svakako u skladu sa rezultatima drugih studija. Tako je učestalost hipertenzije u studiji Chena i saradnika, iznosila 4,7%, a preeklampsije 1,4%, kod pacijentkinja sa OSAHS, dok je kod pacijentkinja bez ovog poremećaja iznosila 2,2% i 0,5% istim redom.⁽¹⁵⁶⁾

Noćne hipoksemije, koje se javljaju kod SDB i opisana sledstvena aktivacija neurohumoralne kaskade simpatičkog nervnog sistema, inflamatorni odgovor i endotelijalna disfunkcija uz oksidativnu vaskularnu traumu, odgovaraju patofiziološkim mehanizmima koji se navode u patogenezi preeklampsije.⁽¹⁷³⁾

6.8. Uticaj SDB-a na način porođaja

Respiratorni poremećaji u trudnoći u odsustvu lečenja, predstavljali su značajan faktor rizika za operativno završavanje trudnoće, a udeo carskog reza u Grupi 2 bio je gotovo dvostruko veći nego u grupama 1 i 3. Studija je takođe potvrdila, visok procenat carskog reza na celokupnom uzorku ispitanica od gotovo 30%, što je u

skladu sa trendovima zabeleženim kako na našoj Klinici tako i u većini drugih zemalja.⁽¹⁾

Pacijentkinje porođene carskim rezom, pokazale su takođe i veći broj apnea sa desaturacijama, dok vrednosti AHI indeksa uz izuzimanje pripadnosti ispitivanoj, ili kontrolnim grupama, nisu pokazale korelaciju sa stopom carskog reza.

Porast udela carskog reza je sastavni deo savremene akušerske prakse i naša studija se na žalost, nije detaljnije bavila strukturom i analizom različitih aspekata carskog reza u smislu elektivnog ili hitnog operativnog završetka trudnoće, kao ni indikacijama za njegovo izvođenje, bilo maternalnim, bilo fetalnim, što iz ove perspektive svakako spada u nedostatak studije. Sam porast carskog reza se u današnje vreme ne može apsolutno smatrati negativnim perinatalnim parametrom, ukoliko se detaljnije ne utvrdi struktura situacije u kojoj se on izvodi sa svim posledičnim ranim i kasnim komplikacijama i celokupnim opterećenjem zdravstvenog sistema.

Rezultati koje smo dobili potvrđeni su i u drugim studijama. Jedna od studija na ovu temu potvrdila je da skraćeno dužine sna krajem trudnoće (fenomen koji je pratilac neelečenih SDB), utiče na produženo vreme porođaja i povećanu učestalost carskog reza.⁽¹⁷⁴⁾

Stopa carskog reza je kod Chen i saradnika bila 50,4% za pacijentkinje sa OSAHS, dok je kod pacijentkinja bez OSAHS iznosila 37,3%.⁽¹⁵¹⁾

Tek bi detaljnije istraživanje, jasno koncentrisano i usmereno na ovaj aspekt perinatalnog ishoda, utvrdilo da li patofiziološki mehanizmi, koji prate SDB u trudnoći, remetilački interferiraju sa neurohumoralnom regulacijom fiziološkog toka porođaja, dovodeći do njegovog neuspeha kao takvog, ili negativan uticaj SDB na zdravstveno stanje majke i ploda (ogledano kroz i u našoj studiji potvrđenu kompromitaciju fetalnog stanja i pojavu hipertenzivnog sindroma majke), zahteva operativni završetak trudnoće koje je svakako češći u navedenim stanjima. Ovo su ujedno i dva osnovna objašnjenja povećanja stope carskog reza kod pacijentkinja sa SDB bez NIV tretmana.

Takođe, studija Louis i saradnika, potvrdila je povećanu učestalost kako elektivnog, tako i hitnog carskog reza kod pacijentkinja sa OSAHS, kao i lošiji maternalni ishod carskog reza kod pacijentkinja sa OSAHS, predstavljajući ih posebno vulnerabilnom grupom.⁽⁸⁰⁾ Pored gojaznosti i SDB mehanizmima endotelne disfunkcije i bazične vazokonstrikcije koja kompromituje oksigenaciju tkiva i posledično zarastanje rane.⁽¹⁷⁵⁾

6.9. Patofiziološke posledice hipoksije u trudnoći na perinatalne ishode

Kako su rezultati studije potvrdili negativan uticaj nelečenih respiratornih poremećaja tokom spavanja na ishod trudnoće, dalji tekst još jednom navodi patofiziološke aspekte najodgovornijeg činioca za ovu pojavu, odnosno hipoksije na negativan tok i ishod trudnoće.

Pretpostavka je da iako su frekvencija i intenzitet apnea i hipopnea kod trudnica relativno niske, vulnerabilni fetalni organizam je posebno osetljiv na navedene nokse, uprkos svojim kompenzatornim mehanizmima. Kampman i saradnici,⁽¹⁷⁶⁾ ustanovili su da povećana rezistencija protoku vazduha ima značajnije posledice na trudnice u odnosu na ostale žene u smislu kiseonične homeostaze.

Suptilnije analize, dokazale su negativan uticaj SDB, sa povećanim fetalnim markerima intenzivne eritropoeze (nukleusni eritrociti i eritropoetin) i povećanja IL-6, kao pokazateljima fetopatije, čak i u slučajevima urednih konvencionalnih parametara fetalnog stanja, iskazanih kroz vrednosti AS i druge perinatološke parametre.⁽¹⁷⁷⁾

Ispitivanja uticaja hipoksije i sledstvenog IUGR-a, na produkciju fetalnog surfaktana kao najbitnijeg faktora u prevenciji, ili razvoju novorođenačkog respiratornog distres sindroma i dalje su dosta kontraverzna, obzirom na multifaktorijalni uticaj na razvoj sistema surfaktanta i interakcije glukokortikoidnog sistema i metabolizma glukoze.⁽¹⁷⁸⁾ Ipak, zaključci određenih studija⁽¹⁷⁹⁾ su da je najverovatnija varijabla, koja utiče na razvoj sistema surfaktanta baš alteracija nivoa kiseonika.

Umerene i kratkotrajne alteracije, mogu pokazivati i benefit u smislu brže pripreme fetusa za ekstrauterini život i ovo je mogući odgovor na često zapažene pozitivne perinatalne ishode intrauterine ugroženih fetusa. Ipak ozbiljnije, hronične promene u smislu hipoksije svakako vode do patoloških zbivanja u sistemu surfaktanta. U ovaj sistem su svakako uključeni i brojni drugi humoralni mehanizmi, poput insulinu sličnog faktora rasta (Insuline like growth factor - ILGF) i vazoaktivnog endotelnog faktora rasta. Sumarno, svi intrauterino kompromitovani fetusi su hipoksemični, hiperkortizolemični i hipoglikemični i međusobni uticaj ovih faktora nezavisno i udruženo utiče na formiranje sistema surfaktanta.⁽¹⁸⁰⁾

Isto istraživanje, ukazalo je i na činjenicu da kratkotrajne intermitentne hipoksije, mogu čak i pozitivno delovati na produkciju surfaktana i ekspresiju mRNA njegovih proteina, dok dugotrajne ponavljane hipoksije dovode od opadanja ovih proteina za čak 85%.⁽¹⁸⁰⁾

Naša pretpostavka je da SDB u organizmu više potencira ovakav hiposkemični milje.

Ozbiljnost, frekvenca i trajanje hipoksije varira od umerenih do izraženih, od akutnih do hroničnih i konstantnih do intermitentnih. Stalno stanje hipoksemije dovodi do celularnih i molekularnih mehanizama koje inhibiraju, a ne stimulišu proizvodnju surfaktanta koja se viđa u intermitentnim hipoksemičnim modelima. Drugačiji uzroci hipoksije stoga, potenciraju drugačije fetalne adaptacione mehanizme.⁽¹⁸¹⁾

Pored navedenog, gestacijski period u kome noksa deluje, takođe utiče na efekat koji se ispoljava na sistem surfaktanta,⁽¹⁸²⁾ uz posebnu osetljivost druge polovine trudnoće, kada je uticaj SDB najveći. Uloga glukokortikoida, kao endogenog regulatora produkcije surfaktanta i uticaja hipoksije, svakako nije konstantan i uniforman proces. Verovatno i drugi hormonski faktori, faktori transkripcije i faktori rasta, imaju ulogu u molekularnoj ekspresiji uticaja hipoksije na sistem surfaktanta.

6.10. Rezultati drugih studija o uticaju respiratornih poremećaja tokom spavanja na ishod trudnoće

Iako su tokom analize pojedinačnih parametara perinatalnog ishoda, oni mahom komparirani sa rezultatima drugih studija, smisleno je u daljem tekstu, s obzirom na opseg problema, sumarno još jednom navesti zapažanja, stavove i rezultate i drugih autora, koji su se bavili ovim problemom, a čije su studije, mahom potvrdile naše rezultate. Takođe, želja nam je i da se istaknu metodološke razlike i snaga kliničkih zaključaka, koji se mogu izvesti iz našeg rada u odnosu na zaključke citiranih autora.

Brojne studije do sada su potvrdile negativan uticaj OSAHS i SDB, na tok i ishod trudnoće, kako po majku, tako i po novorođenče, iskazano značajno češćim komplikacijama u trudnoći od strane majke, kao i lošijim parametrima perinatalnog ishoda. U tom svetlu, mogli bismo reći da je OSAHS u trudnoći, poznat i dokazan pratilac, koji doprinosi lošijem ishodu trudnoće, zbog čega bi ovu tvrdnju, mogli postaviti i kao aksiom. Naša studija potvrdila je ovo saznanje.

Sa druge strane, retke su studije koje su ispitivale direktan uticaj primenjenog tretmana u obstetričkoj populaciji (kako konzervativnog, tako i primenom metoda neinvazivne ventilacije) i efekat primenjenih mera na ishod ovih visoko rizičnih trudnoća.

Neskromno bi bilo reći, da je ovo verovatno najopsežnija interventna studija na ovu temu na koju smo do sada naišli i da su sve studije većeg obima do sada mahom bile observacione u smislu analize uticaja prisustva SDB-a na tok ili ishod trudnoće.

