

REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË
FAKULTETI I SHKENCAVE MJEKSORE TEKNIKE

DIZERTACION



TEMA: TOKOLIZA DHE LINDJA PARAKOHE

Specialiteti: Obstetrikë – Gjinekologji

UDHEHEQËS SHKENCOR:
Pr. Asc. RUBENA MOISIU

PUNOI:
Dr. DRITAN DECKA

ABSTRAKTI

Hyrje

Organizata Botërore e Shëndetësisë (OBSH) e përkufizon lindjen para kohe si një lindje para javës së 37-të të shtatzënisë. Është pikërisht ky përkufizim që bën dallimin midis “lindjes para kohe” dhe “I vogël për moshën e shtatzënisë”.

Dihet tashmë së lindja parakohe është shkaku kryesor i vdekshmërisë dhe sëmundshmërisë neonatale (70% e vdekjeve neonatale, 36% e vdekjeve infantile, si edhe 20-25% e të gjitha rasteve me cregullime neurologjike në fëmijë).

Një gamë e gjerë medikamentesh është përdorur për të dominuar kontraksionet uterine, ku përfshihen β -agonistët, bllokuesit e kanaleve të kalciumit, inhibitorët e sintezës të prostaglandinave, donorët e oksidit nitrik, dhe antagonistët e receptorëve të oksitocinës.

Beta- agonistët ulin rrezikun e lindjes brenda 48 orëve (11 studime , 1320 gra; RR 0,63; 95 % CI 0,53-0,75) krahasuar me placebo, por nuk ka prova të qarta se ata janë më efektivë në parandalimin e lindjes parakohe sesa tokolitikët e tjerë. Megjithëse përdorimi i nifedipinës për PP është indikacion i palicensuar, ajo ka avantazhet e dhënies nga goja dhe cmimin e ulët

Qëllimi i studimit

Vlerësimi i efikasitetit të tokolizës në vonimin e lindjes tek PP për 24 dhe 48 orë.

Materiali dhe Metoda

Ky është një studim retrospektiv i realizuar në SUOGJ “K. Gliozheni” gjatë periudhës kohore Janar 2011- Dhjetor 2011, që synon vlerësimin e efikasitetit të tokolizës në vonimin e lindjes për 24 dhe 48 orë në pacientet e hospitalizuara në këtë spital me diagnozën Partus Prematur.

Gjatë kësaj periudhe numri total i lindjeve ka qenë 4509 gra, prej të cilave 425 (9.4%) kanë patur diagnozën “Partus prematur”. Kriter i përfshirjes në studim ishin kartelat e pacienteve me diagnozën PP (moshë shtatzënie 22j+1d – 34j+0d).

Pas aplikimit të kriterëve përjashtuese, rezultuan 119 raste të cilat u përfshinë në studim.

Variablat amtarë të marrë në konsideratë në studim ishin mosha amtare, pariteti, mosha e shtatzënisë, anamneza për PP të mëparshme si dhe faktorë të tjerë rreziku për PP, gjatësia dhe dilatacioni i columit.

Rezultatet

- Nga 119 paciente të shtruara për LPK në Patologjinë e Barres, vetëm 9 prej tyre lindën brenda 24 orëve të para që nga momenti i shtrimit, 2 paciente 22-28 javë (1 p.v. dhe 1 s/c) dhe 7 paciente 29-34 javë (4 p.v. dhe 3 s/c). Ndërsa për 48 orë në total lindën 20 paciente, nga të cilat 11 në 24 orëshin e dytë.
- Te gjitha lindjet ishin feto vivo.
- Nje shtatzëni shkoi deri në term.

Konkluzionet

- Pacientet e trajtuara me tokolitikë të tjerë lindin para kohe në një përqindje me të lartë së grupi që trajtohet me nifedipinë. Konkretisht:
- Tokoliza për një kohë të gjatë nuk rrit përfundimin fetal
- U vu re një diferencë statistikisht e rëndësishme midis tokolitikëve të përdorur si pjesë e protokollit në vitin 2004-2005 dhe nifedipinës në studimin aktual.

Fjalë kyçe: Lindja parakohe, Tokolizë, Nifedipine

SHKURTIME

ACOG – American College of Obstetricians and Gynecologists

AIJS – Antiinflamatorë josteroid

CLX – Gjatësia e kolumit uterin

DHEA – sulfati i dehidroepiandrosterone

fff - Fibronektina fetale cerviko-vaginale

FMIU – Feto morto in utero

FNT - Faktorët e nekrozës tumorale

HHA – Aksi hipotalamo-hipofizo-adrenal

IC – Insuficenca cervikale

KS – Kortikosteroidë

KU – Kontraksione uterine

LPK – Lindja para kohe

NSAID - Antiinflamatorë josteroid

P.V. – Per vaginaem

PAK – Përdorimi antenatal i kortikosteroidëve

PP – Partus Prematur

RCOG – Royal College of Obstetricians and Gynecologists

RhPM – rupturë e hershme e parakohshme e membranave

SC – Sectio Cesarea

SDR – Sindromi i detresit respirator

SGB – Streptokok i grupit B

VB – Vaginoza bakteriale

Përmbajtja

1.	Hyrje, të dhëna demografike dhe përkufizime	1
1.1	Proceset primare	7
1.2	Monitorimi i aktivitetit uterin	13
1.3	Fibronektina fetale	22
1.4	Kontrolli për VB në termujorin e parë	25
2.	Tokolitikët në lindjen parakohe	27
2.1	Tokolizë apo jo tokolizë	27
2.2	Zgjedhja e tokolitikut	32
2.3	Efektet e tokolitikëve mbi bebin	36
2.4	Konkluzione	38
2.5	Efektet anësore të tokolitikëve	39
2.6	Përdorimi i kortikosteroidëve	42
3.	Studimi	46
4.	Rezultate	50
5.	Konkluzione	65
6.	Diskutim	67
7.	Rekomandime	71
8.	Referenca	80

1. HYRJE, TË DHËNA DEMOGRAFIKE DHE PËRKUFIZIME

Organizata Botërore e Shëndetësisë (OBSH) e përkufizon lindjen para kohe si një lindje para javës së 37-të të shtatzënisë. Është pikërisht ky përkufizim që bën dallimin midis “lindjes para kohe” dhe “I vogël për moshën e shtatzënisë”. Duke qënë se përcaktimi i saktë i momentit të konceptimit është i vështirë, fillimisht si modalitet parësor i përcaktimit të maturitetit ka qënë peshë e lindjes dhe jo mosha e shtatzënisë. Megjithëse disa të porsalindur mund të jenë si të vegjël për moshën e shtatzënisë ashtu edhe prematurë, të porsalindurit me peshë të ulët mund të jenë si në term ashtu edhe preterm.

Përkufizim

Lindja para kohe – Kontraksione të rregullta me ndryshime cervikale para javës së 37-të të shtatzënisë (< 37+0/7 ditë)

Klasifikimi i LPK sipas moshës gestacionale

Afër termit – 34+0/7 ditë deri në 36+6/7 ditë

Preterm i madh - < 32+0/7 ditë

Preterm i thellë < 28+0/7 ditë

Përpjekjet më të hershme për përcaktimin e prematuritetit bazoheshin në peshën e lindjes, me vlera më pak se 2,300 ose 2,500 gram të konsideruar si peshë e ulët në lindje. Problemi kryesor që lidhet me përdorimin e peshës së lindjes si një modalitet të përcaktimit të prematuritetit është se ky përcaktim identifikon një grup heterogjen të porsalindurish në termat e zhvillimit fetal dhe mund të nënvlerësojë shumë të porsalindur preterm. Në 1960, Battaglia and Lubchenco (1967) realizuan matje në një popullatë të konsiderueshme për të hartuar normogramat e rritjes fetale. Për një moshë shtatzënie të përcaktuar ata i stratifikuan të porsalindurit si “i përshtatshëm për moshën e shtatzënisë”, nën percentilen e 10-të si “i vogël për moshën e shtatzënisë” dhe mbi percentilen e 90-të si “i madh për moshën e shtatzënisë”. Duke iu referuar këtij

stratifikimi Battaglia dhe Lubchenco demonstrieran se ky kategorizim i rritjes sipas moshës së shtatzënisë kishte implikime në sëmundshmërinë dhe vdekshmërinë e të porsalindurit. Kështu, shumë të porsalindur preterm janë të mëdhenj për moshën e shtatzënisë, por kanë peshë normale në lindje dhe sëmundshmëria apo vdekshmëria e tyre është e ndryshme nga ajo e të porsalindurve në term me peshë normale. Për më tepër, për një moshë shtatzënie të caktuar, të porsalindurit me kufizim të rritjes (të vegjël për moshën e shtatzënisë - SGA), kanë përfundim më të varfër në krahasim me të porsalindurit me peshë më të madhe për të njëjtën moshë shtatzënie. (Lubchenco dhe Butterfield, 1983). Që prej kësaj kohe, përkufizimi standart "i vogël për moshën e shtatzënisë" bazohet në peshën e lindjes nën percentilen e 10-të. (Alexander dhe kol., 1996, 1999; Kramer dhe kol., 2001a; Usher dhe McLean, 1969).

Mungesa e unisonit në përdorimin e kategorive të peshave vështirëson nxjerrjen e konkluzioneve nga kjo literaturë. Për fat të keq, studimet që përdorin moshën e shtatzënisë si kriter për matjen e rezultatit janë të pakta. Vetëm gjatë viteve të fundit është bërë i mundur vlerësimi i saktë i moshës së shtatzënisë, kjo si rezultat i përdorimit të ekzaminimit ekografik.

Kështu, pesha e lindjes është një modalitet jo i plotë për vlerësimin e rrezikut në lidhje me vdekshmërinë dhe sëmundshmërinë perinatale.

Mundësimi i vlerësimit të saktë të moshës së shtatzënisë në hershmërinë e saj përmes ekzaminimit ekografik lehtëson si në aspektin kërkimor dhe në atë praktik të: identifikimit të shtatzënive multiple, diagnozën e lindjes para kohe, nevojën për administrimin e preparateve tokolitikë dhe të kortikosteroideve, planifikimin e induksionit të lindjes, përcaktimin e mënyrës së lindjes dhe të spitalit se ku duhet të realizohet lindja (nëse do të konsiderohet i nevojshëm pranimi i të porsalindurit në njësinë e kujdesit intensiv neonatal) dhe saktësinë e përcaktimit të rritjes fetale. LPK është shkaku kryesor i sëmundshmërisë dhe vdekshmërisë neonatale në botën e

industrializuar. Për këto arsye proceset patologjike që çojnë në LPK dhe përpjekjet për të parandaluar atë janë në fokus të kërkimeve obstetrikale.

LPK është problemi me i madh obstetrikal dhe neonatal në botën e zhvilluar. Metodatat tradicionale për të parashikuar gratë të cilat do të lindin para kohe bazohen mbi anamnezën obstetrikale, faktorët demografikë, dhe simptomat, të cilat nuk ishin as specifike as të ndjeshme. Në këtë mënyrë u zhvilluan mjete teknologjike dhe laboratorike por dhe këto nuk ishin të afta për të dalluar gratë të cilat do të lindnin apo jo para kohe. Problemi qëndron në: (1) pamundësinë e diagnozës së saktë të LPK, (2) pamjaftueshmërinë e menaxhimit efektiv kur diagnoza është e përcaktuar, si dhe (3) aplikimin e menaxhimit për popullsinë e gabuar.

Ndërkohë që aftësia në identifikimin e grave me rrezik të lartë për LPK është përmirësuar gjatë dekadave të fundit, parandalimi i LPK nuk ka qënë i suksesshem dhe përqindja e lindjeve para kohe aktualisht është rritur. Fatmirësisht ecuria neonatale është përmirësuar së fundmi si rezultat i administrimit të kortikosteroideve dhe progresit në kujdesin neonatal.

Dihet tashmë së lindja parakohe është shkaku kryesor i vdekshmërisë dhe sëmundshmërisë neonatale (70% e vdekjeve neonatale, 36% e vdekjeve infantile, si edhe 20-25% e të gjitha rasteve me cregullime neurologjike në fëmijë). Shërbimi neonatal intensiv ka rritur përqindjen e mbijetesës edhe për të lindurit shumë parakohe, por gjithashtu ka rritur edhe përqindjen e të mbijetuarve me aftësi të kufizuara.

Në shumë vende të zhvilluara, shifrat e lindjeve premature janë rritur progresivisht gjatë 20 viteve të fundit (Kramer 1998). Për këtë rritje janë propozuar arsye të ndryshme.

Arsyeja e parë, ka të bëjë me njohjen më të mirë të vonësës së rritjes fetale me ndihmën e ekografisë dhe për pasojë rritjen e interventeve për të induktuar lindjen premature ose për të kryer një operacion cezarian të planifikuar përpara 37 javëve (Papiernik 1999. Zeitlin 2000). Përdorimi i ekografisë gjithashtu për të përcaktuar moshën e shtatzënisë, ka cuar në një rritje të numrit të lindjeve përpara 37 javëve dhe në ulje të numrit të lindjeve 42 javëshe ose më shumë. Ky evolucion në praktikën mjekësore shpjegon rritjen e lindjeve premature në këto 10 vitet e fundit. Megjithatë, mund të klasifikohen dy situata:

1. *Përqindja e lindjeve premature në SHBA dhe Kanada tani është nën 10%.*
2. *Nga ana tjetër, në shumë vende që kanë përfshirë parandalimin e lindjes premature në kujdesin prenatal ku përfshihen shumica e vendeve europiane, Australia, Zelanda e Re, Japonia dhe Azia Jugore, përqindja e lindjeve premature është rreth 5%. Megjithëse lindjet preterm në këto vende janë rritur, efekti pozitiv i programeve parandaluese në lindjet spontane preterm nuk është prekur nga kjo rritje. Efekti direkt i menaxhimit të ri mjekësor mund të matet nga përqindjet e induktimit (nga vendimet mjekësore) të lindjeve preterm.*

Arsyeja e dytë, për rritjen e lindjeve para kohe është ndryshimi i kufijve kohorë midis abortit dhe lindjes dhe përfshirja e lindjes nën 28 javë gestacionale; për shkak të ndryshimeve rrënjësore në mbijetesën e të porsalindurve në javën e 27 dhe 26, por gjithashtu edhe në javën 25 dhe 24 madje dhe më herët (Sauvee 1998. Hack 1996. White 1993. Blondel 1997). Kufiri aktual në të cilin mbijetojnë me shume së 50% e të porsalindurve është në javën e 25 ose më poshtë. Sot kufiri i vërtetë lidhet më shumë me kualitetin e jetës sesa mbijetesën e thjeshtë (Allen 1993. O'Shea 1997). Ky ndryshim madhor ka rritur numrin e lindjeve preterm të gjalla (vivo) në statistikat e të gjithë vendeve të zhvilluara; këto fetuse më parë numëroheshin si vdekje fetale ose

nga aborti spontan ose nga vdekje fetale përpara 28 javëve dhe nuk përfshiheshin në statistikat e lindjeve (Joseph 1996).

Arsyeja e tretë, për rritjen progresive të lindjeve preterm mund të gjendet në rritjen dramatike të shtatzënive multiple, si pasojë e përdorimit më të madh të medikamenteve të induktimit të ovulacionit (Shenker 1981) dhe teknikave të fertilizimit in vitro (Hecht 1995). Numri i binjakëve të lindur preterm është rreth 40% - 50% në të gjitha seritë e publikuara. Binjakët kanë një rrezik mjaft më të lartë (10%) për të lindur përpara javës së 32 gestacionale dhe kanë një rrezik akoma më të lartë për lindje përpara 28 javëve sesa shtatzënite unike. Për një shtatzëni trinjake, rreziku i lindjes preterm është 95% dhe rreziku i lindjes përpara 32 javëve, është 25%. të tëra lindjet katërnjake në Klinikën tonë kanë qenë preterm dhe rreziku i lindjes përpara 32 javëve rezulton 50%.

Incidenca e LPK në vendet më të zhvilluara ka mbetur konstante prej 3 dekadash nga 5-10%, ku vihet re një rritje e vogël mbi incidencën e zakonshme në 5 vitet e fundit. Në institucionet që shërbejnë si qendra referimi, kjo përqindje, sic pritet, është shumë më e lartë. Për më tepër, ka një dritare të vetme, relativisht të kufizuar mundësisht, gjatë të cilave mund të përdoren tokolitikët e disponueshëm, dhe për shkak të efikasitetit të tyre të ulët ato e zgjasin shumë pak shtatzëninë. Prandaj nuk duhet të pritet një ulje thelbësore në përqindjen aktuale të LPK.

LPK i referohet fillimit të aktivitetit të lindjes pasi shtatzënia është e jetueshme (20-28 javë, në varësi të përcaktimit), dhe para kompletimit të 37 javëve, ose 259 ditë shtatzëni. Fillimi i aktivitetit mund të përcaktohet nga KU të dokumentuara (të paktën 1 cdo 10 minuta), dhe plasje të membranave fetale, ose nga ndryshimet cervikale të dokumentuara me një gjatësi të vlerësuar 1 cm ose më pak, ose dilatacion mbi 2 cm.

Kërcënimi për LPK mund të diagnostikohet kur ka KU të dokumentuara, por pa evidencë të ndryshimeve cervikale.

Pavarësisht këtyre entiteteve të përcaktuara qartë e dukshëm, dhe për shkak të nevojës për menaxhim të hershëm të LPK të dyshuara, klinikistët duhet të bëjnë diagnostikimin përpara përmbushjes së kriterëve të mësipërme. Vihet re që incidenca e kërcënimit për LPK është shumë më e madhe se incidenca e LPK së vërtetë. P.sh, O`Driscoll sugjeroi që diagnoza e LPK të gratë shtatzëna e bazuar në perceptimin prej tyre të KU mund të jetë e pasaktë deri në 80% të rasteve. Kragt dhe Keirse treguan që 33% e grave që prezantohen me KU mund të kthehen të sigurta në shtëpi brenda 48 orëve, pa patur nevojë për trajtim. Amon dhe Petrie sugjeruan që 50% e grave që paraqiten me KU nuk kanë nevojë për tokolitikë, dhe Gonik dhe Creasy në rishikimin e tyre vunë re që vetëm 18-20% e grave që paraqiten me KU ishin kandidatë për tokolizë për një kohë të gjatë. Gonik dhe Creasy ishin edhe më të qartë në vlerësimin që bënë, 20-45% e këtyre rasteve u trajtuan me placebo.

LPK shoqërohet me përqindje të lartë vdekshmërie dhe sëmundshmërie perinatale. Problemet nga LPK përfshijnë paralizën celebrale, vonesë zhvillimi, sëmundje pulmonare kronike, dhe humbje të shikimit dhe dëgjimit. Rreth 40% e LPK ndjekin aktivitetin e lindjes pretem idiopatik, 35% ndjekin RPM dhe RhPM, dhe pjesa tjetër janë jatrogjenike, për shkak të indikacioneve obstetrikale ose mjekësore. Dallimi i hershëm i LPK ose RPM në kujdesin antenatal tradicional është shpesh problematik sepse simptomat mund të ndryshojnë shumë pak nga shenjat dhe simptomat normale fiziologjike të shtatzënisë. Kriteret për diagnozën e LPK përcaktohen nga fillimi i kontraksioneve uterine të dhimbshme, me shpeshtësi të rritur, me shkurtim dhe dilatacion progresiv të columit uterin. Ato mund të vlerësohen më mirë kur kontraksionet ndodhin cdo 10 minuta, por atëherë shkurtimi i columit është 80%, dhe ka të paktën 3 cm dilatacion. Megjithatë pacientja mund të paraqitet shpesh me simptoma relativisht të mesme, dhe shenja

sugjестive lindjeje, të cilat janë shenja të zakonshme të shtatzënisë. Në qoftë se do përdornim pragun më të ulët për frekuencën e kontraksioneve dhe ndryshimeve cervikale, do të prekej sensitiviteti dhe vlera parashikuese pozitive e vlerësimit klinik për diagnostikimin e lindjes parakohe.