Smatra se, da se respiratorni poremećaji tokom spavanja povećavaju, za približno 20% u toku trudnoće.⁽⁴⁶⁾ Iako je metodološki teško postaviti i dokazati sledeću tvrdnju, većina autora smatra da svi negativni fenomeni SDB-a u trudnoći, ne deluju izolovano, već udruženo sa drugim riziko-faktorima za loš ishod trudnoće u specifičnom začaranom krugu, potencirajući negativne efekte pojedinačnih riziko-faktora, ali da bazični, ili rezidualni rizik od ovih poremećaja ostaje i dalje visok, tako da i do 25 % trudnica sa SDB u prvom trimestru, doživi neki od aspekata lošeg ishoda trudnoće.⁽⁴⁴⁾

Olivarez i saradnici, ispitivali su prediktivni uticaj Berlinskog upitnika na prisustvo OSAHS i fetalni rad srca, na 100 pacijentkinja i dobili da je senzitivnost i specifičnost Berlinskog upitnika u poređenju sa polisomnografijom 35% i 63,8%, čineći Berlinski upitnik, poprilično nepouzdanom na populaciji trudnica.⁽⁸⁸⁾ Ipak, komponenta hrkanja se i u navedenoj studiji pokazala kao najsenzitivniji prediktor. Pored navedenog, kardiotokeografski monitoring fetalnog srčanog rada u periodu od preko 3 sata (poznatiji kao kontinuirani monitoring), nije pokazao nikakvu asocijaciju fetalnog srčanog rada i polisomnografskih parametara, sem nesignifikantnih pojava varijabilnih deceleracija pre 32. gestacijske nedelje.⁽⁸⁸⁾ Navedeni autori, dovode u sumnju pretpostavku fetalne hipoksije tokom majčine epizode apnee i njen uticaj na ishod trudnoće.

Naša studija, svakako je potvrdila lošiji ishod trudnoće kod trudnica sa SDB, fenomenom, koji je zabeležen u brojnim drugim studijama. Pored navedenog, naša studija je potvrdila i blagotvorni efekat NIV na ishod trudnoće, a ovo je podatak koji je retko ispitivan u drugim studijama. Većina navedenih studija su po dizajnu, bile observacione i retrospektivne, i retko koja je bila dizajnirana kao prospektivni klinički eksperiment.

Brojne studije su ispitivale i dokazale udruženost OSAHS, sa niskom telesnom masom novorođenčadi⁽¹⁸³⁾, intrauterinim zastojeu u rastu ploda⁽³⁵⁾, prevremenim porođajem⁽¹⁸⁴⁾, povećanom stopom carskog reza⁽⁸⁰⁾, nižim Apgar skorom na rođenju⁽¹⁸⁵⁾, i pojavom preeklampsije⁽²⁹⁾. Ipak, većina ovih istraživanja bazirana su na prikazima slučaja ili malom uzorku ispitanica.

Verovatno, najveća studija na temu SDB i ishoda trudnoće, sprovedena retrospektivno 2005. godine od strane Chen-a i saradnika na Tajvanu, na 791 trudnici sa OSAHS i 3955 trudnica bez OSAHS, a na osnovu podataka iz nacionalnih registara, koji u ovoj zemlji postoje.⁽¹⁵⁶⁾ Ipak, ni ova studija, nije prospektivno ispitivala uticaj tretmana na eventualno poboljšanje već dokazanog negativnog uticaja OSAHS na ishod trudnoće.

Ovom studijom se došlo do zaključka, da nakon standardizacije pacijentkinja po brojnim karakteristikama, žene sa OSAHS imaju 1.76 puta veću učestalost za malu telesnu masu, 2.31 puta veću učestalost za prevremeni porođaj, 1.34 puta veću

učestalost za pojavu SGA, 1.74 puta veću učestalost za operativno završavanje trudnoće, 1.60 puta veću učestalost za preeklampsiju, 1.63 puta veću učestalost za pojavu gestacijskog dijabetesa i 3.18 puta veću učestalost za pojavu gestacijske hipertenzije.⁽¹⁵⁶⁾

Kapsimalis i Kruger, takođe su pronašli povećanu učestalost prevremenog porođaja i preeklampsije kod pacijentkinja sa OSAHS⁽¹⁸⁴⁾, dok je studija Luisa i saradnika, dobila skoro 3 puta veću učestalost prevremenog porođaja kod pacijentkinja sa OSAHS.⁽¹⁶⁵⁾

Brojne studije su potvrdile smanjene vrednosti Apgar skora na rođenju, kod pacijentkinja sa OSAHS.⁽⁶⁸⁾ Chen i saradnici su dobili da je šansa da dete ima vrednost Apgar skora ispod 7 u petom minutu, čak deset puta veća u prisustvu OSAHS, ali je učestalost ove pojave bila manja za dostizanje statističke značajnosti.⁽¹⁵⁶⁾ Prospektivna studija uticaja noćne hipoksije na telesni sastav novorođenčeta, nije ustanovila uticaj OSAHS na povećanu količinu masnog tkiva kod novorođenčadi.⁽¹⁸⁶⁾

Luis i saradnici, su takođe u svojoj retrospektivnoj studiji sprovedenoj od 2000-2008 na 57 trudnoća komplikovanih OSAHS i na 114 kontrolnih negojaznih i gojaznih trudnica bez OSAHS, potvrdili negativan uticaj OSAHS na perinatalne ishode u smislu učestalosti preeklampsije, stope prevremenog porođaja i drugih medicinskih komplikacija.⁽⁸⁰⁾ Preeklampsija se javila kod 19,3% ispitanica sa OSAHS, naspram 12,05% gojaznih i 7% negojaznih kontrolnih trudnica bez OSAHS. Prosečna gestacijska starost iznosila je 36,5, naspram 38,7 i 38,4 gestacijske nedelje istim redom, a prosečna telesna masa 3013 g. naspram 3288 g. i 2975 g.⁽¹⁶⁵⁾ Rizik za prevremeni porođaj iznosio je 29,8% za OSAHS i 9,6% i 12,3% za kontrolne gojazne i negojazne trudnice uz drastičnu razliku u udelu ekstremno prevremenih porođaja pre 32. gestacijske nedelje (12,3%, naspram 0,9% i 3,5% istim redom). Većina prevremenih porođaja, bila je iz grupe medicinski indikovanih.⁽¹⁶⁵⁾

Što se tiče komparabilnosti dijagnostičkih metoda medicine sna i svakodnevnih perinatoloških dijagnostičkih testova, određeni prikazi slučaja, ukazali su na promene u rezultatima non stres testa (NST) u toku perioda apnee u toku polisomnografskog ispitivanja uz dokazane deceleracije koje prate majčine epizode apnee.⁽⁵³⁾

Sahin i saradnici, ispitivali su NST kod 35 trudnica u toku polisomnografskog ispitivanja. Polisomnografski parametri su u navedenoj studiji bili komparabilni sa rezultatima naše studije uz prosečne vrednosti AHI kod pacijentkinja sa OSAHS od 13,5, prosečnu najdublju desaturaciju od 82,5% i prosečan broj desaturacionih epizoda u toku noći od 45. Prosečan skor Epfortove skale pospanosti iznosio je 7.5, kod pacijentkinja sa OSAHS.⁽⁹²⁾ Novorođenčad pacijentkinja sa OSAHS, imale su niže vrednosti AS u 1. i 5. minutu (7,5 naspram, 8,9 i 9,0, naspram 10,0), nižu telesnu masu i prijem na odeljenje intenzivne nege. Ipak, navedena studija je ispitala samo 4 žene sa OSAHS. 75% ovih žena, imalo je verifikovane deceleracije na kartiotokografskom zapisu tokom epizoda, spram svega 3,2% žena u grupi bez OSAHS.⁽⁹²⁾

Studija Sum Ko i saradnici, ispitivala je uticaj simptoma OSAHS (bez polisomnografske potvrde), na 276 koreanskih trudnica i sem povećane stope carskog reza koja se izgubila nakon stratifikacije uzorka na osnovu prisustva gojaznosti, drugi parametri perinatalnog ishoda nisu pokazali značajnu razliku.⁽¹⁵⁵⁾ Ovo istraživanje je po našem mišljenju, potvrdilo da sam skrining trudnica, na osnovu anamnestičkih podataka i rezultata specifičnih upitnika, a bez naknadnog polisomnografskog ispitivanja nije dovoljno za adekvatan tretman. Takođe, još jednom je validnost navedenih upitnika u opstetričkoj populaciji dovedena u pitanje. U prilog ovoj tvrdnji, govori i rezultat naše studije, gde je gotovo 20% ispitanica, uprkos pozitivnom riziku u inicijalnom ispitivanju, imalo negativne rezultate polisomnografije i bolji tok i ishod trudnoće.

Jedna od retkih prospektivnih studija, koja je ispitivala ranu primenu CPAP tretmana, sprovedena je u Brazilu, ali na svega 12 ispitanica sa rizikom od razvoja preeklampsije. Inicijalne vrednosti AHI indeksa bile su prosečno 8,5. Vrednosti pozitivnog pritiska kretale su se od 4-6 cm H₂O, uz maksimalne vrednosti od 8-9 cm H₂O. Uz primenjenu CPAP i medikamentoznu terapiju, sve ispitanice održavale su arterijsku tenziju ispod 140/90 mm Hg uz prosečne vrednosti od 122/83 mm Hg.⁽¹⁰⁷⁾ Ipak, negativni ishodi u smislu prevremenog porođaja, spontanog pobačaja i razvoja preeklampsije su zabeleženi kod žena sa prethodnom preeklampsijom i gojaznošću, dok su žene sa izolovanom hipertenzijom, uspešno privede trudnoću kraju bez razvoja preeklampsije.

U navedenoj studiji je zaključeno, da posebno u slučajevima gojaznosti i prethodne preeklampsije rani CPAP tretman, nije dovoljan za prevenciju preeklampsije i uredan tok i ishod trudnoće, ali je u odsustvu navedenih faktora sam tretman, veoma je delotvoran. Ipak, studija nije zaključila da ni u težim slučajevima CPAP tretman ne pomaže, već samo da nije dovoljan za povoljan ishod trudnoće i da bi terapijski modaliteti, poput bilevelnog pozitivnog pritiska možda bili adekvatniji. Bitna paralela navedene studije, sa našom je studijom, što nije izvedena na opštoj opstetričkoj populaciji već na grupi visokorizičnih trudnica za razvoj hipertenzivnog sindroma.

U drugoj brazilskoj studiji, sprovedenoj od strane iste grupe autora, 16 trudnica sa hipertenzijom i hroničnim hrkanjem su primile CPAP tretman (7 pacijentkinja), ili samo nastavile medikamentoznu terapiju (9 pacijentkinja).⁽¹⁰⁶⁾ Rana primena CPAP terapije tokom prvih 8 nedelja trudnoće, pokazala se kao izuzetno delotvorna uz smanjenje vrednosti krvnog pritiska, sprečavanje razvoja preeklampsije i smanjenje ukupne doze antihipertenzivnih lekova u poređenju sa kontrolnom grupom, kao i bolje perinatalne ishode iskazane kroz više vrednosti Apgar skora u prvom minutu, i kraćem boravku novorođenčadi u bolnici. Razlika ove i naše studije je u tome, što navedene ispitanice nisu imale polisomnografsku dokazanu OSAHS, kako su sve imale vrednost AHI indeksa ispod 5.

Prosečne vrednosti upotrebljene metildope su iznosile 750 mg/dan u CPAP grupi, naspram 2000 mg/dan u kontrolnoj grupi, uz niže prosečne vrednosti krvnog pritiska i odsustva razvoja preeklampsije u CPAP grupi.⁽¹⁰⁶⁾ I ova studija, potvrdila je upotrebljivost i korist CPAP tretmana u trudnoći kao bezbednog, neivnazivnog i preventivnog terapijskog modaliteta.

Ista grupa autora (Guilleminault i saradnici), ispitala je i tolerabilnost, primenu i benefit CPAP tretmana na 12 pacijentkinja sa polisomnografski dokazanim SDB⁽¹⁷²⁾ i došli su do zaključka da su se sve trudnice porodile u terminu sa zdravom novorođenčadi bez perinatalnih komplikacija i vrednostima Apgar skora od preko 8 kod svih ispitanica.

Noćna upotreba aparata kretala se od inicijalno 4 sata do prosečnih 6.5 sati sa 6 meseci trudnoće i poboljšani su svi objektivni respiratorni i subjektivni parametri kod ispitanica u toku primene tretmana, koji se još jednom potvrdio kao bezbedan i

efikasan u trudnoći.⁽¹⁷²⁾ Kao i u drugim studijama i u navedenoj je postojala potreba za rekaliciranjem sa 6 meseci trudnoće. Inicijalna vrednost ESS iznosila je 11.1, uz vrednosti prosečne AHI indeksa od 21 i najdublje desaturacije od 84,4%, svrstavajući pacijentkinje u grupu izraženijeg SDB u odnosu na naše rezultate, dok su kontrolne vrednosti pokazivale značajna poboljšanja uz poboljšanje i kvalitet sna, iskazane kroz brojne vizuelno analogne skale i upitnike o dnevnoj pospanosti, koji su bili u skladu sa postavljenim standardima na normalnim trudnoćama (36-1). Ovo je uspeh sam po sebi, jer potvrđuje upotrebljivost standardnog tretmana u lečenju SDB, na populaciji trudnica. Komplikacija pacijenta je bila odlična, kao i u našoj studiji, a nazalni jastučići i humidifikacija, bile su jedine intervencije u primeni CPAP tretmana. I ovde je rekaliciracija sa 6 meseci pokazala potrebu za povećanjem zadatog pritiska, naročito kod pacijentkinja koje su se više ugovile u trudnoći. Ovo je praktično jedina studija koja je kao i naša sistematski pratila tok trudnoće kod trudnica sa SDB uz CPAP intervenciju i potvrdila dobar perinatalni ishod, iako nije imala kontrolnu grupu, a i primarno su analizirana poboljšanja parametara respiratornih poremećaja tokom spavanja.

6.11. Prednosti i nedostaci studije

Jedna od najvećih prednosti naše studije je činjenica da je sprovedena na značajnom broju ispitanica, i da se ovakav tip kompleksnih studija, koje uključuju i polisomnografsko ispitivanje retko sprovodi na više od par desetina pacijentkinja. Takođe, studija je u inicijalnom pristupu obuhvatila znatno veći broj neselektovane populacije trudnica, te se rezultati mogu indirektno preneti i na opštu obsteričku populaciju iako je u drugoj fazi cilj bio identifikacija samo trudnica sa trudnoćama rizičnim u pravcu prisustva hipertenzivnog sindroma ili SDB-a.

Iako je to korak, koji je trebalo da prethodi sprovedenoj studiji, smatramo da bi veoma korisno bilo sprovesti i studiju koja će dodatno standardizovati merne instrumente (Epfortovu skalu pospanosti, polisomnografsko ispitivanje), na opštoj populaciji trudnica našeg podneblja (ne samo visokorizičnim) i postaviti standarde i referentne koordinate za analizu ovog problema. To bi bio i jedan od nedostaka

aktuelne studije, što je takoreći ad hoc, *uskočila* u analizu ozbiljnih parametara perinatalnog ishoda i uticaja prisustva SDB i njihovog tretmana na iste, bez inicijalnog detaljnijeg analiziranja respiratorne funkcije tokom spavanja u toku trudnoće.

Respiratorni poremećaji tokom spavanja kako u toku, tako i nakon porođaja, morali bi, posebno biti istraženi. Na žalost, studija se nije koncentrisala na period puerperijuma u dovoljnoj meri i to bi svakako bio jedan od sledećih izazova, kao i detaljnija analiza udruženosti ovih poremećaja sa poremećajima iz oblasti mentalnog zdravlja dece iz ovih trudnoća i njihove uzajamne povezanosti.

Nedostatak studije je svakako i mala veličina uzorka za analizu određenih ređih, ali devastirajućih perinatalnih entiteta, poput intrauterine smrti ploda, kao i odsustvo analize detaljnijeg uticaja brojnih komorbiditeta, koji se javljaju kod trudnica sa SDB, a koji negativno utiču na tok i ishod trudnoće.

Izneti rezultati ukazuju na benefit polisomnografskog ispitivanja i primene NIV kod rizične grupe trudnica, pošto je dokazano da su određeni perinatalni ishodi bolji u tretiranoj grupi trudnica, i da je stopa operativnog završavanja trudnoće manja, poboljšavajući time ishod ovih trudnoća i smanjujući ukupne troškove lečenja. I drugi posmatrani parametri, pokazivali su bolje rezultate u tretiranoj grupi trudnica, ali je priroda ovih parametara i veličina uzorka bila insuficijentna, da bi dala statistički značajne rezultate.

Naši dalji koraci i očekivanja, mimo realizovane studije, su da ćemo nastaviti rutinski, na ovaj način, praćenje i lečenjerizičnih trudnica, koje imaju respiratorne poremećaje tokom spavanja, jer smo uvideli sve benefite koje ovakav tretman pruža, a što se i poklapa sa podacima iz literature. Takođe, podaci iz ovog istraživanja će najverovatnije u daljem profesionalnom radu, biti iskorišćeni da se modifikuju postojeći i eventualno kreiraju novi protokoli za vođenje rizičnih trudnoća i trudnoća uopšte.

7. ZAKLJUČCI

Početna premisa studije o analizi respiratornih poremećaja tokom spavanja, kod žena sa visokorizičnim trudnoćama, donekle je evoluirala do nivoa kada možemo zaključiti da respiratorni poremećaji tokom spavanja u trudnoći predstavljaju per se stanje viskorizične trudnoće.

1. Respiratorni poremećaji tokom spavanja (SDB) su većinom tranzitornog karaktera tokom trudnoće, bez razlike između rizičnih trudnoća i onih uobičajenog toka;
2. SDB tokom rizičnih trudnoća, uopšteno gledano, negativno utiču na tok i ishod istih;
3. Primenom neinvazivne ventilacije (NIV), postiže se signifikatno smanjenje dnevne pospanosti (mereno sa ESS) i poboljšanje oksigenacije, te redukcija kardiovaskularnih i metaboličkih komplikacija bez statistički značajne razlike sa i bez NIV-a;
4. Trudnice lečene sa NIV (grupa 1) imaju duže trajanje gestacije u odnosu na nelečene (grupa 2) bez statistički značajne razlike;
5. Rezultati Apgar-skora takođe su viših vrednosti kod grupe 1 u odnosu na grupu 2 (bez NIV-a) bez statistički značajne razlike;
6. Nije zabeležena statistički značajna razlika telesne mase novorođenčadi između grupe 1 i grupe 2, kao ni kod obe grupe u odnosu na kontrolnu (grupu 3);
7. Pojava hipertenzivnog sindroma u grupama 1 i 2 je bez signifikantne razlike iako je manje trudnica imalo ovaj sindrom u grupi 1;
8. Prisustvo SDB nije uticalo na način završetka porođaja u svim ispitivanim grupama, ali su rizične trudnoće češće završavane operativnim putem.

PRILOG I

Informacija za ispitanicu (PACIJENTKINJU)

Poštovana,

Na klinici za Ginekologiju i akušerstvo u saradnji sa Institutom za Plućne bolesti Vojvodine sprovodi se istraživanje kojim se ispituje uticaj respiratornih poremećaja tokom spavanja kod žena sa rizičnim trudnoćama, i njihovog tretmana na tok i ishod trudnoće.

Literaturni podaci ukazuju da se 97% trudnica u trećem trimestru žali na poremećaje u spavanju koji su posledica više faktora, kako mehaničkih tako i hormonskih. U toku trudnoće kvalitet spavanja je značajno izmenjen, te se često dešava da se spavanje ne vrati u normalne okvire ni nekoliko godina posle porođaja. Značaj kvalitetnog spavanja i negativan uticaj smetnji u spavanju tokom trudnoće, podcenjeni su i kod lekara i kod pacijenata. Rastuća vest o važnosti spavanja u trudnoći i nastalih poremećaja kod majke i ploda, dovela je do formiranja jasnog kliničkog entiteta u internacionalnoj klasifikaciji poremećaja spavanja pod nazivom "Poremećaji spavanja udruženi sa trudnoćom". Naime postoji osnovana sumnja da poremećaji spavanja u toku trudnoće, pre svega iz spektra "Sleep apneae" mogu, smanjivanjem dostupnosti kiseonika majci i plodu, ugroziti tok trudnoće i dovesti do brojnih problema kako po majku tako i po plod.

Cilj istraživanja je da se kod trudnica kod kojih se na osnovu ankete proceni da mogu imati poremećaje disanja u snu, kao i kod onih kod kojih iz bilo kog drugog razloga postoji trudnoća koja se definiše kao visokorizična, polisomnografski ispita disanje u snu i ponudi odgovarajući tretman, te prati uticaj istog na ishod trudnoće.