Rreth 80% e LPK shfaqen spontanisht ose si rezultat i LPK (50%) ose RhPM (30%) dhe në 20% të rasteve lidhen me ndërhyrjet për probleme amtare apo fetale. Evidencat klinike dhe laboratorike sugjerojnë që një numër procesesh patologjike, mund të cojnë në një rrugë të përbashkët finale që rezulton në LPK.

1.1 Katër proceset primare janë:

- *Aktivizimi i aksit hipotalamo-hipofizo-adrenal (HHA) të nënës ose fetusit*
- *Infeksioni*
- *Hemorragjia deciduale*
- *Distensioni uterin patologjik*

Aktivizimi prematur i aksit HHA, mund të iniciojë LPK. Gjëndjet e rënduara të stresit fizik apo psikologjik, të cilat mund të aktivizojnë HHA e nënës janë të shoqëruara me një rrezik të lartë për LPK. Aktivizimi i parakohshëm i aksit HHA fetal, mund të rezultojë nga vaskulopatitë placentare dhe ka një marrëdhënie më të lartë me LPK sesa stresi amtar. Mekanizmi nëpërmjet të cilit aktivizimi i aksit HHA shkakton LPK, përfshin:

- *Clirimin e shtuar të CRH, që duket se programon "orën placentare"*
- *Rritja e sekretimit të ACTH hipofizar fetal, stimulon prodhimin e estrogenëve placentarë që mund të aktivizojnë miometrin duke iniciuar procesin e lindjes.*

CRH që luan rol si në lindje në term, ashtu dhe në LPK, clirohet nga hipotalamusi, por gjatë shtatzënisë gjenerohet dhe nga trofoblastet korionike dhe placentarë, amnioni dhe qelizat deciduale. Ai stimulon sekretimin e ACTH nga hipofiza, i cili më tej gjeneron clirimin e kortizolit nga surenalja. Në aksin HHA amtar; kortizoli inhibon clirimin e CRH-hipotalamik dhe ACTH-hipofizar nëpërmjet mekanizmit feed-back negativ. Në kontrast me këtë, kortizoli stimulon clirimin e CRH në kompleksin decidua-trofoblast membranë. CRH nga ana e tij stimulon më tej aksin HHA amtar, duke vendosur një mekanizëm feed-back pozitiv. CRH, gjithashtu, rrit sintezën e prostaglandinave nga amnioni, korioni dhe decidua. Prostaglandinat stimulojnë sintezën e CRH nga kompleksi decidua-trofoblast-membranë, duke krijuar një mekanizëm të dytë feed-back pozitiv për sintezën e CRH.

Në një shtatzëni normale, hipotezohet se rritja fiziologjike e sekretimit të kortizolit që fillon nga mesi i shtatzënisë, con në rritje të clirimit të CRH nga kompleksi decidua trofoblast-membranë. Efektet e CRH janë të rritura nga një reduktim në plazmen amtare të CRH-binding proteine afër termit. Sic u tha më lart, rritjet e sintezës së kortizolit adrenal amtar dhe fetal dhe prodhimi i prostaglandinave placentare të induktuara nga CRH, i japin shtysë feedback-ut pozitiv që con në rritje edhe më të madhe të clirimit të CRH, kortizolit dhe prostaglandinave. Rritja e prostaglandinave con në shpërthimin e aktivitetit të lindjes. Ka gjithashtu disa të dhëna që CRH ndikon në mënyrë të drejtpërdrejtë në miometër. Nëse rrjedhoja e ngjarjeve të përshkruara më sipër shfaqet shumë shpejt në shtatzëni, ky proces mund të cojë në LPK.

Aktivizimi i aksit HHA mund të cojë në LPK nëpërmjet një rruge që përfshin estrogjenët. Sekretimi i ACTH fetal stimulon sintezën adrenale të dehidroepiandrosterone sulfatit (DHEA), i cili konvertohet në 16-hidroksi-DHEA-S në heparin fetal. CRH placentar gjithashtu mund të shtojë prodhimin nga surenalet

fetale të DHEA në mënyrë direkte. Placenta i konverton këta prekusorë androgjenikë në estron (E1), estradiol (E2) dhe estriol (E3), që aktivizojnë miometrin nga rritja e gap-junctions, receptorëve të oksitocinës, aktivitetit të prostaglandinave dhe enzimave përgjegjëse për kontraksionin muskular.

Infeksioni

Të dhënat klinike dhe laboratorike tregojnë një lidhje midis LPK dhe infeksioneve sistemike apo atyre ashendente të traktit genital. Si korio-amnioniti klinik edhe ai subklinik, janë të dy më të shpeshtë në LPK sesa në lindjet në term dhe hasen në 50% të lindjeve para javës së 30-të të shtatzënisë. Përgjigjja amtare apo fetale inflamatore ndaj infeksionit (amniokorionit decidual), është rruga finale për të shpërthyer aktivitetin e lindjes dhe LPK. Kjo përgjigje karakterizohet nga prezenca e makrofagëve të aktivizuar dhe granulociteve, të cilët indukojnë mediatorët e inflamacionit si psh. citokinat (IL-1-6-8 TNF, GC-SF) dhe metaloproteazat e matriksit. Nivelet e ngritura të mediatorëve të inflamacionit, janë demonstruar në LA të grave me LPK dhe membrana intakte. Përqëndrimet e rritura të tyre janë gjetur në serum dhe në sekrecionet cervikale të grave simptomatike ose jo të cilat lindën parakohe. Mediatorët e inflamacionit të prodhuara nga nëna apo fetusit janë të përfshira në LPK me anë të disa rrugëve.

Citokinat në mënyrë direkte stimulojnë prodhimin e prostaglandinave E2 dhe F2 dhe frenojnë metabolizmin e tyre në kompartmentin amniokorionik-decidual. Prostaglandinat maturojnë cOLUMNIN dhe shkaktojnë kontraksione uterine në të gjitha moshat e shtatzënisë.

Faktorët e nekrozës tumorale (FNT) mund të luajnë një rol shtesë, meqë mund të indukojnë apoptozën (vdekjen fiziologjike qelizore). Nivelet e rritura të

FNT dhe apoptozat e rritura, janë të shoqëruara me LPK dhe RhPM. Në kontrast, prania e baktereve pa përgjigje inflamatore, jo gjithmone mund të çojë në të tilla gjendje.

Bakteriet

Përvec induktimit të përgjigjes inflamatore, bakteriet mund të kenë një rol të drejtpërdrejtë në patogjenezën e LPK. Disa organizma janë të afta për të prodhuar kolagenaza, elastaza dhe proteaza, të cilat mund të degradojnë membranat fetale. Bakteret prodhojnë phospholipase A2, që con në sintezën e prostaglandinave dhe endotoksinave, substanca që stimulojnë kontraksionet uterine dhe mund të shkaktojnë LPK.

Diagnoza dhe trajtimi i bakteriurisë asimptomatike, bakteriozës vaginale dhe gonorrheas, në pacientet me rrezik të lartë, duket se redukton rrezikun për LPK. Megjithëse është parë një përqindje e lartë e LPK tek gratë me SBG, chlamydia dhe sifilis, trajtimi i infeksioneve të sipërpërmendura ka si qëllim parësor parandalimin e transmetimit perinatal apo infeksionin amtar. Ende është evazive nëse antibiotikoterapia në keto raste mund të parandalojë LPK.

Hemorragjia Deciduale

Hemorragjia vaginale si pasojë e hemorragjisë deciduale, është e shoqëruar me një rrezik të lartë për LPK si dhe RhPM.

Zhvillimi i RhPM mund të jete i lidhur me koncentrimet e larta deciduale të faktorit indoor, mediatori primar qelizor i hemostazës. Hemorragjia që ndjek distakon e placentës apo placenta previan, bën që faktori indoor decidual të kombinohet me faktorin e VIIa, për të aktivizuar faktorin X, i cili nga ana e vet kompleksohet me koofaktorin e tij Va për të gjeneruar trombinën. Trombina lidhet me receptorët e

membranës deciduale, që rregullojnë shprehjen e proteazave dhe metaloproteinazave. Këto substanca degradojnë matriksin ekstraqelizor të membranave fetale, gjë që rezulton në RhPM.

Në studime laboratorike, sasi të vogla të trombinës që prodhohen gjatë koagulimit mund të rrisin frekuencën, intensitetin dhe tonusin e kontraksioneve uterine, një efekt që suprimohet nga inhibitorët e trombinës që qarkullojnë në gjak. Gjithashtu, aktivizimi i trombinës (i matur nga niveli serik i kompleksit Trombinë-Antitrombinë III--TAT), është evidentuar në gratë me LPK.

Distensioni uterin patologjik

Shtatzënia me shumë fetuse, polihidramnioni dhe të tjera shkaqe që cojnë në distension patologjik të uterusit, janë përshkruar si faktorë rreziku për LPK. Rritja e tendosjes miometriale indukon formimin e gap-junctions të receptorëve të oksitocinës, prodhimin e prostaglandinave E2 dhe F2 dhe miosine light chain kinasës, duke cuar në kontraksione uterine dhe dilatacion të colomit uterin. Distensioni i kompartmentit fetal kontribuon gjithashtu në aktivizimin e miometrit. Citokinat prostaglandinat dhe kolagjenazat prodhohen dhe nga tensionimi i shtuar i membranave fetale.

Insuficiencia cervikale (IC)

Inkompetenca cervikale con në dilatacion patologjik dhe/ose shkurtim të colomit dhe në humbjen e pritshme të shtatzënisë. Ajo mund të shfaqet me ose pa distensionin bashkëekzistues të trupit uterin. Inkompetenca cervikale që lidhet me faktorë intrinseke të colomit është zakonisht një ngjarje e rrallë. Ajo më tepër lidhet me proceset patologjike madhorë (stresi, infeksioni, hemorragjia ose distensioni

uterin) që shfaqen në një periudhë kur uterus normalisht duhet të ishte me pak i ndjeshëm ndaj agjentëve uterotonike.

IC klasike i referohet ndryshimeve të padhimbshme cervikale që shfaqen në tremujorin e dytë dhe cojnë në humbje rekurente të shtatzënisë. Incidenca është e vështirë të përcaktohet me besueshmëri për shkak të llojshmërisë në kriteret diagnostike. Tradicionalisht columi është konsideruar si kompetent apo inkompetent. dhe kriteret diagnostike apo modalitetet terapeutike janë të bazuara mbi këtë koncept. Duket se insuficenca cervikale përfaqëson një spektër sëmundjesh me etiologji të ndryshme, kongenitale apo të fituara. Faktorët e shumtë veprojnë së bashku me finalizimin e lindjes parakohe.

Parashikimi i LPK, duhet që në mënyrë ideale të përfshijë një test kontrolli me sensitivitet të lartë, dhe vlera të larta parashikuese negative. Duhet gjithashtu të lejojë ndërhyrje efektive në qoftë se testi rezulton pozitiv. Mjetet dhe mënyrat e kontrollit që janë aktualisht të disponueshme nuk i lejojnë obstetrit të ulin incidencën e LPK-së, dhe nuk kënaqin kërkesat për një test kontrolli optimal. Por ato mund të japin kohë për transferimin e një shtatzëne në rrezik, në një qendër terciare të përshtatshme, si edhe administrimin e glukokortikoidëve për të arritur maturimin pulmonar fetal dhe profilaksinë me antibiotikë për të reduktuar rrezikun e sepsisit neonatal. Një varietet i madh mënyrash kontrolli është vlerësuar në kërkimet dhe më të vlerësuarat ndahen në 4 grupe:

- *Monitorimi i aktivitetit uterin*
- *Vlerësimi i gjatësisë cervikale*
- *Matje e fibronektinës fetale cervikale*
- *Prania e vaginozës bakteriale në fillimet e shtatzënisë.*

Janë testuar edhe forma të tjera kontrolli që përfshijnë vlerësimin e estriolit, inteleukinave, feritinës, dhe CRH (hormonin kortikotropine-releasing), por të dhënat që lidhen me to nuk kanë qenë gjithmonë të shoqëruara me LPK.

1.2 Monitorimi i aktivitetit uterin

Në qoftë së fillimi i kontraksioneve uterine të dhimbshme dhe me frekuencë në rritje paralajmëron shkurtim dhe dilatacion të columit, atëherë vlerësimi i aktivitetit uterin mund të identifikojë shtatzënitë në rrezik për lindje parakohe në një stad të hershëm të lindjes parakohe, duke lejuar trajtimin efektiv të tyre.

Metoda më e thjeshtë për këtë synon të mësojë pacienten të palpojë dhe rregjistrojë kontraksionet uterine. Aktiviteti i rritur uterin duket se paralajmëron një diagnozë klinike të LPK në më pak se 24 orë. Shumica e obstetërve që përdorin këtë teknikë i këshillojnë pacientet të monitorojnë kontraksionet për 1 orë dy herë në ditë. Megjithëse kjo teknikë ka avantazhin që nuk ka pajisje të kushtueshme, ajo është krejtësisht subjektive dhe ka sensitivitet të ulët me 89% të grave që palpojnë më pak se 50% të kontraksioneve të tyre.

Një mënyrë më objektive për monitorimin e KU është tokografi, që e bën këtë indirekt nëpërmjet një sonde presioni e lidhur me një aparat rregjistrues dhe e vendosur mbi murin abdominal antar. Studimet e hershme me këtë teknikë treguan që KU rritet me moshën e shtatzënisë, dhe më shumë në mbrëmje. KU u monitorua në 109 shtatzëni me rrezik të ulët që lindën në term, percentili i 95-të ishte 1.3 kontraksione për orë në 21-24 javë, 2.9 kontraksione për orë në 28-32 javë, dhe 4.9 kontraksione për orë në 38-40 javë. U vu re që 96% e rregjistrimeve kishin më pak se 4 kontraksione për orë, dhe ky prag përdoret shpesh për të përcaktuar rrezikun e LPK. Një studim i hershëm i rasteve të kontrollit rekrutoi 76 gra me rrezik të lartë për LPK, për të matur cdo dite ambulatorisht

në shtëpi kontraksionet uterine (që mund të lehtësonin një diagnozë të hershme të LPK), dhe i krahasoi ato me 76 subjekte kontrolli. Përqindjet e rrezikut për LPK ishin të njëjta në grupet e studimit dhe të kontrollit (51% kundrejt 45%), por columi ishte pak më i shkurtuar dhe i dilatuar, dhe nuk kishte asnjë rast me membrana të plasura në kohën e diagnozës në grupin e monitoruar. Për rrjedhojë të gjitha rastet u konsideruan të përshtatshme për tokolizë për një kohe të gjatë, dhe përqindja e lindjeve parakohe ishte më e ulët në grupin e monitoruar (22%) sesa në grupin e kontrollit (41%).

Ndoshta monitorimi i aktivitetit uterin nuk duhet bërë në popullata me rrezik të ulët, pajisja është relativisht e shtrenjtë, monitorimi kërkon kohë, studimet duhet të përsëriten rregullisht për shumë javë shtatzënie dhe të dhënat e analizave kërkojnë një kujdes shëndetësor profesional të specializuar. Pra teknika është e nevojshme vetëm për shtatzënitë e destinuara të jenë në rrezik të lartë për LPK. Disa studime të randomizuara të kontrolluara, kanë vlerësuar përdorimin e monitorimit të aktivitetit uterin në shtëpi në shtatzënitë me rrezik të lartë. Gjashtë seritë e para janë rishikuar në një meta analizë që mbledhi më përpara të dhëna të papublikuara nga grupet e studimit, dhe përcaktoi 4 kritere përfundimtare:

- *incidencë e aktivitetit të lindjes parakohe,*
- *incidencë e lindjes para kohe me një dilatacion cervical mbi 2 cm,*
- *pranimi neonatal në qendrën e kujdesit intensiv,*
- *pesha mesatare e lindjes.*

Vlerësimi i gjatësisë së columit uterin

Vlerësimi ekografik i columit në një shtatzëni normale tregon se shkurtimi cervical fillon rreth javës së 32-të. Në shtatzënitë e prekura nga LPK, ky proces mund të fillojë midis javëve 16 dhe 24. Shkurtimi fillon në ostiumin intern dhe mund të vizualizohet si

shkurtim cervical dhe hinkëzim i columit (funneling). Një proces ky që zakonisht ndodh para dilatacionit të ostiumit cervical extern. Vlerësimi ekografik lejon që të konstatohen ndryshimet, dhe dilatacioni cervical të matet me një shkallë më të lartë saktësie, dhe përdorimi i sondës transvaginale e bën këtë të mundshme në pothuajse të gjitha rastet.

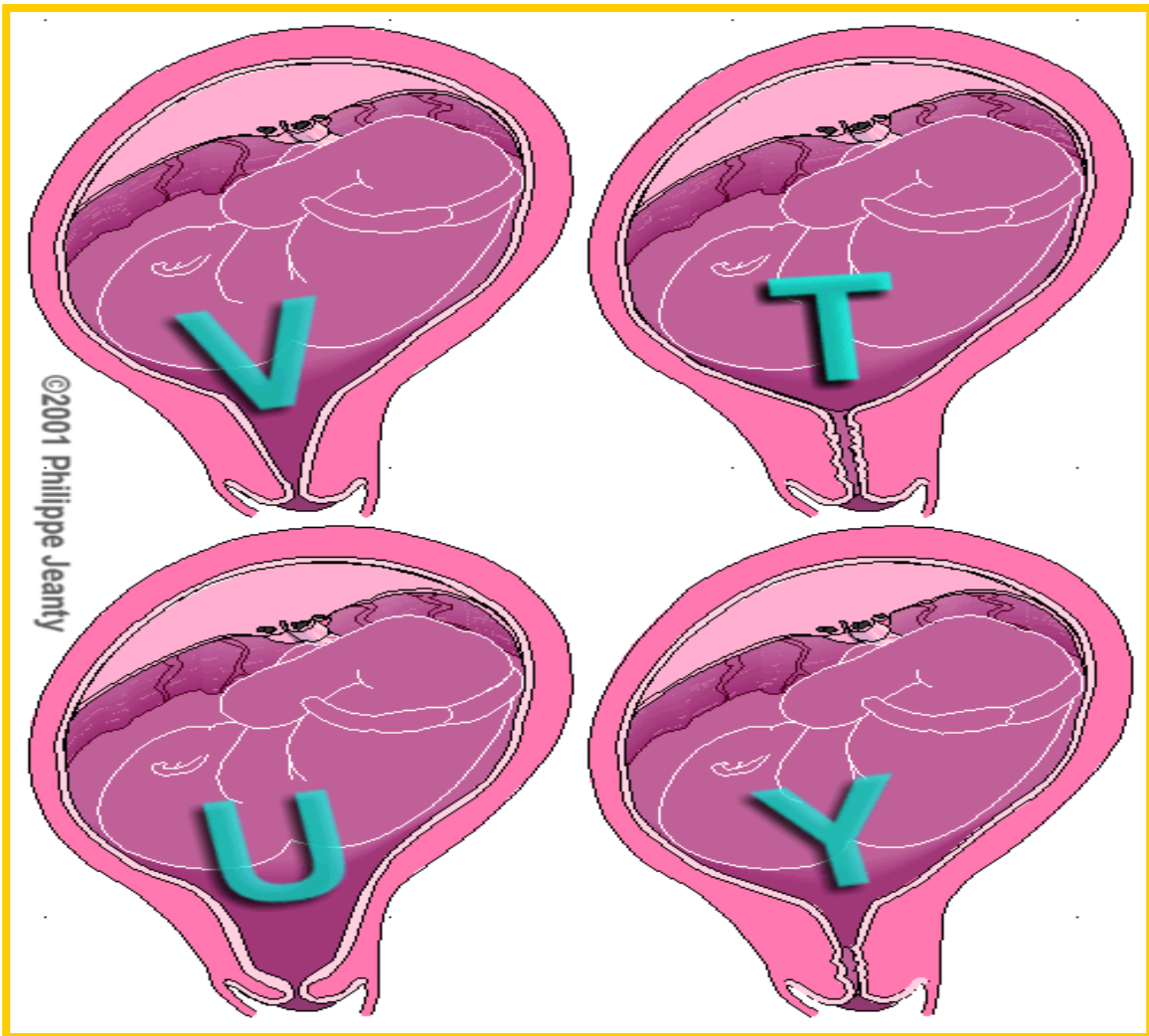


Figura 1. Hinkëzimi i kanalit cervical

Matja ekografike e columit është përdorur në shumë situata për të rritur saktësinë e diagnozës së LPK, dhe për të parashikuar mundësinë e lindjes premature tek një grua.

Kontrollet janë realizuar në popullata me rrezik të lartë dhe të ulët dhe për shkak se prevalenca e LPK varion në këto grupe, të dhënat janë vlerësuar në mënyrë të vecantë për secilin grup. Një varietet teknikash janë përdorur për të vlerësuar columnin me ekzaminim ekografik, dhe shumëllojshmëria e studimeve që përshkruajnë përdorimin e këtij testi janë heterogjene në përshkrim, duke e vlerësuar columnin në stade të ndryshme të shtatzënisë, duke përdorur ekzaminime të vetme ose seriale të tjera, dhe duke zgjedhur mosha shtatzënie të ndryshme në lindje, për të raportuar sensitivitetin dhe specificitetin e testit. Një metaanalizë e tanishme e ekografisë transvagjinale antenatale për vlerësimin e columnit identifikoi 46 studime që përfshinin 31577 shtatzëni, për përshkrimin e efektivitetit të kësaj teknike kontrolli. Rishikimi konkludoi që vlerësimi i të dy elementëve; *gjatësisë cervikale* dhe *hinkëzimit*, të vetme ose të kombinuara, duket të jetë i dobishëm në parashikimin e lindjes spontane parakohe në gratë asimptomatike, megjithëse kishte më pak të dhëna të mundshme për të vlerësuar dobinë e kësaj teknike në pacientet simptomatike.

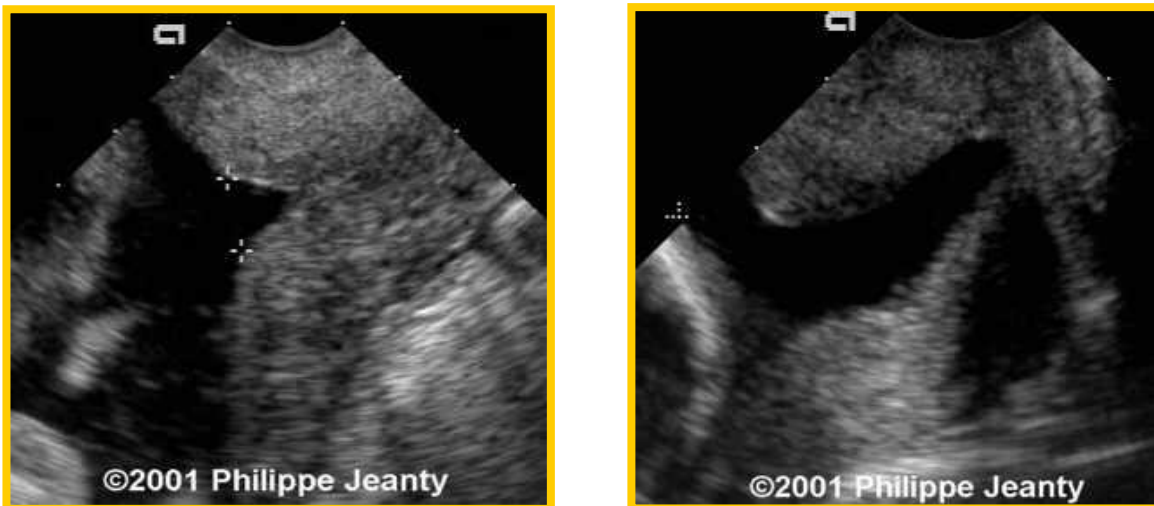


Figura 2. Pamje ekografike të hinkëzimit të kanalit cervical

Matja ekografike e columit

Një nga problemet që lidhet me krahasimin e studimeve që masin ndryshimet cervikale është mungesa e standartit në teknikën e përdorur. Shumë ekografë masin gjatësinë e columit transvaginal, por mund të përdoret edhe matja transabdominale dhe transperineale. Columi mund të jetë i harkuar dhe mund të dallohet hinkëzimi: është e rëndësishme të ndërtohet një metodë që lejon këto diferenca në një mënyrë konsistente. Columi është një strukturë dinamike dhe matjet ndikohen nga faktorë si: mbushja e fshikëzës urinare dhe presioni abdominal.

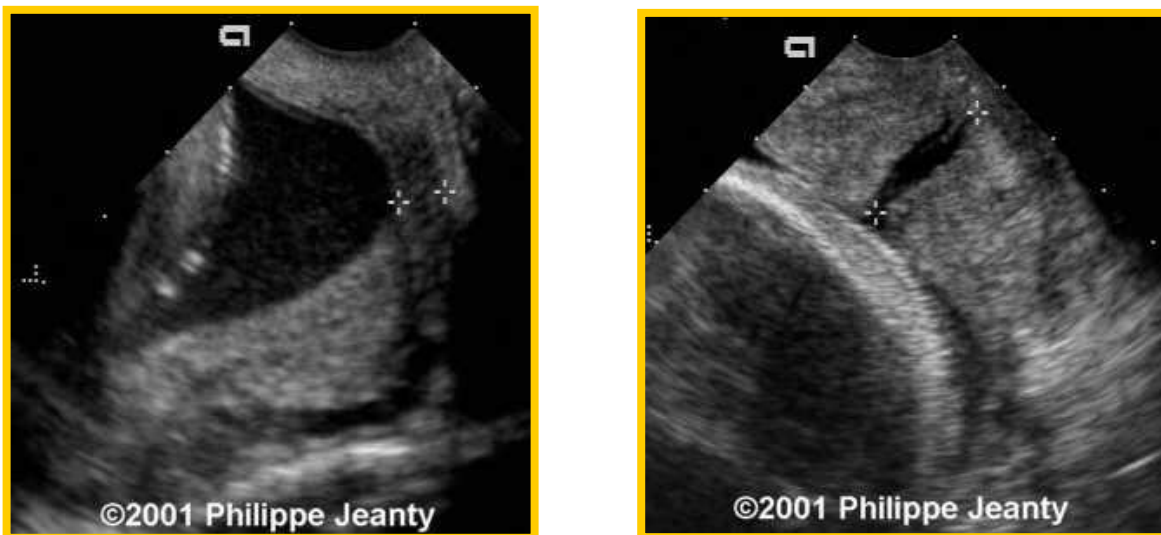


Figura 3. Matja ekografike transvaginale e columit

Një teknikë e standartizuar është përshkruar për matjen cervikale transvaginale. Pasi pacientja ka zbrazur fshikëzën urinare, një sondë transvaginale (5-7MHz) vendoset në fornixin anterior të vaginës, dhe pa ushtrim presioni mbi colum. Krejt gjatësia e mukozës endocervikale sonolucente identifikohet në prerje sagitale, dhe imazhi zmadhohet që të zërë 75% të ekranit. Shënuesit vendosen nga zona ekodense trekëndore që shënon ostiumin extern, në dhëmbëzimin në formë V që shënon ostiumin intern. Kjo distancë matet në vijë të drejtë. Bëhen tre matje për një periudhe prej 3

minutash për të kapur cdo ndryshim në colum, dhe shënohet matja më e shkurtër. Kjo teknikë lejon pamje të qarta të columit dhe segmentit uterin, dhe është e pranueshme për shumicën e pacienteve. Për ato që nuk e pranojnë ekografinë transvaginale, ose kur ajo ndalohet (si në RPM), mund të përdoren teknika alternative si ato transabdominale ose transperineale/translabiale.

Matja transabdominale cervikale në 149 shtatzëni unike me rrezik të ulët, 23 javëshe, tregoi që ishte më e vështirë të shihej columi në qoftë se ai shkurtohej: një gjatësi cervikale më pak se 20 mm mund të identifikohet vetëm në 13% të rasteve, ndërsa gjatësia mbi 40 mm mund të identifikohet në 51% të rasteve.

Studime të hershme të kontrollit transvaginal cervical sugjeruan që duhet raportuar edhe hinkëzimi cervical, dhe kjo gjetje ka një rol parashikues të pavarur për LPK. Hinkëzimi mund të vlerësohet në disa mënyra: subjektivisht, duke përshkruar prezencën ose mungesën, nëpërmjet matjes së dilatacionit në ostiumin intern dhe gjatësisë së kanalit endocervikal që përfshihet, ose nga kombinimi i tyre për të dhënë indeksin cervical. Në një seri prej 469 shtatzënish me rrezik të lartë u mat për së gjati hinkëzimi i përcaktuar në terma gjerësie dhe gjatësie dhe përqindja e columeve të përfshira, dhe nuk u gjet ndonjë informacion shtesë mbi rrezikun kur gjatësia cervikale ishte nën 25mm. Gjithashtu në një rast të 6819 shtatzënive me rrezik të ulët të kontrolluara në 23 javë shtatzëni, në të cilat ishte përcaktuar hinkëzimi si një gjerësi e ostiumit cervical intern mbi 5 mm, hinkëzimi ishte pothuajse gjithmonë i shoqëruar me një colum të shkurtuar dhe nuk pati ndonjë avantazh të dukshëm nga përfshirja e tij në kriteret e kontrollit.

Vlerësimi cervical në pacientet asimptomatike në rrezik të lartë për LPK

Gratë me histori të mëparshme LPK, ose RPM bashkë me gratë që kanë patur intervent kirurgjikal cervical, ose kanë një anomali të njohur uterine janë konsideruar me rrezik të lartë për LPK. Kritere të tjera përfshirjeje janë mosha amtare e rritur, ekspozimi in utero

ndaj DES, dhe anomali amtare gjenetike si sindromi Ehlers-Danlos. Racionalizimi për kontrollin në këtë grup është bërë për të lejuar ndërhyrjen e hershme për të parandaluar fillimin e LPK, ose RPM. Nuk është akoma e qartë së cila është mosha e shtatzënisë më e përshtatshme për kontroll, cfarë pragu cervikal duhet përdorur për të përcaktuar një grup kontrolli pozitiv, ose nëse kontrollet seriale janë më të përshtatshme se një kontroll i vetëm.

Ka një lidhje të fortë midis columit të shkurtuar dhe LPK në shtatzënitë me rrezik të lartë. Cook and assoc. gjetën që gjatësia cervikale më pak se 21 mm në më pak se 20 javë shtatzëni, shoqërohet me 95% lindje nën javën e 34 të shtatzënisë. Guzman and assoc. ekzaminuan 469 gra në rrezik të lartë për LPK, me shtatzëni unike seriale (mesatararisht 3 raste) midis 15-24 javë. Columi ishte 25mm ose më pak gjatësi, në 23.4% të grave, duke përfshirë kështu 76% të atyre që lindën para javës së 34-të. Vlera parashikuese negative e këtij kufiri ishte 96%.

Vlerësimi cervikal në pacientet asimptomatike në rrezik të ulët për LPK

Problemi për kontrollin në një popullatë me rrezik të ulët është që një përqindje sinjifikative e LPK ndodhin në shtatzëni pa faktorë historikë rreziku. Efektiviteti i dukshëm i kontrollit të popullatave me rrezik të lartë, ka bërë që shumë grupe të ekzaminonjë popullatat me rrezik të ulët, dhe vlerësimi i gjatësisë cervikale duhet të jetë me të njëjtat vlera parashikuese edhe këtu. IAMS and assoc. raportuan një studim multicentrik të 2915 shtatzënive, nga 10 qendra universitare perinatale në USA. U ekzaminuan gjatësia cervikale dhe hinkëzimi, por megjithëse hinkëzimi u duk të ishte më parashikues, autorët vunë re që përcaktimi i kësaj shenjë ishte më pak konsistent, me një prevalencë nga 0-12.7% ndërmjet qendrave. Vlera parashikuese e matjes cervikale u raportua në termat e proporcionit të lindjeve spontane parakohe që ndodhen para 35 javëve: kjo ndodhi në 126 shtatzëni të përfshira (4.3%). Gjatësia cervikale nën 20 mm u

gjend në më pak se 5% të grave dhe tek ky grup u përfshinë 23% e lindjeve parakohe. RR i lindjes para kohe u raportua të ishte i shoqëruar me gjatësi të ndryshme cervikale. U demonstrua gjithashtu lidhja sinjifikative e rrezikut për LPK dhe columit të shkurtuar. U tregua edhe që kjo lidhje ishte një vazhdimësi rreziku dhe autorët sugjeruan që duhet ndryshuar koncepti i columit kompetent ose inkompetent dhe sollën evidenca që kompetenca cervikale të konsiderohet si një variabilitet i vazhdueshem.

Vlerësimet cervikale në pacientet simptomatike të LPK

Diagnoza e hershme e LPK lejon ndërhyrje të hershme për të ulur rrezikun e lindjes parakohe ose për të përmirësuar kushtet për neonatin prematur. Diagnoza klinike e aktivitetit të lindjes varet nga prezenca e aktivitetit uterin me shkurtim dhe dilatacion cervical dhe vlerësimi i saktë i columit është i rëndësishëm. Tradicionalisht ekzaminimi vaginal ka tendencë të mos jetë i saktë, me amplitudë të gjerë gabimesh inter dhe intraoperatorë. Përdorimi i ekografisë për të vlerësuar columin në gratë që paraqiten me simptomat e LPK do të rrisë saktësinë, do lejojë trajtim më të hershëm të grave me ndryshime cervikale evidente, por edhe do ulë përqindjen e grave që nuk janë në rrezik për LPK dhe që trajtohen në mënyrë të panevojshme.

Shkurtimi cervical ka disa shkaqe të rëndësishme. Ky proces mund të jetë biologjik ose mund të jetë një dobësim mekanik që bëhet i dukshëm, kur uterus distendohet, mund të jetë dytësor nga fillimi i kontraksioneve uterine ose nga inflamacioni dhe lëshimi i hormoneve lokale; shpesh si përgjigje ndaj infeksionit ose hemorragjisë.

Sipas studimit me të fundit nga B.Kara&Co, publikuar nga AJOG në Qershor 2013, u konkudua që: përpara se të rekomandohet matja e kontrollit të gjatësisë cervikale universale apo selektive, është e nevojshme kryerja e studimeve të tjera për përcaktimin e një strategjie. Pavarësisht kësaj, ekografia TV për matjen e gjatësisë së kolumit duhet të sigurohet për një popullatë të madhe, me qëllim që të identifikojë dhe trajtojë

shtatzënat me kolum të shkurtuar, sepse dihet që komplikacionet e LPK janë shkaqet kryesore të vdekshmërisë infantile. Ky është një hap i vogël, por i rëndësishëm drejt uljes së incidencës së LPK, duke tentuar të parandalojë vdekjet neonatale dhe infantile nëpërmjet ndërhyrjes gjatë shtatzënisë, dhe jo pas faktit.

Është e pamundur që një formë e vetme terapie të trajtojë të gjitha etiologjitë që cojnë në shkurtim dhe dilatacion të columit dhe kjo mund të shpjegojë pse shumë studime rastësore të kontrolluara të serklazhit cervical nuk kanë treguar që ai të jetë efikas në parandalimin e LPK.

ACOG në Qershor 2012 sugjeron që: në shtatzënitë unike të kryhet një matje e gjatësisë së columit në tremujorin e dytë, përpara javës së 25-të. CLX në vlerat <15mm nga java 20-25, duhet të shoqërohet me trajtim me progesteron.

Kontrolli cervical në shtatzënitë gemelare

Incidenca e LPK në shtatzënite multiple është shumë më e lartë, me efekte të ndjeshme në vdekshmërinë dhe sëmundshmërinë perinatale. 5 deri në 10% e binjakëve lindin para javës së 33-të, me një rritje 6 herë krahasuar me shtatzënitë unike të kësaj moshë shtatzënie. Pavarësisht kësaj, ka pak studime që kanë përdorur kontrollin cervical në gemelaret dhe akoma nuk është e qartë nëse ekografia është e nevojshme ose në cilën javë të shtatzënisë duhet kryer.

Një studim perspektiv kohort u përdor për të vlerësuar gjatësinë e columit në gemelaret normale në 177 shtatzëni. Nga 177 shtatzëni, 28 prej tyre (16.3%) lindën para javës së 34-të dhe u përjashtuan nga analizat e mëtejshme. Tek të tjerat gjatësia cervikale mesatare u ul nga 47 mm në 13 javë në 32 mm në 32 javë në mënyrë lineare. Përqindja e shkurtimit cervical ishte 0.8 mm në javë.

1.3 Fibronektina fetale në sekrecionet cerviko-vaginale (fFN)

fFN është një glikoproteinë që gjendet në likidin amniotik, indet placentare, dhe në deciduan bazale. Gjendet normalisht në sekrecionet cerviko vaginale para javëve 16-18-të, para fuzionit të membranave fetale dhe deciduas. Është gjetur edhe në fund të shtatzënisë para fillimit të lindjes, por nuk gjendet normalisht në sekrecionet cerviko vaginale midis javëve 22-37-të. U sugjerua që prezenca e fFN në pjesën e vonët të tremujorit të dytë e të tretë të shtatzënisë ndodh për shkak të shkëputjes korio-deciduale, dhe shpesh është dytësore nga infeksioni.

Studimet fillestare mbi prezencën e fFN në SCV (sekrecionet cervikovaginale) përfshijnë analiza të shumta laboratorike që vonuan mundësinë e rezultateve. Tani një imunoabsorbant i lidhur me enzimën që përmban antitropin monoclonal FCD-6, është zhvilluar që të përdoret në spital, duke e bërë këtë test një kriter më të fuqishëm klinik. Fibronektina fetale është ndoshta parashikuesja më e mire e LPK për shkak të prevalencës së ulët dhe rezultateve pozitive në gratë me rrezik të ulët dhe asimptomatike (3-4%). Sensitiviteti dhe vlera parashikuese janë gjithashtu të ulura.

Një rishikim sistematik i gjerë i 64 raporteve të efektivitetit të kontrollit për LPK me gjetjen e fFN në SCV në një total 26876 gra, është publikuar tani. Janë dy nëngrupe të medha grash asimptomatike dhe simptomatike për LPK. Midis pacienteve asimptomatike përqindja e parashikimit të LPK para 34 javëve ishte 4.01 (95% CI 2.93-5.49) me një mundësi përqindjeje për rezultate negative 0.78 (95% CI 0.72-0.84). Midis simptomatikeve përqindja për rezultate pozitive ishte 5.42 (95% CI 4.36-6.74) për parashikimin e lindjes midis 7-10 ditëve nga testimi, me një përqindje korresponduese negative 0.25 (95% CI 0.2-0.31).

Në një tjetër metaanalizë u gjet që fFN ishte e dobishme në parashikimin e lindjes para 34 javëve me një sensitivitet total 53% dhe specificitet 89%. Sensitiviteti për parashikimin e lindjes brenda 7, 14, dhe 21 ditëve ishte respektivisht 71%, 67%, dhe

59%. Specificitetet korresponduese ishin 89%, 89%, dhe 92%. Analiza të tjera të studimeve në gra asimptomatike që mund të ndahen në gra me rrezik të ulët dhe me rrezik të lartë, treguan që për një mostër të vetme fibronektine, sensitiviteti për dallimin e lindjes para 34 javëve ishte 41% (21%-59%) për gratë me rrezik të ulët me një specificitet 94% (91-96%). Për gratë me rrezik të lartë sensitiviteti ishte shumë më i vogël, 23% (14-32%), por me një specificitet 94% (93-96%). Studimet e mostrave seriale të fibronektinës cervikale treguan një sensitivitet më të lartë në parashikimin e lindjes para 34 javëve në grupet me rrezik të ulët e të lartë, me një sensitivitet respektivisht 68% (52-83%), dhe 92% (62-100%). Specificitetet në secilin grup të mostrave seriale u reduktuan shumë.