Ukoliko pristanete da učestvujete u istraživanju, nakon razgovara sa istraživačem, i uzimanje posebno dizajnirane ankete biće vam ponuđeno polisomnografsko ispitivanje koje će podrazumevati da jednu noć prespavate na klinici gde će se u toku noći i vašeg sna određenim neinvazivnim metodama (merenje pulsa, protoka vazduha kroz nos, obima respiracija), bez ikakve traume po vaš organizam ispitati da li kod Vas postoji navedeni poremećaj.

Ukoliko se to pokaže kao tačno imaćete opciju da prihvatite u daljem toku trudnoće dosadašnji način lečenja, konzervativnim metodama, upotrebom lekova koji su bezbedni u trudnoći i higijensko dijetetskim rezimom ishrane ili da budete uključeni u tretman Neinvazivnom ventilacijom i biti ispitivana grupa u užem smislu. Sama neinvazivna ventilacija sprovodi se aparatom koji neinvazivno pod povećanim pritiskom ubacuje vazduh u vaše disajne puteve u toku noći – preko maske za nos, sprečavajući prestanke disanja. Osim blage nelagodnosti i diskomforta koje ovakav vid terapije u fazi privikivanja nosi druge nelagodnosti, i opasnosti od tretmana nema. Dalji tok trudnoće, i njenog praćenja odviće se po ustanjenom kliničkom programu i neće se bitnije razlikovati od standardnog vođenja trudnoće, osim što će se i posle porođaja predložiti ponavljanje polisomnografskog ispitivanja. Finalno će se u poslednjoj fazi istraživanja analizirati različiti aspekti toka i ishoda trudnoće, od pojave komplikacija i standardnih mera stanja deteta po rođenju, i svi podaci biće uzeti i obrađivani na osnovu već korišćenih i uzetih informacija iz vaše medicinske dokumentacije, uz apsolutno poštovanje principa privatnosti i anonimnosti.

Vaše učešće je isključivo dobrovoljno, i od istraživanja ne možete očekivati nikakvu drugu korist sem eventualne veće šanse za uspešan tok trudnoće. Ako se odlučite da učestvujete u ovom istraživanju podaci koje ćemo dobiti biće poverljivi i Vaš identitet će biti maksimalno zaštićen. Ako se odlučite da ne učestvujete u ovom istraživanju, dalji postupak vašeg lečenja, vođenja trudnoće i porođaja se neće razlikovati od standardnog tretmana koji Vam svakako pripada, i ni na koji način neće negativno uticati na Vaše dalje lečenje i kliničkog osoblja prema vama. U svakom momentu možete da odustanete od učešća u istraživanju.

Za sve dodatne informacije možete se obratiti rukovodiocu istraživanja.

S poštovanjem,

Rukovodilac istraživanja, asist. mr sc. med. dr Dragan Stajić

Dana _____

Ispitanica _____

Potpis ispitanice _____

Informisana saglasnost trudnice (ispitanice)

Od strane ordinirajućeg lekara upoznata sam sa planiranim istraživanjem „Analiza respiratornih poremećaja tokom spavanja kod žena sa rizičnim trudnoćama“ koje se sprovodi na Klinici za ginekologiju i akušerstvo KCV i Institutu za plućne bolesti Vojvodine.

Pročitala sam informaciju za pacijentkinju koja mi je data u pisanoj formi, prilikom razgovara sa ordinirajućim lekarom. Obaveštenje sam razumela i jasno mi je koji me postupci očekuju, ukoliko pristanem da učestvujem u ispitivanju, kako će se oni sprovoditi i kako i na koji način će dobijeni rezultati biti korišćeni.

Upoznata sam da se u navedeno istraživanje mogu uključiti dobrovoljno i dati pristanak za sprovođenje istog i upotrebu podataka koji se istraživanjem i uvidom u moj zdravstveni karton mogu dobiti. Svesna sam da moje odbijanje da učestvujem u istraživanju neće uticati na moj dalji tretman i da bilo kada mogu da odustanem od istraživanja.

Informisana sam da je tajnost ovih podataka zagarantovana i da će se koristiti samo u svrhu istraživanja.

Za učestvovanje u ovom istraživanju ne tražim nikakvu materijalnu nadoknadu niti korist.

Slažem se da učestvujem u istraživanju, pod gore navedenim uslovima što i potvrđujem svojim potpisom informisane saglasnosti pacijentkinje.

Dana _____

Ispitanica

Potpis ispitanice

PRILOG II

OPŠTI ANKETNI UPITNIK

Ime i prezime pacijentkinje _____

Godište _____

Adresa _____

Kontakt telefon _____

1. Trudnoća po redu - uključiti i broj namernih i spontanih pobačaja (zaokružiti slovo ispred ponuđenog odgovora):

a) prva

c) treća

b) druga

d) četvrta i više

2. Porođaj po redu (zaokružiti slovo ispred ponuđenog odgovora)

a) prvi

c) treći

b) drugi

d) četvrti i više

3. Telesna masa

4. Telesna visina

5. Datum poslednje menstruacije

6. Navesti postojanje eventulanih težih bolesti i operacija do aktuelne trudnoće

7. Navesti postojanje težih bolesti vezanih za porodicu (majka, otac, sestra, brat)

8. Način završavanja prethodne trudnoće (zaokružiti slovo ispred ponuđenog odgovora)

- a) vaginalnim putem b) vaginalnim putem uz primenu vakum ekstraktora
- c) carskim rezom

9. Način nastanka ove trudnoće (zaokružiti slovo ispred ponuđenog odgovora)

- a) prirodnim putem b) vantelesnom oplodnjom

10. Da li se u ovoj trudnoći javilo nešto od sledećih pojava (zaokružiti tačne odgovore):

- a) povišen krvni pritisak
- b) otoci na nogama, rukama ili licu
- c) problemi sa mokrenjem (peckanje, bolovi ili učestalo mokrenje)
- d) krvarenje u trudnoći
- e) bolovi u trudnoći
- f) glavobolja
- g) česta promena raspoloženja
- h) hrkanje
- i) malaksalost
- j) dekceniranost
- k) češće dnevno umaranje
- l) pospanost
- m) nesanica

PRILOG III

EPFORTOVA SKALA POSPANOSTI (selekcija pacijenata za monitoring tokom spavanja)

Epfortova skala pospanosti se koristi u proceni nivoa dnevne budnosti. Skor od 10 ili više podrazumeva **značajnu pospanost** koja je indikacija za studiju ispitivanja spavanja (8 i 9 bodova je tzv. siva zona). Preko 15 bodova je **izrazita pospanost** i gotovo izvesno prisustvo prestanka disanja u snu! Ako imate preko 9 bodova u testu, obavezno se zapitajte da li imate pravilnu higijenu spavanja (koja podrazumeva adekvatne uslove i ambijent, te koliko se često budite noću) i da li ste sposobni preko dana za obavljanje uobičajenih delatnosti.

Jako gojazni pacijenti (sa BMI >28kg/m²), koji hrču, koji su neispavani, a narocito oni koji pri tome imaju povišen krvni pritisak i poremećaje srčanog ritma, depresiju, jutarnje glavobolje, bračne probleme, poremećaje koncentracije i memorije, moždani udar, kao i pogoršanje diabetesa i povišene lipide u krvi, obavezno se uključuju u studiju ispitivanja spavanja.

Koristite sledeću skalu da najpodesnije ocenite Vaše ponašanje u izvesnim dnevnim situacijama. Ponovite testiranje ako niste sigurni u preciznost odgovora!

0= nikad ne zadremam niti zaspim
1= mala mogućnost da zadremam ili zaspim
2= umerena mogućnost da zadremam ili zaspim
3= velikamogućnost da zadremam ili zaspim

Situacija	Mogućnost da se zadrema ili zaspim
sedenje i čitanje	_____
gledanje TV	_____
pasivno sedenje na javnom mestu (predavnja ili sastanci)	_____
prevoženje (putnik) u vozilu duže od sat vremena	_____
opušteni se poslepodne na krevet	_____
opušteno sedeti i pričati sa nekim	_____
sedeti mirno nakon ručka (bez alkohola)	_____
čekati u saobraćaju više minuta kao vozač	_____
Totalni skor (zbir)	_____

8. LITERATURA

1. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rousee DJ, Spong CY, editors. Williams obstetrics. 23rd ed. New York: McGraw-Hill; 2010.
2. Ferraretti AP, Goossens V, de Mouzon J, Bhattacharya S, Castilla JA, Korsak V, Kupka M, Nygren KG, Nyboe Andersen A European IVF-monitoring (EIM); Consortium for European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2008: results generated from European registers by ESHRE. Hum Reprod. 2012 Sep;27(9):2571-84.
3. Okun ML, Roberts JM, Marsland AL, Hall M. How Disturbed Sleep May Be a Risk Factor for Adverse Pregnancy Outcomes A Hypothesis. Obstet Gynecol Surv. 2009 April; 64(4): 273–80.;
4. Hollander MH, Paarlberg KM, Huisjes AJ. Gestational diabetes: a review of the current literature and guidelines. Obstet Gynecol Surv 2007; 62:125–36.
5. Randerath WJ, Sanner BM, Somers VK (eds): Sleep Apnea. Prog Respir Res Basel. Karger, 2006;35:224-237.
6. Plaat F, Arrandale L. Hypoxia in pregnancy. Fetal and Maternal Medicine Review 2012; 23:271–96.;
7. Milašinović Lj i saradnici. Klinička fiziologija trudnoće. Beograd: IP SKK Kosmos; 2005.
8. Hegewald MJ, Crapo RO. Respiratory physiology in pregnancy. Clin Chest Med 2011; 32:1–13.
9. Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD, Waraksa B, Freiburger D, Liu PL. A Clinical sign to predict difficult intubation; A prospective study. Can Anaesth Soc J 1985; 32:429–34.
10. Pilkington S, Carli F, Dakin MJ et al. Increase in mallampati score during pregnancy. Br J Anaesth 1995; 74:638- 42.
11. Stubner UP, Gruber D, Berger UE et al. The influence of female sex hormones on nasal reactivity in seasonal allergic rhinitis. Allergy 1999; 54:865-71.
12. Camann WR, Ostheimer GW. Physiological adaptations during pregnancy. Int Anesthesiol Clin 1990; 28:2–10.
13. Ursavas A, Karadag M. Sleep breathing disorders in pregnancy. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2009; 57(2):237-43.
14. Colvin GB, Whitmoyer DI, Sawyer GH. Circadian sleep wakefulness patterns in rats after ovariectomy and treatment with estrogen. Exp Neurol 1969; 25:616-25.
15. Friess E, Tagaya H, Trachsel L et al. Progesterone induced changes in sleep in male subjects. Am J Physiol 1997; 272:885-91.
16. Cousins L, Rigg L, Hollingsworth D et al. Qualitative and quantitative assesment of the circadian rhythm of cortisol in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1983; 145:411-6.

17. Seron-Ferre M, Ducsay GA, Valenzuela GJ. Circadian rhythm during pregnancy. *Endocr Rev* 1993; 14: 594-609.;
18. Kimura M, Zhang ZQ, Inoue S. Pregnancy associated sleep changes in rat. *Am J Physiol* 1996; 271:1063-9.
19. Santiago JR, Nolledo MS, Kinzler W, Santiago TV. Sleep and sleep disorders in pregnancy. *Ann Intern Med* 2001; 134:396-408.
20. Suzuki S, Dennerstein L, Greenwood KM et al. Sleeping patterns during pregnancy in Japanese women. *J Psychosom Obstet Gynecol* 1994; 15:19-26.;
21. Brunner DP, Munch M, Biedermann K et al. Changes in sleep and sleep electroencephalogram during pregnancy. *Sleep* 1994; 17:576-82.;
22. Lee KA, Zaffke ME, McEnany G. Parity and sleep patterns during after pregnancy. *Obstet Gynecol* 2000; 95:14-8.
23. Prodromakis E, Trakada G, Tsapanos V, Spiropoulos K. Arterial oxygen tension during sleep in the third trimester of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83:159-64.
24. Widdicombe J, Davies A. Blood gas transport. Widdicombe J, Davies A, (eds). *Respiratory Physiology* 2nd edhion. Edward Arnold, London 1983; 68–70.
25. Iber C, Chesson A, Quan SF. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications*, 1st edition. Westchester (IL): American Academy of Sleep Medicine; 2007.
26. Duchna HW. [Sleep-related breathing disorders--a second edition of the International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2) of the American Academy of Sleep Medicine (AASM)]. *Pneumologie*. 2006;60(9):568-75.
27. Grigg-Damberger MM. The AASM Scoring Manual four years later. *J Clin SleepMed*. 2012 Jun 15;8(3):323-32.
28. Facco FL. Sleep – Disordered Breathing and Pregnancy. *Semin Perinatol*. 2011; 35:335-9.
29. Venkata C, Venkateshiab SB. Sleep-Disordered Breathing During Pregnancy. *JABFM* 2009; 22(2):158-68.
30. Donga E, van Dijk M, van Dijk JG, Biermasz NR, Lammers GJ, van Kralingen KW, Corssmit EP, Romijn JA. A single night of partial sleep deprivation induces insulin resistance in multiple metabolic pathways in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95:2963-8.
31. Pien GW, Schwab RJ: Sleep disorders during pregnancy. *Sleep* 2004;27:1405-17.
32. Facco FL, Kramer J, Ho KH et al: Sleep disturbances in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009;115:77-83
33. Sahota PK, Jain SS, Dhand R: Sleep disorders in pregnancy. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:477-83,
34. Santiago JR, Nolledo MS, Kinzler W et al. Sleep and sleep disorders in pregnancy. *Ann Intern Med* 2001;134:396-408.

35. Loubé MD, Poceta S, Morales MC et al. Self reported snoring in pregnancy: Association with fetal outcome. *Chest* 1996; 109: 885-9.
36. Maasilta P, Bachour A, Teramo K et al. Sleep-related disordered breathing during pregnancy in obese women. *Chest* 2001; 120:1448-54.
37. Peppard PE, Szklo-Coxe M, Hla KM et al. Longitudinal association of sleep-related breathing disorder and depression. *Arch Intern Med* 2006;166:1709-15.
38. Bourne T, Ogilvy AJ, Vickers R, Williamson K. Nocturnal hypoxaemia in late pregnancy. *Br J Anaesth* 1995; 75:678–82.
39. Young T, Finn L, Palta M. Chronic nasal congestion at night is a risk factor for snoring in a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2001;161:1514–9.
40. Young T, Finn L, Kim H. Nasal obstruction as a risk factor for sleep-disordered breathing. The University of Wisconsin Sleep and Respiratory Research Group. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99:757–62.
41. Contreras G, Gutierrez M, Beroiza T et al. Ventilatory drive and respiratory muscle function in pregnancy. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:837– 41.
42. Hertz G, Fast A, Feinsilver SH, Albertario CL, Schulman H, Fein AM. Sleep in normal late pregnancy. *Sleep* 1992; 15:246 –51.
43. Kapsimalis F, Kryger M. Obstructive sleep apnea in pregnancy. *Sleep Med Clin* 2007; 2:603–13.
44. Okun ML, Roberts JM, Marsland AL, Hall M. How disturbed sleep may be a risk factor for adverse pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol Surv* 2009;64:273-80.
45. Prodromakis E, Trakada G, Tsapanos V, Spiropoulos K. Arterial oxygen tension during sleep in the third trimester of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83:159-64.
46. Pien GW, Fife D, Pack AI et al. Changes in symptoms of sleep-disordered breathing during pregnancy. *Sleep* 2005;28:1299-1305.
47. Bernardi F, Guolo F, Bortolin T et al: Oxidative stress and inflammatory markers in normal pregnancy and preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Res* 2008;34:948-51.
48. Hubel CA: Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999 I 222:222-235.
49. Challis JR, Lockwood CJ, Myatt L et al: Inflammation and pregnancy. *Reprod Sci* 2009;16:206-215.
50. Joel-Cohen SJ, Schoenfeld A. Fetal response to periodic sleep apnea: a new syndrome in obstetrics. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1978; 8:77– 81.
51. Charbonneau M, Falcone T, Cosio MG, Levy RD. Obstructive sleep apnea during pregnancy. Therapy and implications for fetal health. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:461–3.

52. Lefcourt LA, Rodis JF. Obstructive sleep apnea in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1996; 51:503– 6.
53. Roush SF, Bell L. Obstructive sleep apnea in pregnancy. *J Am Board Fam Pract* 2004; 17:292– 4.
54. Brain KA, Thornton JG, Sarkar A, Johnson AO. Obstructive sleep apnea and fetal death: successful treatment with continuous positive airway pressure. *BJOG* 2001; 108:543– 4.
55. Lewis DF, Chesson AL, Edwards MS, Weeks JW, Adair CD. Obstructive sleep apnea during pregnancy resulting in pulmonary hypertension. *South Med J* 1998; 91:761–2.
56. Sherer DM, Caverly CB, Abramowicz JS. Severe obstructive sleep apnoea and associated snoring documented during external tocography. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165(1):1300 –1.
57. Conti M, Izzo V, Muggiasca ML, Tiengo M. Sleep apnoea syndrome in pregnancy: a case report. *Eur J Anaesthesiol* 1988; 5:151– 4.
58. Kowall J, Clark G, Nino-Murcia G, Powell N. Precipitation of obstructive sleep apnoea during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1989; 74(2):453–5.
59. Franklin KA, Holmgren PA, Jonsson F, Poromaa N, Stenlund H, Svanborg E. Snoring, pregnancy-induced hypertension, and growth retardation of the fetus. *Chest* 2000; 117:137– 41.
60. İzci B, Martin SE, Dundas KC et al. Sleep complaints: Snoring and daytime sleepiness in pregnant and preeclamptic women. *Sleep Med* 2005; 6: 163-9.
61. Facco FL, Liu CS, Cabello AA, Kick A, Grobman WA, Zee PC. Sleep-disordered breathing: a risk factor for adverse pregnancy outcomes? *Am J Perinatol*. 2012;29(4):277-82.
62. Chen YH, Kang JH, Lin CC, Wang IT, Keller JJ, Lin HC. Obstructive sleep apnea and the risk of adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(2):136:1-5.
63. Youssef HF, Dombrovskiy VY, Santiago TV, Nollo MS. Sleep apnea is associated with gestational diabetes mellitus and pregnancy-induced hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:996.
64. Facco FL, Liu CS, Cabello AA, Kick A, Grobman WA, Zee PC. Sleep disordered breathin: A risk Factor for Adverse Pregnancy Outcomes. *Am J Perinatol* 2012; 29:277-82.
65. Facco FL, Grobman WA, Kramer J et al. Self-reported short sleep duration and frequent snoring in pregnancy: Impact on glucose metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:141-5.
66. Bourjeily G, Raker CA, Chalhoub M et al: Pregnancy and fetal outcomes of symptoms of sleep-disordered breathing. *Eur Respir J* 2010;36:849-55.
67. Ursavas A, Karadag M, Nalci N et al. Self-reported snoring, maternal obesity and neck circumference as risk factors for pregnancy-induced hypertension and preeclampsia. *Respiration* 2008;76:33-39.

68. Franklin KA, Holmgren PA, Jönsson F et al. Snoring, pregnancy-induced hypertension, and growth retardation of the fetus. *Chest* 2000;117: 137-41.
69. Pérez-Chada D, Videla AJ, O'Flaherty ME et al. Snoring, witnessed sleep apnoeas and pregnancy-induced hypertension. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:788-92.
70. Pien GW, Schwab RJ. Sleep disorders during pregnancy. *Sleep* 2004; 27:1405–17.
71. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1359 –75.
72. Beilin LJ, Deacon J, Michael CA et al. Diurnal rhythms of blood pressure, plasma renin activity, angiotensin II and catecholamines in normotensive and hypertensive pregnancies. *Clin Exp Hypertens* 1983; 2:271–93
73. Hoffstein V, Mateika J. Evening-to-morning blood pressure variations in snoring patients with and without obstructive sleep apnea. *Chest* 1992; 101:379– 84.
74. Izci B, Riha RL, Martin SE et al. The upper airway in pregnancy and pre-eclampsia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:137-40.
75. Serman MB. Relationship of intrauterine fetal activity to maternal sleep stage. *Experimental Neurology* 1967; 19:98-106.
76. Mirmiran M, Swaab DF, Kok JH, Hofman MA, Witting W, Van Gool WA. Circadian rhythms and the suprachiasmatic nucleus in perinatal development, aging and Alzheimer's disease. *Prog Brain Res* 1992; 93:151-62
77. Barcroft J, Barron DH. Movements in midfoetal life in the sheep embryo. *J Physiol* 1937; 91:329-51.
78. Feinsilver SH, Hertz G. Respiration during sleep in pregnancy. *Clin Chest Med* 1992;13:637– 44.
79. Frankin KA, Holmgren PA, Jonsson F, Poroma N, Stenlund H, Svanborg E. Snoring, pregnancy-induced hypertension and growth retardation of the fetus. *Chest* 2000; 17: 137–41.
80. Louis JM, Auckley D, Sokol RJ, Mercer BM. Maternal and neonatal morbidities associated with obstructive sleep apnea complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202(3):261.
81. Bernstein I, Gabbe SG. Intrauterine growth restriction. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL (eds). *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1996: 863-6.
82. Flenady V, Koopmans L, Middleton P, Frøen JF, Smith GC, Gibbons K, Coory M, Gordon A, Ellwood D, McIntyre HD, Fretts R, Ezzati M. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2011; 377:1331-40.
83. Roberts JM. Pre-eclampsia: what we know and what we do not know. *Semin Perinatol* 2000; 24:24–8.

84. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathophysiology of preeclampsia: current concepts (AJOG review). *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1359–75.
85. Chung F, Subramanyam R, Liao P, Sasaki E, Shapiro C, Sun Y. High STOP-Bang score indicates a high probability of obstructive sleep apnoea. *Br J Anaesth.* 2012 May;108(5):768-75.
86. Kopitović I, Trajanović N, Prodić S, Jovancevic Drvenica M, Ilić M, Kuruc V, Kojičić M. The Serbian version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath* 2011; 15:775–80.
87. Johns MW. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest* 1993; 103:30–6.
88. Olivarez SA, Maheshwari B, McCarthy M et al: Prospective trial on obstructive sleep apnea in pregnancy and fetal heart rate monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202:551-7.
89. Baumgartel KL, Terhorst L, Conley YP, Roberts JM. Psychometric evaluation of the Epworth Sleepiness Scale in an obstetric population. *Sleep Medicine* 2013; 14:116-21.
90. Santiago JR, Nolledo MS, Kinzler W, Santiago TV. Sleep and sleep disorders in pregnancy. *Ann Intern Med* 2001; 134:396–408.
91. Guilleminault C, Kreutzer M, Chang JL. Pregnancy, sleep disordered breathing and treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Sleep Med* 2004; 5:43–51
92. Sahin FK, Koken G, Cosar E et al. Obstructive sleep apnea in pregnancy and fetal outcome. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 100:141– 6.
93. Uliel S, Tauman R, Greenfeld M, Sivan Y. Normal polysomnographic respiratory values in children and adolescents. *Chest* 2004; 125(3):872-8.
94. Littner MR. Mild obstructive sleep apnea syndrome: Should Not Be Treated. *J Clin Sleep Med.* 2007; 3(3): 263-4.
95. Morong S, Hermsen B, de Vries N. Sleep-disordered breathing in pregnancy: a review of the physiology and potential role for positional therapy. *Sleep Breath* 2014;18(1):31-7.
96. Bloch KE. Polysomnography: a systematic review. *Technol Health Care.* 1997; 5(4):285-305.
97. Manser RL, Rochford P, Naughton MT et al. Measurement variability in sleep disorders medicine: the Victorian experience. *Intern Med J.* 2002; 32(8):386-93
98. Littner M. Polysomnography in the diagnosis of the obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: where do we draw the line? *Chest* 2000; 118(2):286-8.
99. Soose, R J, Yetkin, O. Stollo, P J. Laboratory evaluation of OSA. *Eur Respir Mon* 2010; 50:121-35.
100. Gozal D, Gozal E, Reeves SR, Lipton AJ. Gasping and autoresuscitation in the developing rat: effect of antecedent intermittent hypoxia. *J Appl Physiol* 2002; 92: 1141– 4.

101. Schwartz JE, Kovach A, Meyer J, McConnell C, Iwamoto HS. Brief, intermittent hypoxia restricts fetal growth in Sprague-Dawley rats. *Biol Neonate* 1998; 73:313–9.
102. Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M et al. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep* 2006; 29:375– 80.
103. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Friedman N, Malhotra A, Patil SP et al. Clinical Guideline for the Evaluation, Management and Long-term Care of Obstructive Sleep Apnea in Adults. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2009; 5(3): 263-76.
104. McDaid C, Durée KH, Griffin SC et al. A systematic review of continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Sleep Med Rev* 2009; 13: 427-36.
105. Dawson A, Abel SL, Loving RT et al. CPAP therapy of obstructive sleep apnea in type 2 diabetics improves glycemic control during sleep. *J Clin Sleep Med* 2008; 4:538-42,.
106. Poyares D, Guilleminault C, Hachul H, Fujita L, Takaoka S, Tufik S et al. Preeclampsia and nasal CPAP: Part 2. Hypertension during pregnancy, chronic snoring, and early nasal CPAP intervention. *Sleep Medicine* 2007; 9:15-21.
107. Guilleminault C, Palombini L, Poyares D, Takaoka S, Huynh NTL, El-Sayed Y. Pre – eclampsia and nasal CPAP: Part 1. Early intervention with nasal CPAP in pregnant women with risk-factors for pre-eclampsia: Preliminary findings. *Sleep Medicine* 2007; 9:9-14
108. Izci B, Martin SE, Dundas KC, Liston WA, Calder AA, Douglas NJ. Sleep complaints: snoring and daytime sleepiness in pregnant and pre-eclamptic women. *Sleep Med* 2005; 6:163–9.
109. Edwards N, Blyton DM, Kiravainen T et al. Nasal continuous positive airway pressure reduces sleep induced blood pressure increments in pre-eclampsia. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:252-7.
110. Vural MG, Cetin S, Firat H, Akdemir R, Yeter E. Impact of continuous positive airway pressure therapy on left atrial function in patients with obstructive sleep apnoea: assessment by conventional and two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Acta Cardiol* 2014; 69(2):175-84.
111. Blyton DM, Sullivan CE, Edwards N. Reduced nocturnal cardiac output associated with preeclampsia is minimized with the use of nocturnal nasal CPAP. *Sleep* 2004; 27:79–84.
112. Janson C, Gislason T, Bengtsson H et al. Longterm follow-up of patients with obstructive sleep apnea treated with uvulopalatopharyngoplasty. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:257– 62

113. Sher AE, Schechtman KB, Piccirillo JF. The efficacy of surgical modifications of the upper airway in adults with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 1996;19:156–77.
114. Hastie SJ, Prowse K, Perks WH, Atkins J, Blunt VA. Obstructive sleep apnoea during pregnancy requiring tracheostomy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1989; 29(3):365-7.
115. Fletcher EC, Munafo DA. Role of nocturnal oxygen therapy in obstructive sleep apnea. When should it be used? *Chest* 1990; 98:1497–504.
116. Edwards N, Blyton DM, Hennessy A, Sullivan CE. Severity of sleep-disordered breathing improves following parturition. *Sleep* 2005; 28:737–41.
117. Pien GW, Schwab RJ. Sleep disorders during pregnancy. *Sleep* 2004; 27:1405–17.
118. Knutson KL, Spiegel K, Penev P, Van Cauter E. The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep Medicine Reviews* 2007; 11: 163-78.
119. Xiang AH, Peters RK, Kjos SL et al. Effect of pioglitazone on pancreatic beta-cell function and diabetes risk in Hispanic women with prior gestational diabetes. *Diabetes* 2006; 55:517–22.
120. Knutson KL, Ryden AM, Mander BA, Van Cauter E. Role of sleep duration and quality in the risk and severity of type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2006; 166:1768–74.;
121. Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H. Sleep disturbance and onset of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:282–3
122. Allan JS, Czeisler CA. Persistence of the circadian thyrotropin rhythm under constant conditions and after light-induced shifts of circadian phase. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:508–12.
123. Simon C, Gronfier C, Schlienger JL, Brandenberger G. Circadian and ultradian variations of leptin in normal man under continuous enteral nutrition: relationship to sleep and body temperature. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1893–9
124. Boudouresque F, Guillaume, V, Grino M, Strbak V, Chautard T, Conte-Devolx B, Oliver C. Maturation of the pituitary–adrenal function in rat fetuses. *Neuroendocrinology* 1988; 48, 417–422.
125. Bass J, Turek FW. Sleepless in America: a pathway to obesity and the metabolic syndrome? *Arch Intern Med* 2005; 165:15–16.
126. Liu G, Han F, Wang J, Zhang X. Clinical analysis of maternal-fetal outcome of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome patients doagnosed during pregnancy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2012; 119:261.
127. Getahun D, Ananth CV, Peltier MR, Smulian JC, Vintzileos AM. Acute and chronic respiratory diseases in pregnancy: associations with placental abruption. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195(4):1180-4.

128. Karacan I, Heine W, Agnew HW, Williams RL, Webb WB, Ross JJ. Characteristics of sleep patterns during late pregnancy and postpartum periods. *Am J Obstet Gynecol.* 1968; 101:579-86.
129. Schutte S, Del Conte A, Doghramji K et al. Snoring during pregnancy and its impact on fetal outcome. *Sleep Res* 1994; 23: 325.
130. Fuller PM, Gooley JJ, Saper CB. Neurobiology of the sleep-wake cycle: sleep architecture, circadian regulation, and regulatory feedback. *J Biol Rhythms* 2006; 21:482–93.
131. Manten GT, Sikkema MJ, Voorbij HA et al. Risk factors for cardiovascular disease in women with a history of pregnancy complicated by preeclampsia or intrauterine growth restriction. *Hypertens Pregnancy* 2007; 26:39–50.
132. Cappuccio FP, Stranges S, Kandala NB et al. Gender-specific associations of short sleep duration with prevalent and incident hypertension: the Whitehall II Study. *Hypertension* 2007; 50:693–700.
133. Suarez EC. Self-reported symptoms of sleep disturbance and inflammation, coagulation, insulin resistance and psychosocial distress: evidence for gender disparity. *Brain Behav Immun* 2008; 22:960–68.
134. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999; 354:1435–39.
135. Bodnar LM, Catov JM, Klebanoff MA et al. Prepregnancy body mass index and the occurrence of severe hypertensive disorders of pregnancy. *Epidemiology* 2007; 18:234–39.
136. Ness RB, Sibai BM. Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:40–9.
137. Kuiper J, van Puijvelde GH, van Wanrooij EJ et al. Immunomodulation of the inflammatory response in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2007; 18:521–26.
138. Yao M, Tachibana N, Okura M et al. The relationship between sleep-disordered breathing and high-sensitivity C reactive protein in Japanese men. *Sleep* 2006; 29:661–5.
139. Motivala SJ, Sarfatti A, Olmos L et al. Inflammatory markers and sleep disturbance in major depression. *Psychosom Med* 2005; 67:187–94.
140. Solomon CG, Carroll JS, Okamura K, et al. Higher cholesterol and insulin levels in pregnancy are associated with increased risk for pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12:276–82.
141. Irwin MR, Wang M, Campomayor CO et al. Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation. *Arch Intern Med* 2006; 166:1756–62.