Analiza e nëngrupeve të simptomatikeve dhe asimptomatikeve tregoi që ky test ishte më sensitiv në gratë me simptoma të LPK, por dobia e tij si një test kontrolli për të vendosur mbi pranimin në spital dhe administrimin e glukokortikoideve reduktohet nga fakti se specificiteti është shumë më i ulët se në gratë asimptomatike.

U konkludua që fFN është me të vërtetë kriter efektiv në parashikimin e lindjes premature në kohë të shkurtër, veçanërisht në qoftë se ka simptoma të LPK.

Nga meta-analizat e 40 studimeve të fFN vaginale dhe cervikale, për zbulimin e LPK në gratë me dhe pa simptoma sensitiviteti më i lartë u arrit në gratë me simptoma të cilat lindën brenda 7 ditësh, specifiteti ishte 87 % për mungesën e lindjes brenda 7 deri 14 ditësh. Në gratë pa simptoma, fFN ishte më pak parashikuese e lindjes para kohe. Sensitiviteti dhe specificiteti varionte gjerësisht në varësi të një ose më shumë marrje materiali, prevalencës së LPK në popullatën me rrezik të lartë ose të ulët, me një ose më shumë shtatzëni.

Kontrolli i kombinuar cervikal dhe fibronektina

Përdorimi i kombinuar i ekografisë dhe fibronektinës është vlerësuar në pak studime dhe në gra asimptomatike. Rizzo dhe Assoc zbuluan që kombinimi i ekografisë cervikale me kontrollin e fibronektinës rrit aftësinë diagnostike dhe lejon parashikim më të mirë për kohën e lindjes. Studiues të tjerë gjetën që fibronektina dhe gjatësia cervikale kanë aftësi të përafërta për të dalluar LPK me rrezik të lartë e të ulët, por ky kombinim i tyre ka pak benefite. Hincz propozoi një test me dy faza, vetëm kur gjatësia cervikale të ishte nga 21-31 mm. Kjo formë testimi ka një sensitivitet total 86% me një specificitet 90% për parashikimin e lindjes brenda 28 diteve.

Një studim prospektiv konkludoi se fFN ishte më i dobishëm në gratë simptomatike me gjatësi cervikale 16-30mm. Në këtë studim, gjatësia cervikale me ekografi dhe të dhënat e fFN >50ng/ml ishin në mënyrë të dukshme më të besueshme se të ekografisë cervikale 25mm, për parashikimin e LPK. Autorët vlerësuan nëse përdorimi selektiv i fFN pas matjes së gjatësisë cervikale, mund të ulte numrin e testeve fFN të kërkuara. Për sa më lart, gratë me gjatësi cervikale >30 mm, vështirë se mund të lindin brenda 7 ditësh dhe përsëritja e testit fFN nuk përmirësoi dukshëm vlerën parashikuese të matjes vetëm të gjatësisë cervikale.

1.4 Kontrolli për VB në tremujorin e parë të shtatzënisë

VB (vaginoza bakteriale) që karakterizohet nga një tejrritje e një numri të madh organizmash (*Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus*, *Bacteroides sLPK.*, and *Mycoplasma hominis*), është shpesh asimptomatike dhe mund të zgjidhet spontanisht. Megjithëse roli i VB në LPK është kuptuar pak, disa raporte gjetën që rreziku relativ i LPK dyfishohet në qoftë se nëna ka VB. Hipoteza është që organizmat e gjetur në VB ngjiten lart dhe kolonizojnë hapësirën korio-deciduale, çfarë con në LPK ose RPM. Kjo rritje në invazionin e traktit gjenital mund të ndodhë nga rritja e pH, që është shoqërues kyc i VB, duke lejuar bakteret vaginale të shumëzohen masivisht. Dy studime sugjerojnë që infeksioni në shtatzëninë e hershme mund të jetë një faktor me rrezik më të madh se infeksioni VB në fund të tremujorit të dytë dhe fillim të tremujorit të tretë.

Konkluzione

Parashikimi i suksesshëm i LPK lejon ndërhyrje potenciale për reduktimin e rasteve të LPK dhe rrit rezultatin perinatal.

Katër metoda kontrolli janë vlerësuar në mënyrë të zgjeruar.

Monitorimi i kontraksioneve uterine ka sensitivitet të ulët si mjet kontrolli dhe është me vlera klinike të kufizuara.

Vlerësimi i gjatësisë cervikale dhe fibronektinës fetale mund të ketë rol në kontrollin për lindjen parakohe, vecanërisht në popullatat me rrezik të lartë.

Megjithëse ka evidenca të kufizuara të manovrave të suksesshme për parandalimin e lindjes parakohe, ka mundësi të rritet rezultati perinatal nga kryerja e lindjes në mjedis të përshtatshëm spitalor dhe nga dhënia e steroideve.

Një vlerësim i fibronektinës fetale dhe gjatësisë cervikale ka vlerë parandaluese. Parashikimi që lindja nuk është e menjëhershme ka përdorime praktike, si ulja e pranimit të pacienteve në spital, reduktimi i ndërhyrjeve të panevojshme si; serklazhi cervical, dhe reduktimi i numrit të dozave të steroideve që jepen për maturimin pulmonar fetal. Sipas ACOG, Qershor 2012, Buletini 127: parashikuesit e LPK, FF dhe CLX mbeten të dobishëm vetëm për vlerat e tyre negative parashikuese, dhe nuk duhet të përdoren ekskluzivisht në totalin e simptomave akute. Mbetet e paqartë nëse prezenca e VB parashikon lindjen para kohe, dhe studime të tjera nevojiten për të treguar efektivitetin e trajtimit me antibiotikë në fillimet e shtatzënisë me qëllim reduktimin e LPK dhe RPM.

Duke patur njohuri të plota të këtyre testeve të kontrollit, mjekët duhet të synojnë të fokusojnë ndërhyrjet në ato shtatzëni që janë me të vërtetë në rrezik të lartë, dhe të ulin ndërhyrjet në shtatzënitë e tjera.

2. TOKOLIZA NË LINDJEN PARAKOHE (LPK)

Një gamë e gjerë medikamentesh është përdorur për të dominuar kontraksionet uterine, ku përfshihen β -agonistët, bllokuesit e kanaleve të kalciumit, inhibitorët e sintezës të prostaglandinave, donorët e oksidit nitrik, dhe antagonistët e receptorëve të oksitocinës. Ka pak informacion të besueshëm rreth praktikës klinike të tanishme, por vihet re që hidrokloridi i ritodrinës mbetet më i përdoruri. Sulfati i magneziumit është popullor në USA dhe në disa vende të tjera të botës, por rrallë përdoret për këtë qëllim në EU dhe UK.

Cochrane Library dhe Cochrane Control Trial Register Issue 1, 2001 kanë bërë rishikime sistematike përkatëse. Përcaktimi i tipave të evidencave në këtë udhëzues ndjek parimet e US Agency for Health Care Research and Quality.

2.1 A është tokoliza më e mirë së jotokoliza për LPK?

Është e arsyeshme që të mos përdoren tokolitikët sepse nuk ka ndonjë evidencë të qartë për rezultatet e tyre. Megjithatë tokoliza duhet të merret në konsideratë sepse fitohen disa ditë në të cilat mund të kompletohet një kurs kortikosteroidesh ose transferimi in utero (transferimi i gruas shtatzënë në një qendër terciare).

Një përmbledhje sistematike e 17 studimeve me 2800 gra krahasoi tokolizën me jotrajtimin ose placebo. Në disa prej tyre u përfshi edhe trajtim mbajtës dhe pas ndalimit të kontraksioneve. Në disa studime u përjashtuan gratë me membrana të plasura, por në të tjerat ato u përfshinë. Medikamenti më i shpeshtë i përdorur ishte ritodrina. Ritodrina ka efekte predominuese mbi receptorët β_2 , relakson muskujt e uterusit, arteriolave, dhe bronkeve.

Të tjerë tokolitikë të përdorur në këto studime ishin: izoksisuprina, terbutalina, sulfati i magneziumit, indometacina, dhe atosibani. Duke përmbledhur, tokolitikët shoqëroheshin me reduktim të lindjes brenda 24 orëve (OR 0.47, 95% CI 0.29-0.77), 48 orëve (OR 0.57 95% CI 0.38-0.83) dhe 7 diteve (OR 0.60, 95% CI 0.38-0.95). Për β -agonistet, indometacinën dhe atosibanin, këto efekte ishin statistikisht domethënëse, por jo për MgSO₄. Megjithatë nuk kishte një reduktim statistikisht domethënës të lindjeve para 30 javëve (OR 1.33, 95% CI 0.53-3.33), para 32 javëve (OR 0.81, 95% CI 0.61-1.07), ose para 37 javëve (OR 0.17, 95% CI 0.02-1.62).

Që prej këtyre studimeve janë zhvilluar edhe tre studime të tjera të kontrolluara me placebo. Më i madhi krahasoi atosibanin me placebo (531 gra). Përfundimet e këtij studimi janë në linjë me rezultatet e studimeve të sipërpërmendura, megjithëse koha e lindjes nuk u raportua për të gjitha gratë, nuk pati një efekt të qartë mbi lindjen para 37 javëve (rreziku relativ [RR] 1.17; 95% CI 0.99-1.37) ose përpara 28 javëve ([RR] 2.25; 95% CI 0.8-6.35).

Studimi i dytë në 158 gra krahasoi patchet e lekurës me gliceril trinitrat me patche placebo. Nuk pati evidenca të qarta për lindjen Brenda 48 orëve [RR] 0.92; 95% CI 0.53-1.58) ose përpara 37 javëve [RR] 1.01; 95% CI 0.73-1.4).

Studimi i tretë krahasoi gliceril trinitratin me placebo në 33 gra, por ishte shumë i vogël për të dhënë konkluzione mbi përfitimet apo dëmet e tij.

Një studim më aktual përfshiu 10 prova me 904 gra duke krahasuar tokolizën me placebo. U konkludua që përdorimi i tokolitikëve bëri të mundur një vonesë të lindjes nga 48 orë deri në 7 ditë, gjë të cilën placebo dhe mos-përdorimi i tokolitikëve nuk e bënë të mundur.

Në tërësi, këto studime treguan që tokoliza redukton përqindjen e lindjeve deri në 7 ditë pas fillimit të trajtimit. Shumica e grave në këto studime ishin shtatzëni unike.

Tokoliza nuk ishte e shoqëruar me ndonjë efekt të qartë në vdekshmërinë peri ose neonatale, as edhe në sëmundshmërinë neonatale.

Tokoliza nuk ishte e shoqëruar me ndonjë efekt të qartë në vdekjen perinatale (OR 1.22, 95% CI 0.84-1.78), ose me sëmundshmërinë neonatale të lidhur me lindje shumë të hershme si SDR (OR 0.82, 95% CI 0.65-1.07), ose HIV (OR 0.73, 95% CI 0.46-1.15).

Në të tre studimet e publikuara, në atë që krahason atosibanin me placebo, nuk kishte diferencë të qartë midis grupeve në vdekshmërinë perinatale ([RR] 2.25; 95% CI 0.79-6.40). Ndjekja për një periudhë një vjecare pas lindjes tregoi rritje në vdekjet në vitin e parë të jetës më shumë të lidhura me atosibanin sesa me placebo ([RR] 6.15; 95% CI 1.39-27.22). Një shpjegim i mundshëm për këtë rritje ndoshta lidhet me gratë në moshë barre shumë të hershme (nën 26 javë), ku marrja e atosibanit shkakton bllokimin e receptorëve të vazopresinës fetale, cka çon në ndryshime në volumnin e LA, me rezultat alterimin e zhvillimit renal dhe pulmonar fetal. Megjithëse atosibani është i licensuar në trajtimin e PP, të dhënat janë të pamjaftueshme për ecurinë afatgjatë të fëmijëve të ekspozuar ndaj tij in utero.

Studimi që krahasoi patchet e glycerol trinitratit me placebo raportoi pak vdekje perinatale (0/74 me glycerol trinitratin, krahasuar me 3/79 me placebo). Rezultati kryesor në këtë studim ishte një rezultat i kombinuar (ndodhën një ose më shumë sëmundje kronike të mushkërive, enterokolit nekrotizues, hemorragji intraventrikulare e madhe, leukomalaci periventrikulare, ose vdekje perinatale). Pati një reduktim në këtë rezultat lidhur me glycerol trinitratin, i cili ishte në kufij të vlerave statistikore.

Në përgjithësi këto studime së bashku tregojnë që tokolitikët reduktojnë mundësinë e lindjes, deri në 7 ditë pas fillimit të trajtimit. Kjo nuk reflektohet me ndonjë ulje të qartë të vdekshmërisë perinatale, apo sëmundshmërie serioze, megjithatë ka rritje ose ulje të moderuara të këtyre rezultateve. Të demonstrosh besueshmëri mbi këto efekte të moderuara kërkon studime të rastësishme, të gjera, e të cilësisë së lartë. Katër janë shpjegimet e pranueshme për këtë mungesë të efekteve të mëdha në rezultatet bazë perinatale:

- *E para: studimet mund të kenë përfshirë shumë gra që ishin në moshë të madhe shtatzënie ku zgjatjet e mëtejshme të shtatzënisë kishin benefite të vogla për bebin.*
- *E dyta: Studimet mund të kenë përfshirë shumë gra që nuk ishin tamam në lindje parakohe ose në rrezik për lindje parakohe.*
- *E treta: koha e përfituar nga tokolitikët mund të mos jetë shfrytëzuar në mënyrën e duhur si për kortikosteroidet ashtu edhe për transferimin në një njësi me shërbime neonatale më të mira.*
- *E katërta: tokolitiket mund të kenë efekte anësore direkte ose indirekte të dëmshme për bebin (përfshirë zgjatjen e shtatzënisë kur kjo është e dëmshme për bebin), cka ul përfitimet prej tyre.*

Tokoliza duhet marrë në konsideratë për gratë që dyshohet të jenë në partus prematur dhe që kanë patur një shtatzëni pa komplikacione. Është e arsyeshme të mos përdoren tokolitikët.

Gratë që mund të përfitojnë më shumë nga tokoliza janë ato që janë akoma shumë preterm, ato që duhet të transferohen në një spital që siguron kujdes neonatal intensiv, ose ato që nuk kanë kompletuar akoma trajtimin me kortikosteroidë.

Tokoliza nuk duhet të përdoret në rastet e kundërindikimit të zgjatjes së shtatzënisë.

Në mungesë të evidencave të qarta të përfitimeve nga tokolitikët përsa i takon LPK, është e arsyeshme që ato të mos përdoren. Gratë që mund të përfitojnë më shumë nga tokoliza janë ato që janë akoma shumë preterm, ato që duhet të transferohen në një spital që siguron kujdes neonatal intensiv, dhe ato që nuk kanë kompletuar akoma trajtimin me kortikosteroidë. Për këto gra tokolitikët duhet të merren në konsideratë pasi të sigurohemi se nuk ka kunderindikacione për zgjatjen e shtatzënisë.

Tokoliza duhet të merret në konsideratë për gratë që dyshohen për PP dhe që kanë patur një shtatzëni të pakomplikuuar. Cdo kundërindikim për zgjatjen e shtatzënisë

përbën kundërindikim edhe për tokolizën: psh. keqformime kromozomale, kongjenitale letale të njohura, infeksione intrauterine, preeklampsi e rëndë, shkolitje e placentës, dilatacion cervical i avancuar, dhe evidencë të kompromentimit të fetusit ose insuficencë placentare. Kunderindikacionet relative përfshijnë: hemorragji e mesme për shkak të placenta previas, kardiotokograf jo i sigurt, IUGR dhe shtatzënitë multiple.

Për shkak të mungesës aktuale të evidencave që konfirmojnë:

- *përfitimet afatshkurtra nga tokoliza për bebin,*
- *mundësinë e dëmtimeve për nënën,*
- *mungesa e informacioneve të besueshme mbi ecurinë afatgjatë, duhet që evidencat që disponohen të diskutohen me gruan dhe partnerin e saj dhe të merren në konsideratë preferencat e tyre.*

2.2 Zgjedhja e tokolitikut

Megjithëse përdorimi i nifedipinës për PP është indikacion i palicensuar, ajo ka avantazhet e dhënies nga goja dhe cmimin e ulët. Efektet krahasuese të tokolitikëve alternativë janë vlerësuar nga një grup studimesh. Beta- agonistët ulin rrezikun e lindjes brenda 48 orëve (11 studime , 1320 gra; RR 0,63 ;95 % CI 0,53-0,75) krahasuar me placebo, por nuk ka prova të qarta se ata janë më efektivë në parandalimin e lindjes parakohe sesa tokolitikët e tjerë.

Një studim i Cochrane krahasoi bllokuesit e kanaleve të kalciumit me tokolitikë të tjerë në 12 studime me 1029 gra. Në dhjetë nga këto studime, u përdor nifedipina orale dhe në 8 ishte ritodrina intravenoze si alternativë. Përdorimi i bllokuesve të kanaleve të kalciumit, më shume së tokolitikët e tjerë, u shoqërua me një reduktim të numrit të grave që lindën brenda 7 ditëve nga marrja e trajtimit (RR 0,76 ; 95 % CI 0,60-0,97) dhe para 34 javëve të shtatzënisë (RR 0,83 ; 95 % CI 0,69-0,99) në krahasim me tokolitikë të tjerë.

Nifedipina dhe atosibani kanë efektivitet të krahasueshëm për të vonuar lindjen deri në 7 ditë.

Nifedipina e krahasuar me beta-agonistët con në rritje të ecurisë neonatale, megjithëse nuk ka të dhëna afatgjata.

Atosibani si antagonist i receptorëve të oxitocinës është krahasuar me beta- agonistët në katër studime me 1044 gra. Nuk kishte dallim midis grupeve as në lindjen brenda 48 orëve (RR 0,98 ; 95 % CI 0,68-1,41) as në lindjen brenda 7 ditëve (RR 0,91 ; 95 % CI 0,69-1,20).

Atosibani nuk është krahasuar me bllokuesit e kanaleve të kalciumit në studimet e randomizuara. Një rishikim sistematik duke përdorur krahasimin indirekt midis nifedipinës dhe atosibanit arriti në përfundimin se nifedipina ishte shoqëruar me një tendencë jo të konsiderueshme në drejtim të rritjes së vonesës me 48 orë. Enzimat e

ciklo - oxigjenazës (COX) kontribuojnë për prodhimin e prostaglandinave , të cilat janë të rëndësishme për fillimin dhe vazhdimin e aktivitetit të lindjes. Ka patur hipoteza së ndaluesit e enzimave të COX- 2 mund të përdorën për tokolizë efektive dhe me më pak efekte anësore për fetusin.

Indometacina është frenuesja e COX më e përdorura për tokolizë . Studimi Cochrane studioi tetë studime me 557 gra ku u krahasuan frenuesit e COX me tokolitikë të tjerë (beta- agonistë ose MgSO₄). Frenuesit e COX reduktuan lindjen para 37 javëve (3 studime, 168 gra ; RR 0,53 ; 95 % CI 0,31-0,94). Përdorimi afatshkurtër i NSAIDs në tremujorin e tretë të shtatzënisë shoqërohet me një rritje të konsiderueshme të rrezikut për një mbyllje të parakohshme të duktusit. Janë zhvilluar dy studime të randomizuara të kontrolluara për të krahasuar frenuesit e COX- 2 dhe MgSO₄ në tokolizën akute, dhe asnjëra nuk tregoi ndryshim midis përdorimit oral të frenuesve të COX – 2 dhe MgSO₄ intravenoz në vonimin e lindjes parakohe. Megjithatë, ka mungesë evidencash që MgSO₄ vetë redukton rrezikun e lindjes parakohe. Frenuesi i COX- 2, rofecoxib është krahasuar me placebo për profilaksinë në një studim të randomizuar të kontrolluar, i cili tregoi që ka një efekt të rëndësishëm por të kthyesëm mbi funksionet renale të fetusit dhe në duktusin arterial. Nuk ka evidenca të mira se frenuesit e COX- 2 ulin rrezikun e lindjes parakohe.