142. Bartha JL, Romero-Carmona R, Comino-Delgado R. Inflammatory cytokines in intrauterine growth retardation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82:1099–102.
143. Afshari JT, Ghomian N, Shameli A et al. Determination of interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha concentrations in Iranian-Khorasanian patients with preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth* 2005; 5:14.
144. Salamonsen LA, Hannan NJ, Dimitriadis E. Cytokines and chemokines during human embryo implantation: roles in implantation and early placentation. *Seminin Reprod Med* 2007; 25:437–44.
145. Fluhr H, Krenzer S, Stein GM et al. Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha sensitize primarily resistant human endometrial stromal cells to Fas-mediated apoptosis. *J Cell Sci* 2007; 120:4126–33.
146. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ et al. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1200–04.
147. Arias F, Rodriguez L, Rayne SC et al. Maternal placental vasculopathy and infection: two distinct subgroups among patients with preterm labor and preterm ruptured membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:585–91.
148. Vgontzas AN, Bixler EO, Papanicolaou DA et al. Chronic systemic inflammation in overweight and obese adults. *JAMA* 2000; 283:2235.
149. Szelenyi J, Vizi ES. The catecholamine cytokine balance: interaction between the brain and the immune system. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1113:311–24.
150. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev* 2000; 21:55– 89.
151. Chen F, Du S, Bian J, You ZB, Wu Y. Chronic hypoxia exposure during pregnancy is associated with a decreased active nursing activity in mother and an abnormal birth weight and postnatal growth in offspring of rats. *Horm Behav* 2012; 61(4):504-11.
152. Chen X Q, Dong J, Niu C Y, Fan J M, Du J Z. Effects of hypoxia on glucose, insulin, glucagon, and modulation by corticotropin-releasing factor receptor type 1 in the rat. *Endocrinology* 2007;148:3271–8
153. Leong N M, Mignone L I, Newcomb P A, Titus-Ernstoff L, Baron J A, Trentham- Dietz A, Stampfer J M, Willett W C, Egan K M. Early life risk factors in cancer: the relation of birth weight to adult obesity. *Int J Cancer* 2001; 103:789–91
154. Government Statistical Service for the Department of Health. NHS Maternity Statistics, England, 2002–2003. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2005; 352: 9–19.

155. Ko HS, Kim MY, Kim YH, Lee J, Park YG, Moon HB, Kil KC, Lee G, Kim SJ, Shin JC. Obstructive sleep apnea screening and perinatal outcomes in Korean pregnant women. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 287(3):429-33.
156. Chen YH, Kang JH, Lin CC, Wang IT, Keller JJ, Lin HC. Obstructive sleep apnea and the risk of adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206(2):136.
157. Novakov Mikić A, Bogavac M, Milatović S, Ilinčić M, Kopitović V, Radeka G. Incidence and structure of preterm deliveries at the department of obstetrics and gynecology. *HealthMED* 2011; 5(5):1224-31.
158. Veen S, Ens-Dokkum MH, Schreuder AM, Verloove- Vanhorick SP, Brand R, Ruys JH. Impairments, disabilities, and handicaps of very preterm and very-low-birth weight infants at five years of age. The Collaborative Project on Preterm and Small for Gestational Age Infants (POPS) in The Netherlands. *Lancet* 1991; 338:33–6.
159. Heljic S, Maksic H, Dizdarevic J, Kalkan I. Severe intraventricular hemorrhage (SIVH) in preterm babies treated with antenatal steroids and surfactant replacement. *HealthMed* 2010; 4(2):422-6.
160. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371(9606):75-84.
161. Beebe KR, Lee KA. Sleep disturbance in late pregnancy and early labor. *J Perinat Neonat Nurs* 2007; 21:103–8.
162. Okun ML, Luther JF, Wisniewski SR, Sit D, Prairie BA, Wisner KL. Disturbed sleep, a novel risk factor for preterm birth? *J Womens Health (Larchmt)* 2012; 21(1):54-60.
163. Bastek JA, Brown AG, Anton L, Srinivas SK, D'addio A, Elovitz MA. Biomarkers of inflammation and placental dysfunction are associated with subsequent preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24:600–5.
164. Wolfson AR, Crowley SJ, Anwer U, Bassett JL. Changes in sleep patterns and depressive symptoms in first-time mothers: Last trimester to 1-year postpartum. *Behav Sleep Med* 2003;1:54–67.
165. Louis J, Redline S, Auckley D, Shepherd A, Mencia P, Mercer B. Perinatal outcome associated with obstructive sleep apnea in pregnancy: a prospective study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2012; 363.
166. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000; 320:479–82.
167. Brownell LG, West P, Kryger MH. Breathing during sleep in normal pregnant women. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:38–41.
168. Edwards N, Middleton PG, Blyton DM, Sullivan CE. Sleep disordered breathing and pregnancy. *Thorax* 2002; 57:555–8.
169. Young T, Palta M, Dempsey J et al. The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. *N Eng J Med* 1993; 328:1230–5.

170. Stoohs RA, Gingold J, Cohrs S et al. Sleep-disordered breathing and systemic hypertension in the older male. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44:1295–300.
171. Norman D, Loredó JS, Nelesen RA et al. Effects of continuous positive airway pressure versus supplemental oxygen on 24-hour ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006; 47:840–5.
172. Guilleminault C, Kreutzer ML, Chang J. Pregnancy, sleep disordered breathing, and nasal continuous positive airway pressure. *Sleep Med* 2004; 5:43–52.
173. Yinon D, Lowenstein L, Suraya S, et al. Preeclampsia is associated with sleep disordered breathing and endothelial dysfunction. *Eur Respir J* 2006; 27:328-33.
174. Lee KA, Gay CL. Sleep in late pregnancy predicts length of labor and type of delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:2041–6.
175. Bryant RA, Nix DP. Acute and chronic wounds: current management concepts, 3rd ed (illustrated, revised). Elsevier Health Sciences; Philadelphia; 2007.
176. Kampmann H, Adam WE, Konietzko N, Matthys H, Bitter F. Functional scintigraphic radiospirometry. First clinical results in patients with lung diseases. *Rofo* 1976; 124(5):406-11.
177. Tauman R, Many A, Deutsch V, Arvas S, Ascher-Landsberg J, Greenfeld M, Sivan Y. Maternal snoring during pregnancy is associated with enhanced fetal erythropoiesis-a preliminary study. *Sleep Med* 2011; 12(5):518–22.
178. Joyce BJ, Louey S, Davey MG, Cock ML, Hooper SB, Harding R. Compromised respiratory function in postnatal lambs after placental insufficiency and intrauterine growth restriction. *Pediatr Res* 2001; 50:641–9.
179. Orgeig S, Morrison JL, Daniels CB. Prenatal development of the pulmonary surfactant system and the influence of hypoxia. *Respir Physiol Neurobiol* 2011; 178(1):129-45.
180. Gardosi J, Kady SM, Francis A. Fetal growth, maturity and preterm birth. In: *Preterm Birth*, Ritchley HO, Bennet P, Thornton S (eds). RCOG Press: London, 2004; 66–7.
181. Orgeig S, Hiemstra PS, Veldhuizen EJA, Casals C, Clark HW, Haczku A, Knudsen L, Possmayer F. Recent advances in alveolar biology: evolution and function of alveolar proteins. *Respir Physiol Neurobiol* 2010; 173:43–54.
182. Orgeig S, Crittenden TA, Marchant C, McMillen IC, Morrison JL. Intrauterine growth restriction delays surfactant protein maturation in the sheep fetus. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2010; 298:575–83.
183. Champagne KA, Kimoff RJ, Barriga PC, Schwartzman K. Sleep disordered breathing in women of childbearing age and during pregnancy. *Indian J Med Res* 2010; 131:285-301.

184. Kapsimalis F, Kryger M. Sleep breathing disorders in the U.S. female population. *J Womens Health* 2009; 18:1211-9.
185. Lin CM, Lee PC, Teng SW, Lu TH, Mao IF, Li CY. Validation of the Taiwan birth registry using obstetric records. *J Formos Med Assoc* 2004; 103:297-301.
186. Louis J, Auckley D, Miladinović B, Shepherd A, Mencin P, Kumar D, Mercer B, Redline S. Perinatal outcomes associated with obstructive sleep apnea in obese pregnant women. *Obstet Gynecol* 2012; 120(5):1085-92.