Donori i oksidit nitrik – nitroglicerina, u krahasua me ritodrinën, albuterolin dhe MgSO₄. Edhe pse pati një ulje të numrit të lindjeve para 37 javëve të shtatzënisë (tri studime, 391 gra , OR 0,53 , 95 % CI 0,35-0,81), nuk pati impakt të qartë mbi lindjen para 32-34 javëve. Trajtimi i lindjes parakohe me MgSO₄ u vlerësua në 23 studime me 2036 gra. Nuk pati asnjë evidencë të qartë që MgSO₄ redukton rrezikun e lindjes parakohe.

Megjithatë, administrimi i MgSO₄ të gratë në rrezik për lindje parakohe zvogëlon rrezikun e paralizës cerebrale fetale (RR 0,68 ; 95 % CI 0,54-0,87 ; pesë studime, 6145

bebe). Nëse një grua është në rrezik për lindje parakohe, ajo duhet të trajtohet me MgSO₄ për 24 orë me qëllim reduktimin e rrezikut për paralizë cerebrale.

Beta-agonistët kanë një frekuencë të lartë të efekteve anësore. Nifedipina, atosibani dhe frenuesit e COX kanë më pak lloje të efekteve anësore, dhe ndodhin më rrallë sesa te beta-agonistët por është e paqartë se si ato krahasohen me njëri tjetrin. Përdorimi i njëkohshëm i shume tokolitikëve duket të jetë i lidhur me një rrezik më të madh të efekteve anësore dhe kështu që duhet të ndalohe.

Pas marrjes së një vendimi për përdorimin e një tokolitiku, zgjidhja më e mirë është ajo me më pak efekte anësore, njëherazi afatshkurtra dhe afatgjata.

Ritodrina është përdorur gjerësisht në të kaluarën dhe përdoret akoma në disa shtete. Ajo ka qenë më e vlerësuar nga studimet por, si të gjithë beta-agonistët, ajo ka një frekuencë të lartë të efekteve anësore që rrezikojnë jetën e gruas, që përshkallëzohen nga efekte të pakëndshme deri në të rënda dhe potenciale. Në vitet e fundit, ka patur interes të konsiderueshëm për të gjetur një alternativë më të sigurtë.

Efekte anësore të përbashkëta të β -agonistëve krahasuar me jotrajtimin ose placebon janë: palpitacionet (38% me β -agonistet kundrejt 4% me kontrollin), tremor (39% me 4%), nauze (21% me 12%), dhimbje koke (19% me 5%), dhimbje kraharori (10% me 1%), dhe dispne (14% me 3%). Gratë që u trajtuan me β -agonistë e ndërprejnë trajtimin për shkak të efekteve anësore në një numër më të madh sesa ato me placebo (5 studime, 1081 gra, RR 11.38; 95%, CI 5.21-24.86). Efektet anësore të raportuara pas përdorimit të β -agonistëve kanë qenë të rralla por serioze dhe me rrezik të madh për jetën, dhe ka patur një numër të vogël të vdekjeve amtare nga përdorimi i tyre. Edema pulmonare është një komplikacion i mirëdokumentuar, që lidhet zakonisht me hidratimin intravenoz agresiv. Një rishikim sistematik raportoi një rast EPA mes 852 grave (1/425 me β -agonistë kundrejt 0/427 placebo).

Për tokolitikët e tjerë u raportuan efekte anësore më të pakta dhe më të rralla. Asnjë studim nuk i ka krahasuar bllokuesit e kanaleve të kalciumit me placebon për trajtimin e PP. Kur krahasohet me tokolitikë të tjerë (ritodrinë në shumicën e studimeve), bllokuesit e kanaleve të kalciumit kanë më pak efekte anësore (RR 0.32; 95%, CI 0.24-0.41), dhe trajtimi u ndërpre më pak herë për shkak të efekteve anësore (RR 0.14, 95%, CI 0.05-0.36).

Efektet anësore të nifedipines, si antagonistit i kalciumit më i përdorur, janë: afshet, palpitacione, nauzea, të vjella, dhe hipotensioni. Nifedipina kundërrindikohet nëq gruaja ka sëmundje kardiake dhe duhet përdorur me kujdes nëq ajo ka diabet ose shtatzëni multiple, për shkak të rrezikut të edemës pulmonare.

Për atosibanin efektet anësore janë: nausea (11% kundrejt 5% me placebo), të vjella (3% atosibani, 4% placebo), dhimbje koke (5% me 7%), dhimbje kraharori (1% me 4%), dhe dispnea (0.4% me 3%). Gratë e trajtuara me atosiban kishin më shumë gjasa për ta ndërprerë trajtimin për shkak të efekteve anësore sesa placebo (RR 0.04, 95%, CI 0.2-0.11). Atosibani nuk është krahasuar me antagonistët e kalciumit. Sëmundjet kardiake dhe diabeti nuk janë kundërrindikacione për atosibanin.

Frenuesit e COX tolerohen mirë nga gratë, dhe krahasuar me placebon nuk ka ndonjë efekt të qartë mbi nevojën e ndërprerjes së trajtimit (3 studime, 101 gra, RR 1.58, 95%, CI 0.66-3.78). Kur krahasohet me tokolitikë të tjerë rezultojnë më pak gra që e ndërpresin trajtimin për shkak të efekteve anësore.

Efektet e tjera anësore (përvec dhimbjes së kokës) u reduktuan në gratë që merrnin nitroglicerinë (donor i oksidit nitrik), më shumë sesa me ritodrinën, albuterolin, ose MgSO₄. Por dhimbja e kokës ishte më e madhe.

MgSO₄ ka efekte anësore për gruan dhe është jo efektiv për të vonuar lindjen parakohe, pra nuk duhet përdorur. Të përdorësh më shumë se një tokolitik duket se rrit rrezikun e efekteve anësore, dhe prandaj duhet ndaluar.

2.3 Cilat janë efektet e tokolitikëve mbi bebin?

Blllokuesit e kanaleve të kalciumit shkaktojnë më pak sindroma të detresit respirator neonatal RR 0.63; 95%, CI 0.46-0.88, më pak enterokolit nekrotizues RR 0.21, 95%, CI 0.05-0.96, dhe më pak hemorragji intraventrikulare RR 0.59, 95%, CI 0.36-0.95.

Nifedipina e kalon placentën, por është e paqartë nëse ajo ka ndonjë efekt afatgjatë mbi fëmijën. Studimet në kafshë me doza shume të larta kanë treguar anomali të gjakut fetal dhe placental, dhe zhvillim anormal. Te njerëzit nuk janë konstatuar difekte specifike kongenitale.

Efektet e tokolitikëve mbi bebin janë të paqarta. Shumica e tyre janë krahasuar me β -agonistët. Të dhënat janë të pamjaftueshme nga ndjekja afatgjatë për të nxjerrë konkluzione të besueshme mbi efektet e tyre mbi bebet.

Antagonisti i receptorëve të oksitocines – atosibani, është krahasuar me β -agonistet në 4 studime me 1044 gra. Nuk kishte diferencë të qartë midis grupeve në vdekshmërine neonatale RR 0.7; 95%, CI 0.27-1.81, apo në sëmundshmërinë neonatale. Diferenca e vetme ishte që atosibani shoqërohej me rritjen e peshës së lindjes, për peshë nën 1500 gram RR 1.96; 95%, CI 1.15-3.35. Atosibani nuk është krahasuar me nifedipinën. Një rishikim sistematik që përdori krahasimin indirekt midis tyre, konkludoi që nifedipina shoqërohej me një reduktim të sindromit të detresit respirator, por të dhënat ishin të pamjaftueshme për konkluzione të besueshme rreth matjeve të sëmundshmërisë dhe vdekshmërisë fetale.

Frenuesit e COX e kalojnë placentën dhe në efektet anësore të fuqishme të tyre për bebin përfshihen – mbyllje e parakohshme e duktusit arterial që pasohet nga hipertensioni pulmonar, duktus arterial persistent, enterokolit nekrotizues, dhe hemorragji intraventrikulare. Studimet e bëra janë shumë të vogla për të sjellë informacion të besueshëm mbi efektet potenciale te bebi.

MgSO₄ është studiuar në 23 studime me 2036 gra, në të cilat ekspozimi ndaj MgSO₄ u shoqërua me një rrezik të rritur të vdekjes fetale neonatale ose infantile (7 studime, 727 fëmijë RR 2.82, 95%, CI 1.20-6.62).

Doza e sugjeruar e nifedipinës, është një dozë fillestare orale 20 mg, e ndjekur nga 10-20 mg, 3 deri në 4 herë në ditë, duke u përshtatur sipas aktivitetit uterin për deri në 48 orë. Një dozë totale mbi 60 mg rrit 3 deri në 4 herë efektet anësorë.

Nuk ka një konsensus për dozat e nifedipinës në tokolizë.

Efektiviteti i kostos nuk është raportuar akoma, por cmimi i atosibanit është 10 herë më i shtrenjtë se nifedipina.

Nje analizë mbi koston në USA krahasoi terbutalinën, MgSO₄, indometacinën dhe nifedipinën, dhe konkludoi që indometacina dhe nifedipina janë më të lirat.

Nuk ka evidenca të mjaftueshme për konkluzione nëse duhet përdorur apo jo tokoliza në PP në shtatzënitë multiple.

Nje seri rastesh të raportuara kanë sugjeruar një lidhje midis nifedipinës së përdorur në shtatzënitë multiple dhe edemës pulmonare, duke sugjeruar që atosibani mund të jetë më i preferuar në këtë kontekst. Megjithatë, kjo nuk u konfirmua nga një studim prospektiv kohortë.

Nuk ka evidenca të mjaftueshme për konkluzione nëse duhet vazhduar apo jo me terapi mbajtëse pas 48 orëve të para. Prandaj terapia mbajtëse nuk rekomandohet.

Të dhënat nga rishikimet sistematike nuk sigurojnë evidencë të mjaftueshme nëse β-agonistët orale (220 gra), terapia orale me magnesium (100 gra), ose ndonjë terapi tjetër mbajtëse (1590 gra) parandalon lindjen parakohe dhe pasojat e saj pas rrezikut për PP. Për më tepër një studim krahasoi atosibanin subkutan me placebon (513 gra). Megjithëse atosibani vonoi episodin e ardhshëm të rrezikut për lindje parakohe, nuk ka

evidencë të mjaftueshme për konkluzione të sigurta rreth efekteve të tij. Nuk ka evidencë të mjaftueshme për konkluzione të sigurta për terapinë mbajtëse në rrezikun e PP.

Pra, terapia mbajtëse nuk rekomandohet në praktikën rutine.

2.4 Konkluzione

Përdorimi i një tokolitiku nuk con në një reduktim të vdekshmërisë perinatale ose neonatale, as edhe të sëmundshmërisë neonatale. Efekti kryesor i tokolitikëve kur përdoren për gratë në PP, është ai i reduktimit të numrit të atyre që lindin brenda 48 orëve ose brenda 7 ditëve që nga fillimi i trajtimit. Të dhënat mbi ecurinë afatgjatë janë kaotike, mbetet për tu përshëndetur fakti që për disa gra mund të ketë përfitime nga tokoliza (ato që kanë nevojë për tu transferuar në qendrat e kujdesit neonatal , ose ato që kanë nevojë për trajtim me kortikosteroidë).

Në qoftë se do të kishte parashikues të grave të dyshuara për PP, atëherë tokoliza do tu rezervohej atyre. Fatkeqësisht pak teste ofrojnë vlera parashikuese të dobishme. Fibronektina fetale që u përfol si një test parashikues, premtues, ka saktësi të limituar në parashikimin e PP brenda 7 ditëve, për gratë me simptoma të lindjes parakohe. Matja ekografike e gjatësisë cervikale është gjithashtu një test parashikues premtues për gratë simptomatike. Mbetet e paqartë nëse ndonjë test parashikues, ose ndonjë kombinim i tyre është mjaftueshëm i saktë për të qenë kosto-efikas.

Nifedipina dhe atosibani janë zgjedhjet e para të tokolizës dhe duket se kanë efektivitet të përafërt në vonimin e lindjes, efekte anësore amtare të pakta dhe më pak rrezik për komplikacione serioze të rënda të rralla, sesa ritodrina ose indometacina. Megjithëse përdorimi i nifedipinës për PP është i palicensuar si indikacion, nifedipina ka avantazhin e administrimit oral dhe cmimit të ulët.

2.5 Efektet anësore të tokolitikëve

B-simpatikomimetikët. Megjithëse β -simpatikomimetikët, kryesisht ritodrina, janë studiuar në studime të rastësishme të kontrolluara për të përcaktuar efikasitetin e tyre në trajtimin e LPK, fatkeqësisht numri i përgjithshëm i grave të studiuara nuk mund të na sigurojë informacion të besueshëm mbi incidencën e dëmeve serioze amtare nga kjo terapi. Megjithatë, një rishikim sistematik nga Gyetvai and assoc. tregoi efektet anësore amtare të mëposhtme të krahasuara me jotraajtimin ose placebon: palpacione (48% me 5% placebo), tremor (39% me 4%), nausea (20% me 12%), dhimbje koke (23% me 6%), dhe dhimbje kraharori (10% me 1%). Efekte anësore të rralla por serioze dhe që kërcënojnë jetën janë raportuar gjatë përdorimit të β -simpatikomimetikeve.

- **Edema pulmonare** njihet si një dëmtim amtar serioz dhe në shume raste kjo ndodh për shkak të tepricës së likideve. Incidenca aktuale e këtij problemi është e vështirë të vlerësohet nga literatura, por varion nga 5% e grave të trajtuara deri “në pak raste”. Gratë që marrin terapi me kortikosteroide për maturimin pulmonar fetal, gra që marrin kombinime të agjentëve tokolitikë (β -simpatikomimetikët dhe $MgSO_4$), ato me korioamnionite të padiagnostikuara, dhe ato me shtatzëni multiple, janë raportuar që janë në rrezik të rritur të edemës pulmonare.
- **Ishemia miokardiale**, me shumë mundësi si rezultat i mikronekrozave miokardiale difuze, është raportuar në gratë që marrin tokolizë me β -simpatikomimetike, dhe përbën një dëmtim të rrallë, por serioz amtar. Një numër efektesh biokimike amtare ndodh me këto medikamente. Por rrallë shkaktojnë probleme serioze, derisa gjenden sëmundje amtare të mëparshme si diabeti, sëmundjet kardiake, ose tireotoksikoza.
- Nivelet e sheqerit në gjak rriten në afro 40% të grave që marrin beta-simpatikomimetikë, vecanërisht në qoftë se kombinohen me administrimin e kortikosteroideve, dhe rastësisht mund të cojnë në **ketoacidozë** të rëndë në shtatzënat diabetike.
- **Hipokalemia** është transitorë dhe rrallë mund të jete problem serioz. Nivelet e

kaliumit në serum përgjithësisht bien, të shkaktuara nga kalimi i kaliumit nga likidi amtar jashtëqelizor në atë brendaqelizor, si rezultat i ndryshimeve në metabolizmin e karbohidrateve. Megjithëse beta-simpatikomimetikët kane qenë kryesorët në rregjimet për trajtimin e PP, agjentë të tjerë po përdoren gjithnjë e më shumë sepse kanë më pak efekte anësore dhe efektivitet të përafërt.

Megjithatë asnjë medikament tokolitik nuk është pa rreziqe për nënën.

Antiinflamatorët josteroidale (AINS). AINS janë ndaluesit e enzimës së ciklooksigenazës (prostaglandine sintetazës), që luan një rol integral në fillimin dhe mbajtjen e aktivitetit të lindjes. Indometacina ka qenë AINS me i përdorur për tokolizë në 20 vitet e fundit. Efektet anësore kryesore amtare përfshijnë; ***ulceracionin peptik, hemorragji gastrointestinale*** dhe ***reaksione alergjike*** që ndodhin pavarësisht mënyrës së administrimit.

MgSO₄. Një rishikim sistematik i tanishëm i 20000 grave në 23 studime nuk gjeti mbështetje për përdorimin e MgSO₄ për shkak se nuk u arrit të parandalohet, ose të vonohet lindja.

Megjithatë, në mënyrë të habitshme, pavarësisht mungesës së dukshme të efektivitetit MgSO₄ ka qenë medikamenti më popullor parenteral i përdorur si tokolitik në Amerikën e Veriut. Studimi i Elliot për efektet anësore amtare zbuloi që ato ndodhin në 7% të pacienteve dhe u nevojit ndërprerja e trajtimit në 2% të tyre. *Vazodilatacioni kutan, skuqje e fytyrës, nausea, të vjellat, palpitationet, dhe dhimbjet e kokës* janë efektet anësore më të shpeshta. Më të pakta, por shumë shqetësuese, janë *hipotermia amtare, demineralizimi i kockave, dhe ileusi paralitik*. Efekti anësor amtar më domethënës është EPA-edema pulmonare akute.

Calciblokuesit. Një raport i favorshëm e i hershëm i Read and Wellby, për përdorimin e bllokuesve të kanaleve të kalciumit si tokolitikë, bëri që nifedipina të përdoret në menaxhimin e LPK. Analiza e efekteve anësore amtare është e kufizuar për shkak të raportimeve inkonsistente të studimeve. Një rishikim tregoi ndërprerje të pakta të trajtimit për shkak të efekteve anësore nga nifedipina krahasuar me β -simpatikomimetikët (0% me 7%). Efekte më të pakta anësore janë raportuar në gratë që përdorin nifedipinën, sesa në ato me ritodrinë. Megjithatë janë raportuar raste të EPS, hipotensionit amtar dhe hepatotoksicitetit, çfarë kërkon kujdes në përdorimin e tyre.

Antagonistet e receptorëve të oksitocines (Atosibani). Antagonisti i receptorëve të oksitocinës, atosibani është krahasuar me tre β -simpatikomimetike të ndryshme (ritodrina, salbutamoli, terbutalina) në një studim të gjerë multicenter. U vu re që shoqërohej me më pak efekte anësore amtare. Atosibani është licensuar aktualisht në EU dhe UK si tokolitik, dhe vlerësimi i përdorimit më të gjerë të tij është lejuar megjithëse kostoja e tij e lartë mund ta kufizojë përdorimin.

2.6 Përdorimi antenatal i kortikosteroideve (PAK) tek gratë e rrezikuara për LPK

Është demonstruar se përdorimi i tyre ul incidencën e sindromit të detresit respirator (SDR), dhe vdekshmërisë në ditën e parë të lindjes, tek gratë e rrezikuara për LPK. Efikasiteti i PAK është konfirmuar nga një numër i madh studimesh. Reduktimi në rëndesën dhe incidencën e SDR ka rezultuar në ulje të kërkesës për terapinë me surfaktant me përqëndrim më të ulët të O₂-suplementar, dhe ulje të nevojës për ventilim mekanik të zgjatur në periudhën neonatale. Për më tepër prematurët e ekspozuar ndaj PAK, kanë më shumë stabilitet qarkullues dhe më pak hemorragji intraventrikulare. ACOG dhe të tjerë kanë rekomanduar PAK tek gratë me rrezik për LPK para javës së 34- të të shtatzënisë.

Mekanizmi i veprimit. PAK con në përmirësim të funksionit pulmonar të neonatit me dy mekanizma:

- *Rritja e maturimit në arkitekturën pulmonare*
- *Induksioni i enzimave pulmonare që con në maturim biokimik.*

Efektet arkitekturale. Akselerohet zhvillimi morfologjik i tipit 1 dhe 2 të pneumociteve. Kjo është observuar histologjikisht në petëzimin e qelizave epiteliale, hollimin e septeve alveolare dhe rritjen e citodiferencimit. Këto ndryshime dhe të tjera rrisin volumin maksimal dhe kompliancën pulmonare.