BIOGRAFIJA



Ime i prezime : **DRAGAN (RATKO) STAJIĆ**

Datum i mesto rođenja: 20.08.1970. godine, Mostar, BiH

Adresa: Novi Sad, Svetozara Ćorovića 2

Telefon: 064 8059 188

e mail: draganstajic1970@gmail.com

Obrazovanje:

- Osnovna škola »Risto Proroković«, Nevesinje
- Srednja medicinska škola »Dr Ante Jamnicki«, Mostar
- Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Osnovne studije medicine (1991-1997) – Doktor medicine
- Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Specijalističke studije (1998-2003) – Lekar specijalista ginekologije i akušerstva
- Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Magistarske studije (2001-2007)

Odbranjena magistarska teza «Uticaj životne sredine na psihosocijalni i medicinski aspekt menopauze«, 06.06.2007. godine

- Položen ispit iz uže specijalizacije iz Fertiliteta i steriliteta
- Lekar subspecijalista iz Fertiliteta i steriliteta na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Novom Sadu 2016. godine
- Izabran u zvanje asistenta Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Novom Sadu 2016. godine

Poznavanje jezika

- Ruski jezik, Engleski jezik

Rad sa računarom

- Microsoft operativni sistem:
 - MS Office (Word, Excel, Power Point, Access)
 - Internet
 - drugo

Radno iskustvo

- Klinički centar Vojvodine Klinika za ginekologiju i akušerstvo
 - Lekar na specijalizaciji iz ginekologije i akušerstva, volonterska specijalizacija (1998-2003)
 - Lekar specijalista ginekologije i akušerstva, od 2003. godine
 - Šef odseka za prijem i trijažu trudnica, od 2011. godine
 - V.D. Upravnika Klinike za ginekologiju i akušerstva, od 2012. godine
 - Subspecijalista iz oblasti Fertiliteta i steriliteta od 2016. godine
 - Asistent na Medicinskom fakultetu, Katedra za ginekologiju i opstetriciju od 2016. godine

Projekti i kliničke studije:

- Pokrajinski sekretarijat za nauku i tehnološki razvoj AP Vojvodine: Uticaj respiratornih poremećaja tokom spavanja na tok i ishod rizičnih trudnoća, (2009/2010), učesnik u projektu
- Klinička studija „Prospektivna, jednostruko slepa, randomizovana studija faze III za procenu bezbednosti i efikasnosti Fibrinskog lepka Grifols (FS Grifols) kao dodatka hemostazi u toku otvorene operacije mekog tkiva“ IG1103 (2014/2015)

Bibliografija

1. Visnjevac N, Mladenović Segedi Lj, Curčić A, Višnjevac J, **Stajić D**. Blood Ferritin Levels in Pregnant Women and Prediction of the Development of Fetal Intrauterine Growth Restriction. *Journal of Medical Biochemistry*, 2011; 30 (4):317-22. **M23**
2. Trninić-Pjević A, Kopitović V, Pop-Trajković S, Bjelica A, Bujas I, Tabš D, Ilić Đ, **Stajić D**. Uticaj histeroskopije na ishod postupaka vantelesne oplodnje. *Vojnosanitetski pregled*, 2011; 68 (6): 476-80. **M23**
3. Tatić Stupar Z, Bogavac M, Novakov Mikić A, **Stajić D**, Budakov D. Induction of labour: clinical and sonographic parameters, BIRTH-Clinical Challenges in Labour and Delivery. USA, Chicago 9-11 September, 2011, p12. **M34**
4. **Stajić D**, Bogavac M, Tatić Stupar Z, Višnjevac D, Višnjevac N. Laparoscopic myomectomy during pregnancy and pregnancy outcome. *Birth, Clinical Challenges in Labor and Delivery*. USA, Chicago, September, 2011; p13 **M34**
5. Bogavac M, Rankov O, Budakov D, Stajić Z, Tatić Stupar Z, **Stajić D**. Cardiogenic pulmonary hypertension a challenge in pregnancy and delivery. *Birth, Clinical Challenges in Labor and Delivery*. USA, Chicago, September 9-11, 2011; p11 **M34**
6. Bogavac M, Tatić Stupar Z, **Stajić D**, Stajić Z, Mitreski A. Insulin like growth factor in prediction of preterm delivery. *Birth, Clinical Challenges in Labor and Delivery*. USA, Chicago, September 9-11, 2011; p9 **M34**
7. Bogavac M, Brkić S, Stajić Z, **Stajić D**, Tatić Stupar Z, Relić G. Interferon gamma in serum as a predictor of preterm delivery. *Birth, Clinical Challenges in Labor and Delivery*. USA, Chicago, September 9-11, 2011; p10 **M34**
8. Bogavac M, Jakovljević B, Nikolić A, **Stajić D**, Novaković Z. Biomarkers of oxidative stress in the serum of patients with recurrent miscarriages. 2nd Congress on Steroid Research. Chicago, USA, 10-12 March 2013, p39 **M34**
9. Bogavac M, Jakovljević B, Nikolić A, **Stajić D**, Tatić Stupar Z, Novaković Z. Role of biochemical markers in prediction of preeclampsia. *Journal of Perinatal Medicine* 2013, Vol. 41, Supl. 1. Abstracts 11th World Congress of Perinatal Medicine, June 19-22, 2013, Moscow, p521 **M34**

10. Bogavac M, Sudji J, Grujić Z, **Stajić D**, Tatić Stupar Z. Bacterial vaginosis and parameters of oxidative stress. *Journal of Perinatal Medicine* 2013, Vol. 41, Supl. 1. Abstracts 11th World Congress of Perinatal Medicine. June 19-22, 2013, Moscow; p523 **M34**
11. Bogavac M, Sudji J, **Stajić D**, Novaković Z. 8-OHdG in the amniotic fluid of pregnant women with gestational diabetes mellitus. 2nd Congress on Steroid Research, Chicago, USA, 10-12 March 2013; p31 **M34**
12. Rankov O, Stojanoski Medic M, Novakov Mikić A, **Stajić D**, Bogavac M, Stojić S. The newly diagnosed Cushing's syndrome in pregnancy. *Journal of Perinatal Medicine* 2013, Vol. 41, Supl. 1. Abstracts 11th World Congress of Perinatal Medicine, June 19-22, 2013, Moscow; p1384 **M34**
13. **Stajić D**, Rankov O, Stojić S, Todorović Veljić M, Maletin R, Milatović S, Bogavac M, Petrović L, Bozić D, Mitić I. Kidney transplantation rejection through pregnancy. *Journal of Perinatal Medicine* 2013, Vol. 41, suppl. 1. Abstracts 11th World Congress of Perinatal Medicine, June 19-22, 2013, Moscow; p513 **M34**
14. **Stajić D**, Bogavac M, Tatić Stupar Z. Delivery by cesarian section in a case with prenatal diagnosed gigant myoma. *Journal of Perinatal Medicine* 2013, Vol. 41, Supl. 1. Abstracts 11th World Congress of Perinatal Medicine, June 19-22, 2013, Moscow; p527 **M34**
15. Bogavac M, Brkić S, Celić D, **Stajić D**. Bacterial cervical infection and level of serum IL1 B in patients with symptoms of imminent preterm delivery. XXIV European Congress of Perinatal Medicine, Florence, Italy, 4-7 June, 2014. *Journal Matern Fetal Neonatal Med* Vol 27, suppl 1, 2014, p365 **M34**
16. Bogavac M, Jakovljević A, Grujić Z, Tatić Stupar Z, **Stajić D**, Milošević S. Predictive values of serum markers of oxidative stress and PAPP-a in preterm deliveries. XXIV European Congress of Perinatal Medicine, Florence, Italy, 4-7 June, 2014. *Journal Matern Fetal Neonatal Med* Vol 27, suppl 1, 2014, p376 **M34**
17. Bogavac M, **Stajić D**, Tatić Stupar Z. Role of laboratory markers and ultrasound parameters in prediction of preterm delivery. 24th World Congress on Ultrasound in Obstetric and Gynecology, Barcelona. *Journal of Ultrasound*

in Obstetrics and Gycecology, Vol. 44, suppl 1, 14-17 september 2014, p186
M34

18. Tatić Stupar Z, Bogavac M, **Stajić D**, Milošević S. Praeclampsia: one of the indicators for Caesarian Section. Bacterial cervical infection and level of serum IL1 B in patients with symptoms of imminent preterm delivery. XXIV European Congress of Perinatal Medicine, Florence, Italy, 4-7 June, 2014. Journal Matern Fetal Neonatal Med Vol 27, suppl 1, 2014, p360 **M34**
19. Tatić Stupar Z, Bogavac M, **Stajić D**. A rare anomaly in twin pregnancy acardic twin: the role of ultrasound diagnostic. 24th World Congress on Ultrasound in Obstetric and Gynecology, 14-17 September 2014, Barcelona. Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gycecology, Vol. 44, suppl 1, september 2014, p290 **M34**
20. **Stajić D**, Bujas I. Pregled dijagnostičkih postupaka u prenatalnom periodu. U: Milašinović Lj. i saradnici. Fiziologija trudnoće. IP SKK Kosmos Beograd 2005; 381-95 **M45**
21. Radeka G, Kapamadžija A, Bjelica A, Četković N, **Stajić D**. Tok i ishod porođaja u adolescentnom uzrastu – komparativna analiza za 1992. i 2002.godinu. Med Pregl 2005; LVIII(1-2):47-51. **M51**
22. Milovanović S, Pujić B, Jovanović L, Četković N, **Stajić D**, Planojević J, Otić S, Lukić D. Uticaj epiduralne analgezije na tok porođaja. Medicina danas 2008; 7(10-12): 374-78. **M52**
23. **Stajić D**, Stević S, Višnjevac D, Bujas M. Menopauza-način informisanja o simptomima, rizicima i prevenciji. Medicina danas 2008; 7(10-12):379-86. **M52**
24. **Stajić D**, Bujas M, Stević S. Uticaj životne sredine i obrazovanja na informisanost o hormonskoj supstitucionalnoj terapiji (HST) u menopauzi. Praxis Medica 2007; 35(1-2):41-44. **M53**
25. **Stajić D**, Stević S, Bujas M, Kopitović V, Višnjevac N. Uticaj životne sredine i obrazovanja na saznanja žena o simptomima menopauze i hormonskoj supstitucionoj terapiji (HST). Medicina danas 2009; 8(1-3):8-6. **M53**

26. Stević S, **Stajić D**, Stanojević Z, Bukumirić Z, Mikov M, Kuhajda K, Kevrešan S. Intranazalna aplikacija žučnih kiselina i insulina menja nivo glukoze u krvi pacova. *Medicina danas* 2009; 8(1-3):87-91. **M53**
27. Vejnović T, Ilić Đ, **Stajić D**, Višnjevac D, Bulatović S. Leiomyoma uteri-uticaj na plodnost, trudnoću i porođaj. Zbornik radova 53. ginekološko akušerske nedelje SLD, Beograd 4-5. jun 2009; str. 25-35. **M63**
28. Bogavac M, Jakovljević A, Tatić Stupar Z, **Stajić D**. Preeklampsija, kompleksnost etiopatogeneze: Esencijalna hipertenzija u trudnoći komplikovana preeklampsijom. Zbornik radova 58. Ginekološko-akušerske nedelje SLD, Beograd, 29-30 maj 2014;480-84 **M63**
29. Bogavac M, Jakovljević A, Nikolić A, Milošević-Tosić M, Lozanov-Crvenković Z, **Stajić D**, Tatić-Stupar Ž. Parametri inflamacije i hipertenzivni poremećaji u trudnoći. Zbornik radova 59. Ginekološko-akušerske sekcije, SLD, Beograd, 04-05 Jun, 2015; 447-53 **M63**