Efektet biokimike. PAK rregullon enzimën në pneumocitet e tipit të 2-të që stimulojnë sintezën e fosfolipidit dhe clirimin subsekuent të surfaktantit.

Evidenca e efikasitetit klinik. Në një studim, administrimi i betametazonit ishte i shoqëruar me një incidence më të ulët të SDR, me përfitim maksimal në grupin e atyre që lindën pas më shumë se 48 orëve, por më pak se 7 ditë pas trajtimit dhe kur agjenti ishte dhënë midis javës së 26-32 të shtatzënisë.

Janë përshkruar dy lloje regjimesh efektive të administrimit të PAK në akselerimin e maturimit të pulmonit fetal:

- *Betamethasone (dy doza nga 12 mg cdo 24 orë i/m).*
- *Dexamethasone (kater doza 6 mg cdo 12 orë i/m).*

Mosha e shtatzënisë gjatë administrimit. Në përgjithësi PAK nuk rekomandohet para javës së 24-t apo pas javës së 34-t të shtatzënisë. Profilaksia me PAK redukton qartë incidencën e SDR dhe vdekshmërinë e përgjithshme tek neonatët e lindur gjatë javëve të 29-34 të shtatzënisë. Ka evidenca të pakta në përdorimin e PAK para javës së 24-t, dhe disi më premtuese për javët 24-28. Nuk është demonstruar ndonjë përmirësim i përfundimit fetal në rastet e PAK pas javës së 34-t të shtatzënisë, meqë dhe rreziku për SDR dhe vdekshmërinë neonatale është i ulët. Për më tepër rreziku për keqzhvillimet e SNQ është më i madh në këtë moshë shtatzënie sepse është periudha e mitozave aktive dhe rritjes së trurit. Mendohet se PAK duhet të merret në konsiderate në shtatzëni më të mëdha se 34 javë nëse ka evidencë të imaturitetit pulmonar nga analiza e LA.

Siguria e një regjimi të vetëm terapie. Duket e sigurt për fetusin apo për të porsalindurin por është e rrezikshme për disa gra shtatzëna.

Fetusi dhe neonati. Një regjim i vetëm i PAK nuk është shoqëruar me efekte anesore të dëmshme tek fetuset apo neonatët, si psh. reduktim i volumit pulmonar, crregullime neurologjike, kufizim të rritjes, apo supresion të rëndësishëm të gjendrave surenale neonatale. Administrimi i PAK mund të japë crregullime të ritmit të zemrës, apo të sjelljes, si psh ulja e variabilitetit, por që kthehen në normë 4 deri 7 ditë pas trajtimit. Respiracioni fetal dhe lëvizjet zakonisht reduktohen, gjë që mund të rezultojë në pikezim të ulët të profilit biofizik apo test jostresant joreaktiv.

Ndryshimet e sjelljes mund të jenë si rrjedhojë e një përgjigjeje fiziologjike të trurit ndaj PAK dhe në mënyrë alternative mund të jenë pasojë e rritjes kalimtare të rezistencës vaskulare fetale dhe TA .

Ndjekja e fëmijëve dhe të rriturve. Në studimet e kryera nuk është vënë re ndonjë ndryshim domethënës midis grupeve përsa i përket rritjes, funksionit pulmonar, seksual, neuropsiçik. Është vënë re një rritje e rezistencës ndaj insulinës tek grupi me PAK, por pa diferenca midis grupeve në sferat e tjera.

Efektet amtare. Shumica e grave shtatzëna tolerojnë pa probleme rregjimin me PAK. Janë raportuar raste me edemë pulmonare, e lidhur primarisht nga kombinimi i PAK me tokolizën, sidomos me instalimin e korioamnionitit. mbingarkesës në likide apo shtatzënisë multiple. Betametazoni ka aktivitet mineralokortikoid të vogël në krahasim me glukokortikoidet e tjere. Hiperglicemia tranzitore shfaqet në shumë gra; efekti steroid fillon zakonisht 12 orë pas dozës së parë dhe mund të zgjatë për 5 ditë. Hiperglicemia mund të jetë e rëndë tek pacientet diabetike nëse nuk monitorohet dhe nuk trajtohet.

Përmbledhje dhe rekomandime për PAK

PAK redukton incidencën e SDR, HIV, dhe mbi të gjitha sëmundshmërinë dhe vdekshmërinë perinatale rreth 50%. Keto efekte janë të pavarura nga gjinia apo raca. ACOG rekomandon që PAK të aplikohet tek cdo grua shtatzënë nga 24-34 javë me membrana intakte dhe me rrezik të lartë për lindje para kohe brenda 7 ditëve të administrimit. Një rregjim unik i PAK konsiston në 12 mg bethametasone cdo 24 orë dy doza, ose 6 mg deksametasone cdo 12 orë 4 doza. Nëse të dy preparatet janë të disponueshëm, betametasoni është më i preferuar se dexametasoni. Trajtimi javor rutinë me PAK nuk është i rekomanduar. Rekomandohet

PAK për gratë me RhPM nga 24-32 javë shtatzëni, në mungesë të ndonjë shenje klinike të korioamnionitit.

Nuk rekomandohet PAK pas javës së 34 të shtatzënisë, sepse ka të dhena të pamjaftueshme përsa i përket rrezikut dhe përfitimeve në moshë të madhe shtatzënie.

3. STUDIMI

Qëllimi i studimit

Vlerësimi i efikasitetit të tokolizës në vonimin e lindjes tek PP për 24 dhe 48 orë.

Hipoteza për tu vërtetuar

- Vlerësimi i gjatësisë së columit është një modalitet i rëndësishëm në parashikimin e PP
- Anamneza obstetrikale është një element parashikues i PP
- Tokoliza mbajtëse nuk është efikase në pacientet me PP

Qëllime afatgjata

- Ndihma në hartimin dhe implementimin e protokolleve kombëtare të menaxhimit dhe trajtimit të PP, bazuar edhe në rekomandimet e fundit ndërkombetare
- Vendosja e një protokollit ndjekëje të grave shtatzëna në nivel kombëtar, në lidhje me PP në të gjitha nivelet e shërbimit shëndetësor në Shqipëri, duke marrë në konsideratë burimet materiale, kosto efikasitetin dhe burimet njerëzore që disponojmë
- Hartimi i një strategjie kombëtare për parandalimin e PP të grave shtatzëna në rrezik të lartë për lindje parakohe.

Ky është një studim retrospektiv i realizuar në SUOGJ “K. Glliozheni” gjatë periudhës kohore Janar 2011- Dhjetor 2011, që synon vlerësimin e efikasitetit të tokolizës në vonimin e lindjes për 24 dhe 48 orë në pacientet e hospitalizuara në këtë spital me diagnozën Partus Prematur.

Gjatë kësaj periudhe numri total i lindjeve ka qenë 4509 gra, prej të cilave 425 (9.4%) kanë patur diagnozën “Partus prematur”. Kriter i përfshirjes në studim ishin kartelat e pacienteve me diagnozën PP (moshë shtatzënie 22j+1d – 34j+0d).

Pas hulumtimit të 425 kartelave u aplikuan kriteret e përjashtimit: rastet me PP > 34 javë shtatzënie (74 raste), diagnoza “false PP” (51 raste), RhPM (32 raste), shtatzënitë me malformacione fetale apo patologji të papajtueshme me jetën (9 raste), FMU (6 raste), pacientet shtatzëna të cilat ishte aplikuar cerclage i columit (11 raste) dhe pesari vaginal (15 raste), shtatzënitë gemelare (17 raste), rastet me status febrilis (29 raste) si dhe kartelat e pacienteve me mungesë të dokumentacionit të nevojshëm për studimin në fjalë (62 raste). U konsideruan diagnozë “false PP” të gjitha rastet të cilët nuk plotësuan kriteret diagnostike të PP si dhe dolën nga spitali pa lindur brenda afatit kohor prej 7 ditësh.

Pas aplikimit të kriterëve përjashtues, rezultuan 119 raste të cilat u përfshinë në studim.

Variablat amtarë të marrë në konsideratë në studim ishin mosha amtare, pariteti, mosha e shtatzënisë, anamneza për PP të mëparshme si dhe faktorë të tjerë rreziku për PP, gjatësia dhe dilatacioni i columit.

Për të gjitha pacientet e studimit u vlerësua lloji i trajtimit tokolitik të përdorur, duke i ndarë në dy grupe: Grupi A pacientet e trajtuara me Nifedipinë (n=87) dhe Grupi B pacientet e trajtuara me tokolitikë të tjerë (n=32). Sa i përket grupit B, tokolitikët e tjerë të përdorur janë Ritodrina, Phloroglucinoli, Indomethacina.

Gjithashtu, në grupin A (tokoliza me Nifedipinë) u mor në konsideratë edhe dozimi i agjentit tokolitik: 4x1 tb kundrejt 6x1 tb në ditë.

Pacientet të cilat iu nënshtruan tokolizës u vlerësuan për vonimin e lindjes me 24 dhe 48 orë nga momenti i fillimit të trajtimit.

Për të vlerësuar efikasitetin e tokolizës në raport me nivelin e prematuritetit, grupi i studimit u stratifikua në 2 nëngrupe varësisht moshës së shtatzënisë: Prematurët e thellë 22j+1d deri 28j dhe prematurët e vonshëm 28j+1d deri në 34j.

Në të gjithë rastet e studjuara u shqyrtua dhe aplikimi i kortikosteroideve për maturimin pulmonar fetal si dhe përdorimi i antibiotikëve.

Rezultatet e këtij studimi u krahasuan edhe me rezultatet e një studimi të ngjashëm të realizuar në vitin 2004-2005 në SUOGJ “K. Gliozheni”, periudhë kur u ndryshua zyrtarisht përkufizimi i PP, bazuar në rekomandimet e OBSH. Në studimin e këtij viti agjentët tokolitikë të përdorur kanë qenë Sulfati i Magnezit dhe Ritodrina.

Konsiderata dhe specifika të studimit

Na duhet të themi përpara se të fillojmë të shpallim rezultatet e studimit se materniteti ynë ka disa vecori objektive që janë pasqyrë e zhvillimit të vendit dhe të sistemit shëndetësor në vecanti. Spitali ynë është një shërbim universitar terciar dhe praktikisht trajton shumë raste nga i gjithë vendi. Megjithë plotësimin gradual me teknikat bashkëkohore, vazhdimisht kemi patur një vdekshmëri të lartë neonatale, krahasuar me rajonin, sidomos për moshat e shtatzënisë 27 deri 32 javë, ndërsa për bebe me moshë shtatzënie nën 27 javë mbijetesat ka qenë pothuajse e pamundur. Për këtë arsye është vënë re një trend për të vonuar sa më shumë lindjen, me trajtime afatgjata me tokolitikë oralë, për shtatzënitë nën 32 javë.

Gjatë studimit ne konstatuam disa problematika të cilat mund të kenë ndikuar në rezultatet e studimit:

- *Mungesa e një protokollit kombëtar të trajtimit të PP*
- *Përdorimi i më shumë se një tokolitiku te një paciente*
- *Dozat e tokolitikëve të përdorura ishin të ndryshme nga çfarë ofronin të dhënat e fundit të literaturës.*
- *Nifedipina e përdorur si tokolitik kryesor, u dozua kryesisht 4X1 ose 6X1 tableta në ditë, pa zbatuar trajtimin e urgjencës (dozën e ngarkesës 1 tb cdo 20 minuta) që*

rekomandohet në të tilla raste

Përpunimi statistikor

Në këtë studim janë marrë të gjitha gratë e shtruar në SUOGJ “K. Gliozheni” në patologjinë e shtatzënisë në vitin 2011, me diagnozën e PP.

Janë përjashtuar nga studimi të gjitha rastet me membrana të plasura, keqformime fetale, FMIU, serklazhe, pesare dhe gjendje febrile në momentin e shtrimit dhe shtatzënitë multiple.

Si perfundim, janë marrë në studim 119 gra për vitin 2011.

Të dhënat e vazhdueshme u paraqiten në vlere mesatare dhe deviacion standard. Të dhënat diskrete u paraqitën në vlerë absolute dhe në përqindje.

Diferencat mes dy grupeve për madhësi mesatare u analizuan përmes testit të Studentit, ndërsa diferencat mes grupeve për variable diskrete, u identifikuan me anë të testit Hi-katror.

Lidhjet rastësore mes variablit të varur (lindur vs jo lindur) dhe variableve të pavarur [mosha e barrës, trajtimi me nifedipinë, trajtimi me phloroglucinol dhe trajtimi me nifedipinë+phloroglucinol (interaction)] u analizuan përmes teknikës së regresionit logjistik binar.

Analiza e të dhënave u krye me anë të paketës statistikore SPSS 19.0. U konsideruan sinjifikante vlerat e $p \leq 0.05$.

4. REZULTATET

- *Nga 119 paciente të shtruara për LPK në Patologjine e Barres, vetëm 9 prej tyre lindën brenda 24 orëve të para që nga momenti i shtrimit, 2 paciente 22-28 javë (1 p.v. dhe 1 s/c) dhe 7 paciente 29-34 javë (4 p.v. dhe 3 s/c). Ndërsa per 48 orë në total lindën 20 paciente, nga të cilat 11 në 24 orëshin e dytë.*

- *Të gjitha lindjet ishin feto vivo.*

- *Një shtatzëni shkoi deri në term.*

- *Në 9 pacientet e lindura brenda 24 orëve të para, është arritur të kryhen vetem 2 cervikometri, në të dyja rastet CLX = 30mm, cka do të thotë se nuk mund të nxirret një konkluzion lidhur me gjatësinë e kolumit.*

- *Gjithashtu nga të 9 pacientet e lindura brenda 24 orëve të para, vetëm një prej tyre ishte status post 2 abortesh spontane, cka do të thotë se nuk mund të nxirret një konkluzion lidhur me partuset premature apo abortet e mëparshme.*

- *Trajtimi me nifedipinë u ndërpre vetëm në dy raste, për shkak të hipotensionit arterial amtar.*

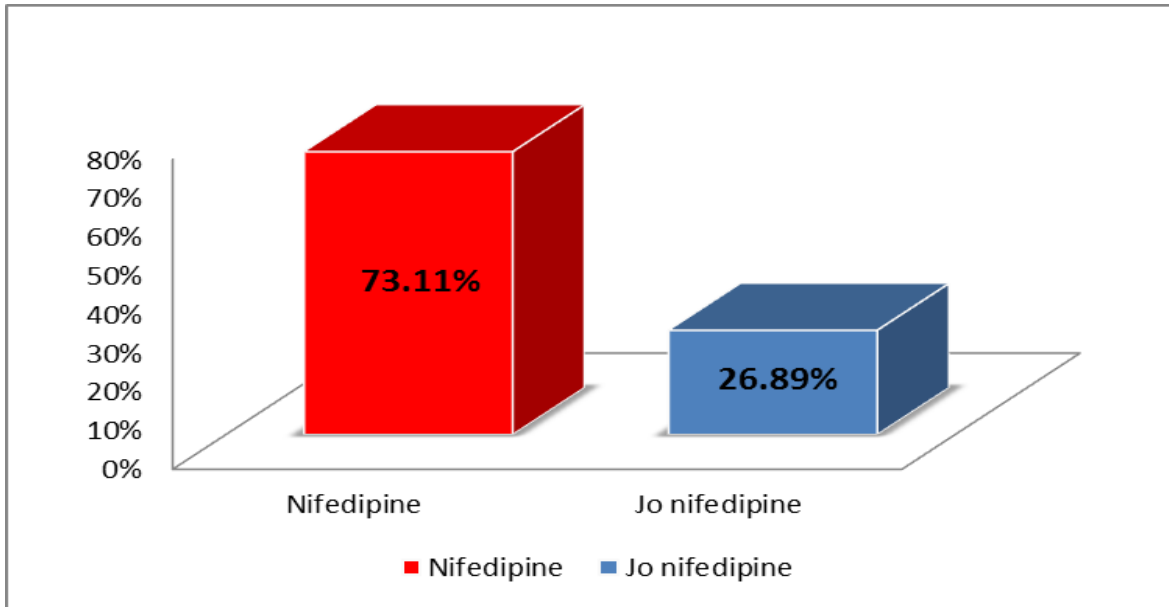
- *Ka vetem 5 raste të trajtimit me antibiotikë, me eritromicinë; edhe këtu nuk mund të nxirret një konkluzion mbi përdorimin e antibiotikeve në partusin prematur.*

Statistika	Mosha amtare	Pariteti	LPK	Aborte	Dilatacioni	CLX
Mesatare	26.86	1.93	.16	1.32	.64	20.45
SD	5.23	1.29	.52	.65	.69	14.19
SE	.48	.12	.05	.12	.06	1.30
Minim	17.00	.00	.00	1	.00	.00
Maxim	43.00	7.00	3.00	3	2.50	41.00

Tabela 1. Të dhënat demografike dhe klinike amtare

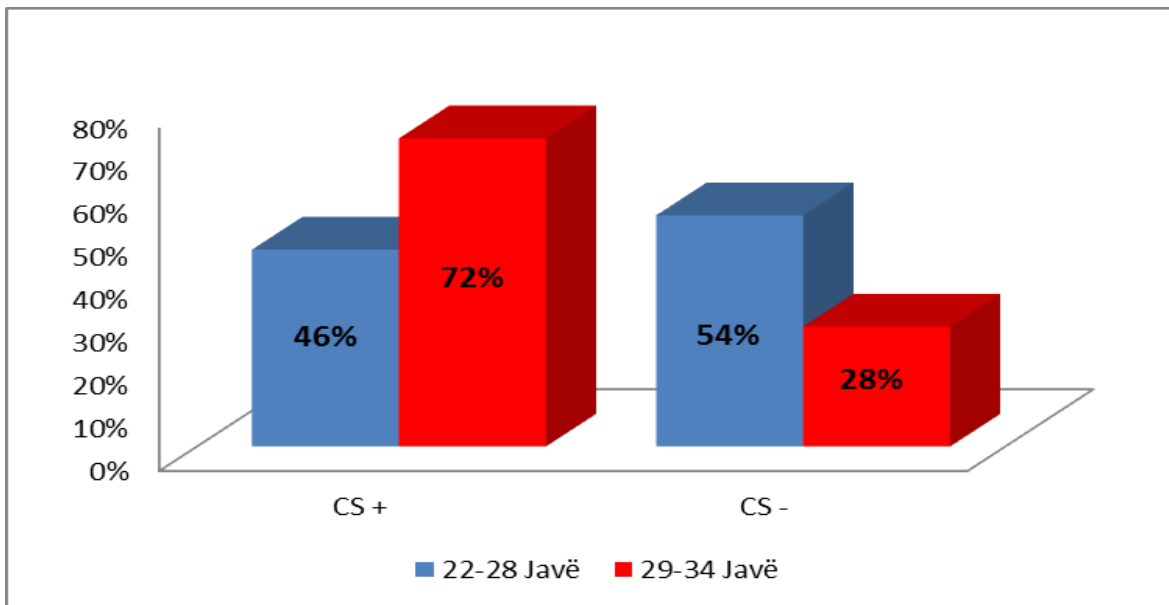
Variabli	Nr i rasteve (n=119)	Përqindja (100.0)	
Mosha e barres	22-28 javë	37	31.1
	29-34 javë	82	68.9
Nifedipinë	Jo	32	26.9
	Po	87	73.1
Shpeshtësia e marrjes së nifedipinës	Jo	26	21.8
	Nifedipine		
	4x1 tb	80	67.2
	6x1tb	13	10.9
Ritodrine	Po	8	6.7
	Jo	111	93.3
Phloroglucinol	Po	59	49.6
	Jo	60	50.4
Nderprerje mjekimi	Po	2	1.7
	Jo	117	98.3
Lindur	e palindur	110	92.4
	e lindur	9	7.6
Mjekim shtese	Po	71	63.0
	Jo	44	37.0

Tabela 2. Variablat amtarë të vlerësuar në popullatën e studimit



Grafiku 1. Përqindja e rasteve në varësi të llojit të tokolitikut të përdorur

Grafiku i mëposhtëm paraqet përdorimin e kortikosteroideve antenatale në repartin e patologjisë së barrës në Spitalin Universitar Obstetrik Gjinekologjik “Koco Glliozheni”, Tiranë.



Grafiku 2. Përdorimi i kortikosteroideve antenatale

Grafiku tregon për një përdorim të ulët të kortikosteroideve antenatale gjatë javëve 22-28, dhe përdorim jo në të gjitha rastet e shtatzënive 29-34 javë.

Variabli	Nifedipinë	Mesatare	SD	SE	T	df	Vlera p
Moshë e gruas	Jo	28.62	5.24	1.03	1.964	117	.05
	Po	26.37	5.14	.53			
Pariteti	Jo	2.19	1.17	.23	1.165	117	.246
	Po	1.86	1.32	.14			
LPKK e mëparshme	Jo	.15	.37	.07	-.064	117	.009
	Po	1.16	.56	.06			
Dilatacioni	Jo	.69	.69	.14	.450	117	.654
	Po	.62	.69	.07			
Cervicometri	Jo	23.31	6.33	3.20	-.461	117	.046
	Po	17.36	3.61	1.41			
Diteqëndrimi	Jo	7.12	3.88	1.55	.960	117	.039
	Po	3.52	1.41	.77			

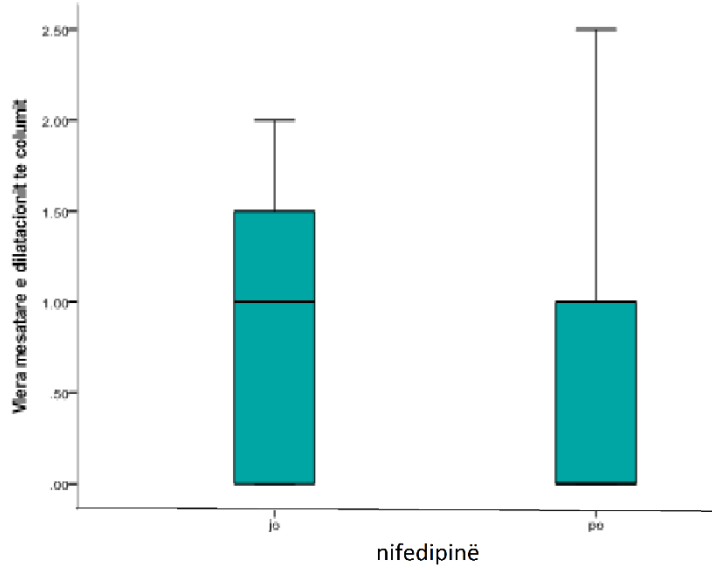
Tabela 3. Krahasimet mes grupeve nifedipinë/jo nifedipinë

Në tabelën më lart janë analizuar diferencat mes grupit që është trajtuar me nifedipinë dhe atij të pa trajtuar me nifedipinë, lidhur me moshën e gruas, paritetin, PP e mëparshme, dilatacionin e columit, cervicometrinë dhe ditëqëndrimin mesatar, nga ku rezultoi se ka një diferencë statistiki të rëndësishme lidhur me:

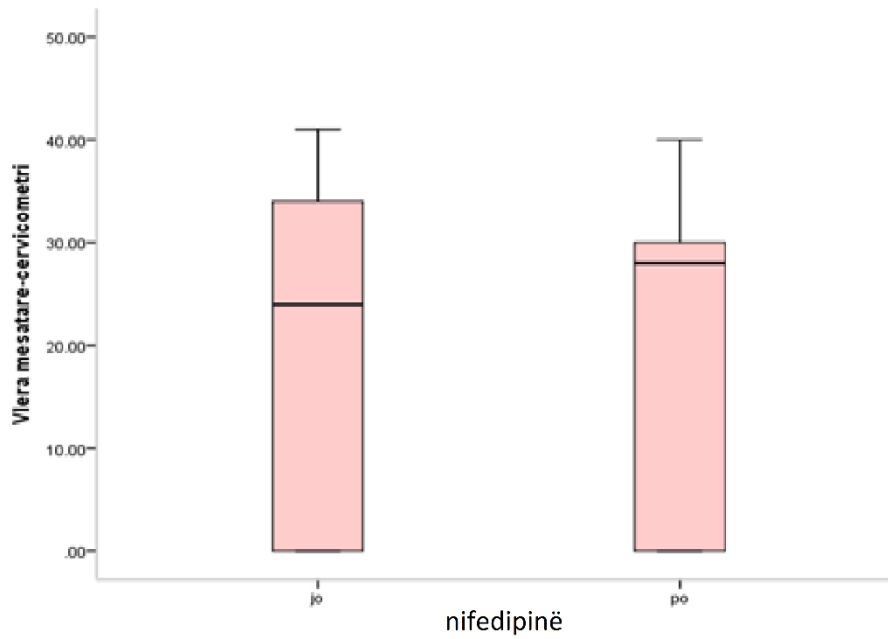
- **PP e mëparshme** ($p=0.009$), ku grupi i trajtuar me nifedipinë (1.16 ± 0.56) ka patur numër mesatar të PP të mëparshme më të lartë se grupi i patrajtuar me nifedipinë (0.17 ± 0.37);
- **Cervicometrinë** ($p=0.046$), ku grupi i patrajtuar me nifedipinë (23.31 ± 6.33) ka përmasat mesatare të cervixit më të mëdha se grupi i trajtuar me nifedipinë (17.36 ± 3.61);

- **Ditëqëndrimin** ($p=0.039$),) ku ditëqëndrimi është shumë më i ulët në grupin e trajtuar me nifedipinë (3.52 ± 1.41), kundrejt atij të patrajtuar me nifedipinë (7.12 ± 3.88).

Nifedipina u përdor kryesisht në rastet me probabilitet më të lartë për lindje parakohe (CLX më i shkurtër dhe/ose PP të mëparshme).



Grafiku 3. Përdorimi i nifedipinës në raport me dilatacionin e kolumit

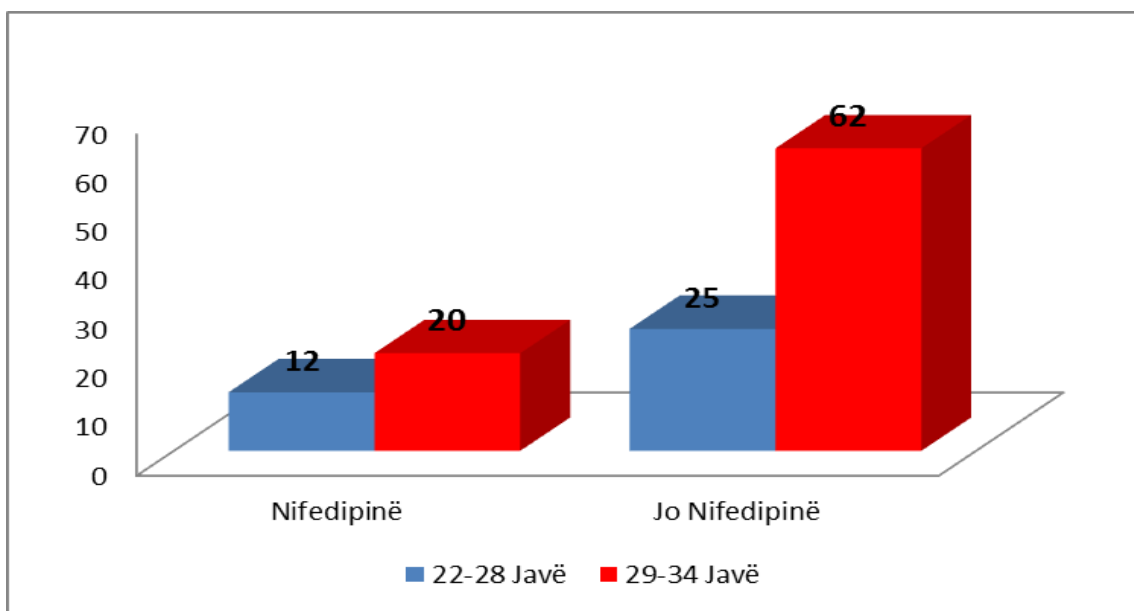


Grafiku 4. Përdorimi i nifedipinës në raport me gjatësinë e kolumit

Cervikometria ($p=0.046$), ku grupi i trajtuar me nifedipinë (23.31 ± 6.33) ka përmasat mesatare të cervixit më të mëdha se grupi i trajtuar me nifedipinë (17.36 ± 3.61);

Moshë e barrës	Nifedipinë		Total (n=119)
	Jo (n=32)	Po (n=87)	
22-28 javë	12	25	37
	37.5%	28.7%	31.1%
29-34 javë	20	62	82
	62.5%	71.3%	68.9%

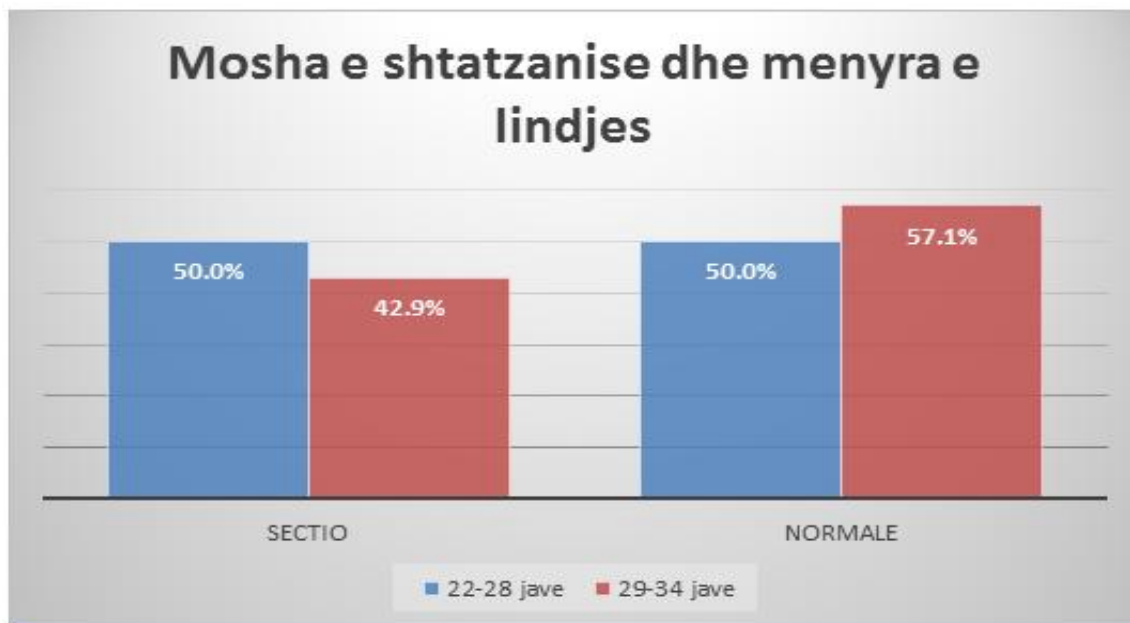
Tabela 4. Moshë e barrës dhe trajtimi me nifedipinë



Grafiku 5. Moshë e barrës dhe trajtimi me nifedipinë

Përmes koeficientit të korrelacionit të Kendal's, u pa se nuk ka lidhje mes moshës së barrës dhe marrjes së nifedipinës ($r=0.172$, $p=0.062$).

Pra, nifedipina duhet përdorur për trajtimin e të gjitha PP nga java 22 deri në javën 34. Duhet ti jepet fund ngurrimit për të përdorur nifedipinë në MSH të vogla.

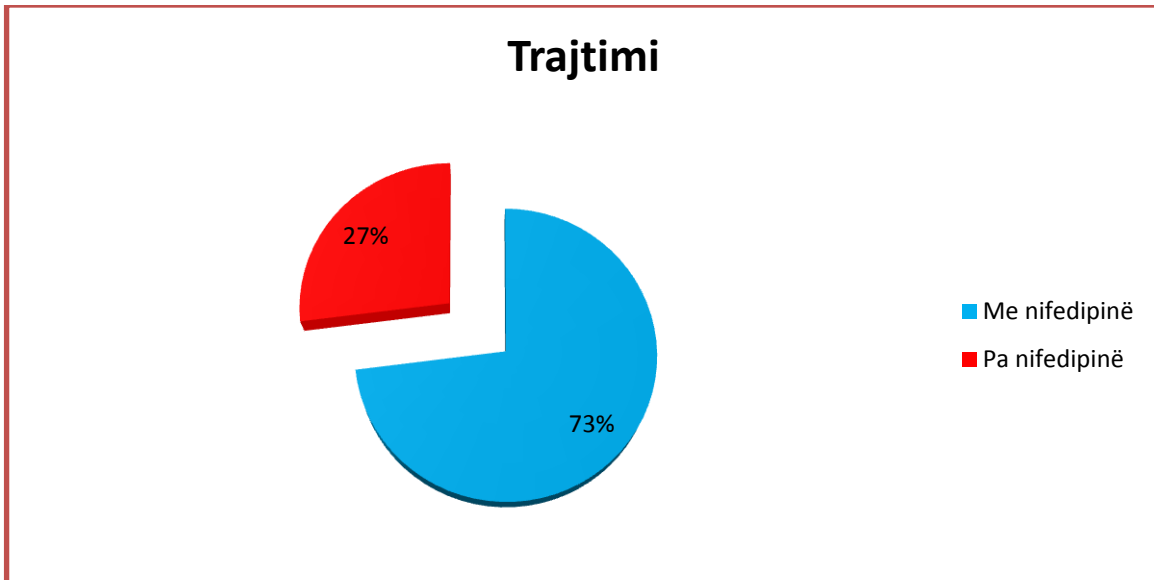


Grafiku 6. Moshja e barrës dhe mënyra e lindjes

Sa më e madhe MB, aq më e madhe është mundësia për të lindur p.v.. Në MB të vogla, ndoshta për shkak të rrezikut të rritur fetal, ka probabilitet më të madh për lindje me s/c.

Marrja e nifedipinës	Lindje (Jo, Po)		Total (n=119)
	e palindur (n=110)	e lindur (n=9)	
Jo	27	5	32
	84.4%	15.6%	100%*
Po	83	4	87
	95.4%	4.6%	100%

Tabela 5. Përdorimi i Nifedipinës dhe lindja pas 24 orësh



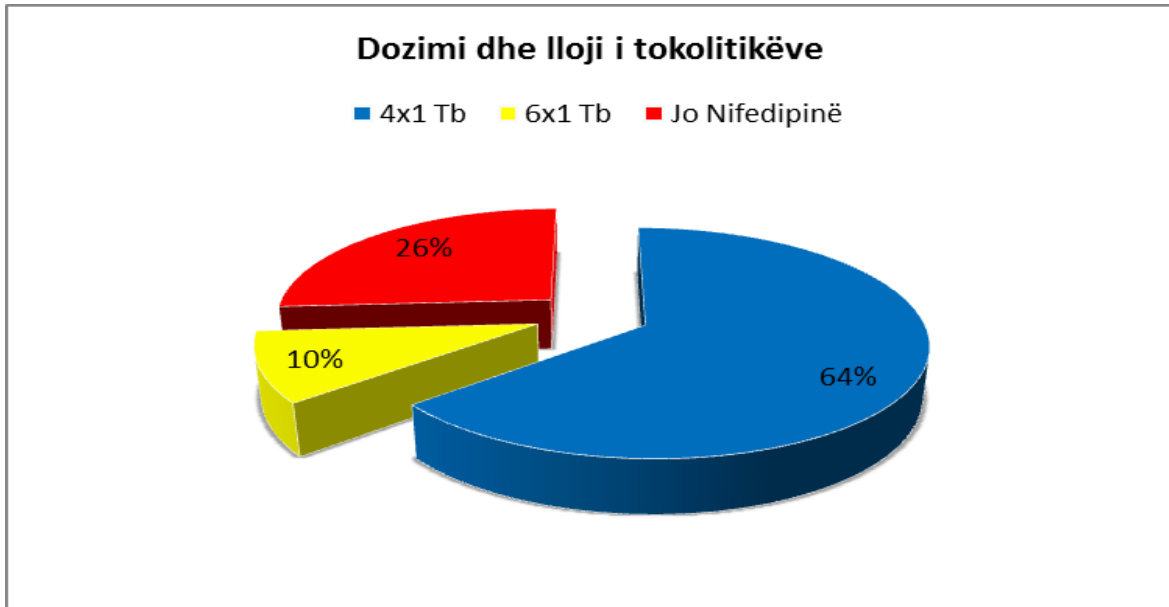
Grafiku 7. Trajtimi

Sa i përket vonimit të lindjes për 24 orë, ka një lidhje sinjifikante mes marrjes së nifedipinës dhe lindjes ($r=0.515$, $p=0.025$). Pacientet e trajtuara me tokolitikë të tjerë lindin para kohe në një përqindje më të lartë se grupi që trajtohet me nifedipinë (përkatesisht 15.6% kundrejt 4.6%).

Në rastet kur është marrë në konsideratë vonimi i lindjes për 48 orë, ka një lidhje sinjifikante mes marrjes së nifedipinës dhe tokolitikëve të tjerë ($p=0.017$). Pacientet e trajtuara me tokolitikë të tjerë lindin para kohe në një përqindje më të lartë se grupi që trajtohet me nifedipinë (përkatesisht 34.3% kundrejt 10.3%).

Marrja e nifedipinës	Lindje (Jo, Po)		Total (n=119)
	e palindur (n=99)	e lindur (n=20)	
Jo	21	11	32
	65.7%	34.3%	100%*
Po	78	9	87
	89.7%	10.3%	100%

Tabela 6. Përdorimi i Nifedipinës dhe lindja pas 48 orësh



Grafiku 8. Dozimi dhe lloji i tokolitikëve

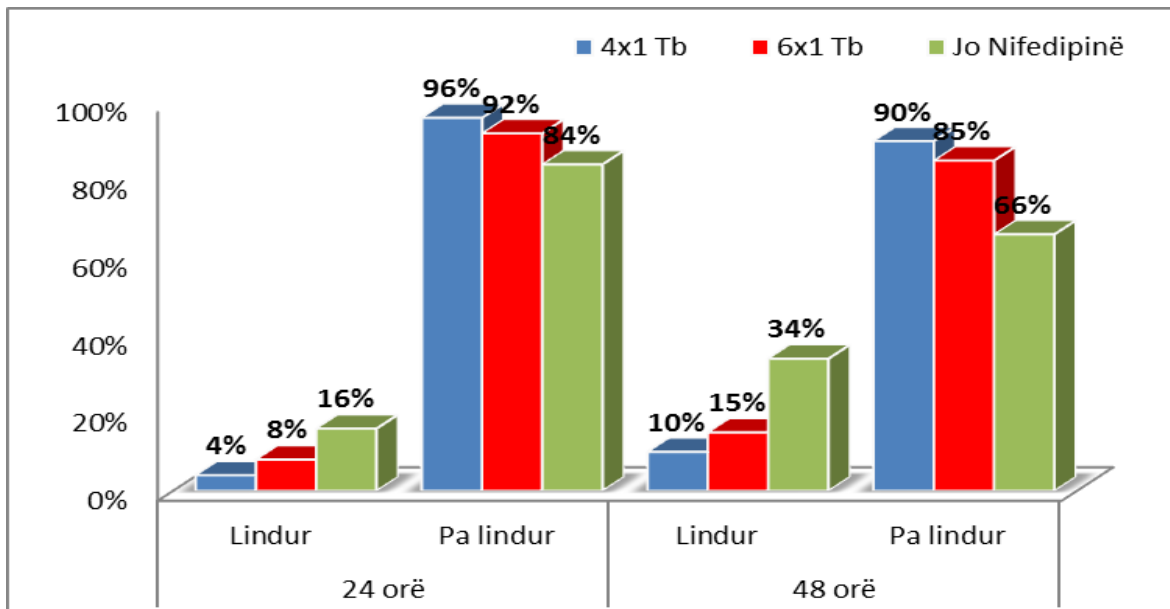
Rastet sipas dozave të nifedipinës me të cilat janë trajtuar, paraqiten në grafikun më sipër.

Dozimi i nifedipinës	Lindur (24 orë)		Total (n=119)
	E palindur (n=110)	E lindur (n=9)	
Jo nifedipinë	27 84.4%	5 15.6%	32 100%
4x1 tb	71 95.9%	3 4.1%	74 100%
6x1tb	12 92.3%	1 7.7%	13 100%

Tabela 7. Dozimi dhe lloji i tokolitikëve dhe efikasiteti i vonimit të lindjes për 24 orë

Dozimi i nifedipinës	Lindur (48 orë)		Total (n=119)
	E palindur (n=99)	E lindur (n=20)	
Jo nifedipinë	21 65.7%	11 34.3%	32 100%
4x1 tb	69 90.5%	7 9.5%	74 100%
6x1tb	9 84.7%	2 15.3%	13 100%

Tabela 8. Dozimi dhe lloji i tokolitikëve dhe efikasiteti i vonimit të lindjes për 48 orë

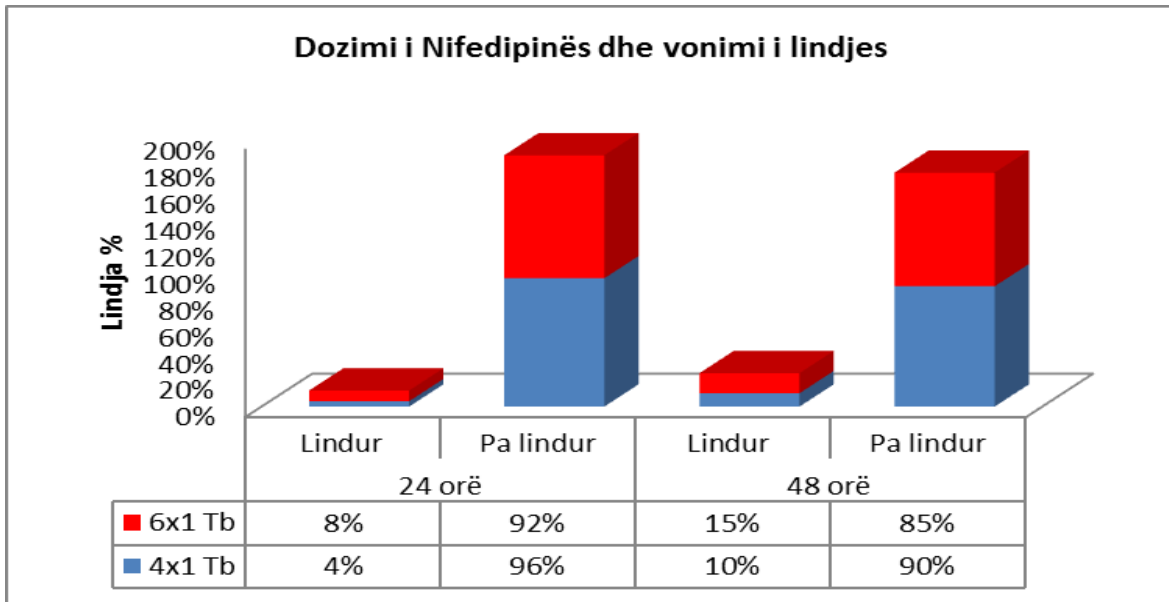


Grafiku 9. Dozimi / lloji i tokolitikut dhe efikasiteti i vonimit të lindjes për 24 dhe 48 orë

Pavarësisht se duke iu referuar përqindjeve të lindjeve midis dy nëngrupeve me dozë të ndryshme të përdorimit të nifedipinës (4.1% për rregjimin 4x1 vs 7.7% për rregjimin 6x1)

dozimi me rezultat më të mirë është 4x1 tableta në ditë, përmes koeficientit të korrelacionit të Kendal's u gjet një korrelacion pa domethënie statistikore mes dozave të nifedipinës dhe rezultatit (lindur ose jo) ($p=0.493$). Edhe për vonimin e lindjes për 48 orë, ndryshimi midis dy nëngrupeve nuk është statistikiisht i rëndësishëm ($P=0.627$).

Lindja dhe trajtimi me nifedipine



Grafiku 10. Dozimi i nifedipinës dhe vonimi i lindjes

Variabli	E palindur (110)	E lindur (n=9)	OD (CI 95%)
Mosha e barrës			
22-28 javë	35 (31.8)	2 (22.2)	1.89 (0.10-2.75)
29-32 javë	75 (68.2)	7 (77.8)	reference
Marrja e nifedipinës			
Jo	29 (26.3)	3 (33.3)	Reference
Po	81 (74.7)	6 (66.7)	0.26 (0.18-0.85)
Marrja e phloroglucinol			
Jo	55 (50.0)	4 (44.4)	Reference
Po	55 (50.0)	5 (55.6)	2.31 (0.74-2.82)
Marrja e nifedipinës +Phloroglucinol			
Jo	46 (41.8)	2 (22.2)	0.88 (0.11-0.99)
Po			

Tabela 9. Gjasat e lindjes sipas variablave të ndryshëm dhe rregjimit të tokolitikëve të përdorur

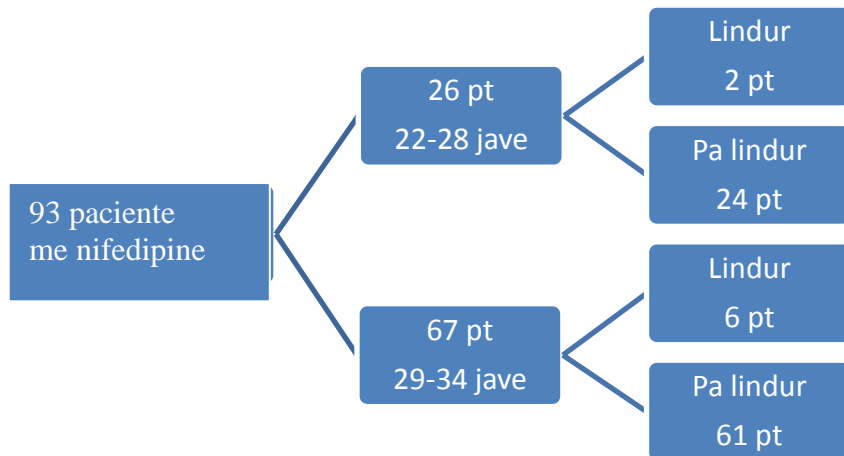
Përmes regresionit logjistik binar u analizuan lidhjet e rastësishme mes Lindjes dhe faktorëve të pavarur si mosha e barrës, marrja e nifedipinës, marrja e phloroglucinolit dhe marrja e të dy medikamenteve së bashku (nifedipinë dhe phloroglucinol). U pa se ka një lidhje statistikisht të rëndësishme mes “lindjes” dhe marjes së nifedipinës ($p=0.003$) dhe mes “lindjes” dhe marjes së nifedipinës+phloroglucinol ($p=0.05$).

Nga kjo analizë mund të thuhet se:

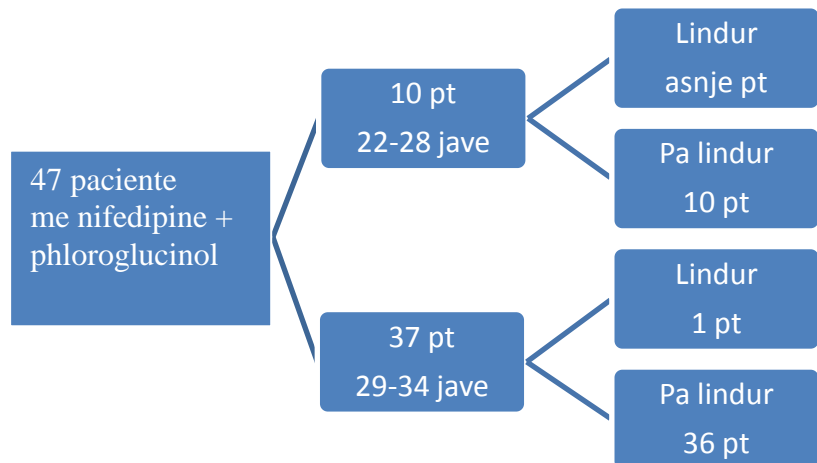
Pacientet që trajtohen me nifedipinë kanë rreth tre herë më pak gjasa për të lindur parakohe, sesa ato që nuk trajtohen me nifedipinë [OD: 0.26; CI95%: 0.18-0.85]

Pacientet që trajtohen me nifedipinë+phloroglucinol kanë rreth 24% më pak gjasa për të lindur parakohe, sesa ato që nuk trajtohen me të dy medikamentet së bashku [OD: 0.88; CI95%: 0.11-0.99].

Në 24 orët e para janë trajtuar 93 gra me nifedipinë. Nga këto: 26 ishin 22-28 javë, dhe 67 ishin 29-34 javë. Kanë lindur brenda ketij 24 orëshi 8 gra, nga të cilat: 2 ishin 22-28 javë dhe 6 ishin 29-34 javë.



Në 24 orët e para janë trajtuar 47 gra me nifedipinë+phloroglucinol. Nga këto: 10 gra ishin 22-28 javë, dhe 37 gra ishin 29-34 javë. Vetem 1 grua e lindur, 29-34 javë.



5. KONKLUSIONE

- *Pacientet e trajtuara me tokolitikë të tjerë lindin para kohe në një përqindje me të lartë së grupi që trajtohet me nifedipinë. Konkretisht:*
- *Pacientet e trajtuara me nifedipinë kanë rreth tre herë më pak gjasa për të lindur parakohe brenda 24 orëve të para, sesa ato të cilat nuk trajtohen me nifedipinë [respektivisht 4.6% v.s. 15.6%; $P=0.025$; OD: 0.26; CI95%: 0.18-0.85].*
- *Pacientet e trajtuara me nifedipinë kanë rreth tre herë më pak gjasa për të lindur parakohe brenda 48 orëve të para, sesa ato të cilat nuk trajtohen me nifedipinë [respektivisht 10.3% v.s. 34.4%; $P=0.017$]*
- *Pacientet e trajtuara me nifedipinë dhe phloroglucinol kanë më pak gjasa për të lindur parakohe brenda 24 orëshit të parë, sesa ato të cilat nuk janë trajtuar me të dy medikamentet së bashku; gjithsesi ky ndryshim nuk ishte statistikiisht i rëndësishëm [4.3% v.s. 17.1%; $P=0.136$].*

Në vlerësimin dhe ballafaqimin e rezultateve midis studimit të parë të realizuar në vitin 2004-2005 dhe studimit aktual, përcaktuam disa konkluzione si më poshtë vijon:

- *Tokoliza për një kohë të gjatë nuk rrit përfundimin fetal*
- *Trajtimi me nifedipinë në 24 orët e para zvogëlon 3 herë rrezikun e PP dhe redukton ditëqëndrimin në spital*
- *U vu re një diferencë statistikiisht e rëndësishme midis tokolitikëve të përdorur si pjesë e protokollit në vitin 2004-2005 dhe nifedipinës në studimin aktual. Ky ndryshim ishte pro përdorimit të tokolitikëve të tjerë. Megjithatë në këtë krahasim ka*

shumë faktorë konfondues të cilët mund të kenë ndikuar në arritjen e përfundimit të mësipërm, sikundër diferencat në kriteret e përzgjedhjes së mostrës në të dy studimet (kriteret diagnostike të PP, diagnozat fals pozitive në një përqindje më të lartë, të vlerësuar retrospektivisht duke përdorur të njëjtat kritere përjashtimi si në studimin aktual, moshën e shtatzënisë të subjekteve të përfshira në studim, etj).

- *Gjithashtu, në asnjë prej studimeve nuk janë vlerësuar kufizimet e rregjimeve të trajtimit me tokolitikë të ndryshëm në kontekstin e komplikacioneve amtare prej tyre.*

- *Në studimin aktual nuk mund të kemi konkluzione krahasuese në lidhje me efektin e antibiotikoterapisë dhe përdorimit të kortikosteroidëve me studimin e parë, për faktin që këto vlerësime tejkalonin qëllimin e studimit tonë.*

6. DISKUTIM

Sistemi i kartelave të shërbimit të obstetrikës është mjaft i plotë, ku secila prej rubrikave ka vlerën e vet; megjithatë, gjatë hulumtimit të tyre, u konstatua në shumë kartela klinike të studiuara mungesa e anamnezës personale të pacienteve. Anamneza e pacientes ka një vlerë të konsiderueshme në vlerësimin dhe menaxhimin e pacienteve me LPK.

U konstatua gjithashtu tendencë për një **mjekim më pak agresiv** në lindjet parakohe të hershme (22-28 javë), konkretisht 32% për moshë shtatzënie 22-28 javë kundrejt 24% për moshë shtatzënie 29-34 javë. Në asnjë hulumtim në literaturën e huaj ne nuk kemi konstatuar një diskordancë kaq të madhe në lidhje me agresivitetin e trajtimit varësisht moshës së shtatzënisë. Në protokollin aktual të Patologjisë së Shtatzënisë nuk specifikohet dhe as përmendet dozimi i tokolitikëve në raport me moshën e shtatzënisë, megjithatë ky fenomen është konstatuar i pranishëm në një diferencë të madhe midis dy grupeve.

Sic u konstatua edhe nga ky studim, nuk ka lidhje mes moshës së barrës dhe marrjes së nifedipinës ($r=0.172$, $p=0.062$).

Studimi i fundit i dhjetorit 2016 nga IJRCOG, konfirmoi që nifedipina është e sigurt dhe efikase për zgjatjen e lindjes parakohe, dhe ka efekte anësore minimale amtare dhe neonatale. Gjithashtu nifedipina mund të përdoret në të gjitha rastet e shtruara për partus prematur 24-36 javë + 6 ditë (International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and /gynecology; Hangekar P et al. February 2017; 6(2): 636-639. Our experience of nifedipine as a tocolytic agent in preterm labor (24 weeks to 36 weeks 6 days).

Gjithashtu, sipas studimit të King JF, Flenady V, Papatsonis D, et al., "Calcium channel blockers for inhibiting preterm labor", i cili rivlerësoi të dhënat nga Cochrane Database, krahasoi bllokuesit e kanaleve të kalciumit me tokolitiket e tjerë. Ky studim përfshiu 12 studime me 1029 gra, në 10 prej tyre nifedipina orale ishte bllokuesi i kanaleve të

kalciomit dhe në 8 studime krahasuese ishte ritodrina intravenoze. Përdorimi i bllokuesve të kanaleve të kalciomit më shumë se sa tokolitikët e tjerë, u shoqërua me një reduktim të numrit të grave që lindnin brenda 7 ditësh me trajtim (RR 0.76; 95% CI 0.60-0.97) dhe përpara 34 javëve (RR 0.83; 95% CI 0.69-0.99) krahasuar me tokolitikët e tjerë.

Ky përfundim përputhet edhe me konkluzionet e studimit tonë, ku nifedipina orale ul me rreth tre herë gjasat për të lindur para kohe brenda 24 dhe 48 orëve të para [respektivisht 4.6% v.s. 15.6%; P=0.025; OD: 0.26; CI95%: 0.18-0.85].

Pra, nifedipina duhet përdorur për trajtimin e të gjitha PP nga java 22 deri në javën 34. Duhet ti jepet fund ngurrimit për të përdorur nifedipinë në MSH të vogla.

Përsa i takon përdorimit të nifedipinës orale për trajtimin e PP, lidhur me moshën e barrës, NICE rekomandon që: trajtimi duhet bërë në të gjitha moshat e barrës nga 24+0 javë.... deri në 33+6 javë, në të gjitha pacientet e shtruara, me membrana të paplasura dhe që janë të diagnostikuara ose të dyshuara për partus prematur. *NICE guideline (NG25)*.

Studimi ynë vuri në dukje faktin që nifedipina orale u përdor në një numër të ulët pacientesh të shtruara për partus prematur 22-28 javë, cka nuk mbështetet nga studimet më të fundit të literaturës botërore.

Nga studimi ynë, duke iu referuar përqindjeve të lindjeve midis dy nëngrupeve me dozë të ndryshme të përdorimit të nifedipinës, u konstatua që dozimi me rezultat më të mirë është 4x1 tableta në ditë, por pa domethënie statistikore mes dozave të nifedipinës dhe rezultatit (lindur ose jo) (p=0.493). Edhe për vonimin e lindjes për 48 orë, ndryshimi midis dy nëngrupeve me dozime të ndryshme të nifedipinës nuk është statistikiisht i rëndësishëm (P=0.627).

Pavarësisht faktit se dozat e përdorura për tokolizën me nifedipinë (4x1 ose 6x1 tableta në ditë) nuk rekomandohen nga literatura botërore, duhet theksuar se ende nuk ka një konsensus për dozat e nifedipinës në tokolizë. Doza e rekomanduar e nifedipinës, është

një dozë fillestare orale 20 mg, e ndjekur nga 10-20 mg, 3 deri në 4 herë në ditë, duke u përshtatur sipas aktivitetit uterin për deri në 48 orë. Një dozë totale mbi 60 mg rrit 3 deri në 4 herë efektet anësore.

Aktualisht ky protokoll zbatohet në maternitetin tonë.

U konstatua edhe përdorimi në përqindje të pakënaqshme të **kortikosteroidëve** në pacientet e shtruara për lindje parakohe, sidomos në prematurët e thellë.

Grafiku 2 tregon për një përdorim të ulët të kortikosteroidëve antenatale gjatë javëve 22-28, dhe përdorim jo në të gjitha rastet e shtatzënive 29-34 javë.

ACOG nr 277, Tetor 2016, rekomandon:

Një trajtim i vetëm KS rekomandohet për shtatzënat 24-34 javë duke përfshirë edhe ato me membrana të plasura dhe shtatzëni multiple.

Duhet marrë në konsideratë edhe për shtatzënat 23 javë (0-7 ditë) që janë në risk për lindje parakohe brenda 7 ditëve, duke u bazuar në vendimin e familjes lidhur me reanimacionin neonatal, pavarësisht nëse është me membrana të plasura dhe pavarësisht numrit të fetuseve.

Gjithashtu një trajtim i vetëm me betametazon rekomandohet për shtatzënat 34 javë e 0 ditë, deri në 36 javë e 6 ditë në rrezik për lindje para kohe brenda 7 ditëve të cilat nuk kanë bërë trajtim të mëparshëm me KS.

Rregjimet e përsëritura ose në seri (më shumë se dy) të kortikosteroidëve aktualisht nuk rekomandohen.

Trajtim i përsëritur me KS mund të ofrohet brenda 7 ditëve nga trajtimi i parë, por në varësi të situatave klinike.

Në studimin tonë rezultoi se:

- Në shtatzënitë 22-28 javë kortikosteroidi antenatal nuk aplikohet në më shumë se 50% të rasteve. Gjithashtu nuk ekziston marrja në konsideratë e vendimit familjar për aplikimin e tyre.
- Në mbi 25% të rasteve 29-34 javë nuk është aplikuar kortikosteroidi antenatal, dhe nuk bëhet trajtimi me kortikosteroidë për moshat e barrës 34 javë +0 ditë deri në 36 javë +6 ditë.

A ka një protokoll për mënyrën më efektive të lindjes premature: p.v. apo s.c.?

Mosha e barrës dhe lindja premature: SC apo PV?

Nga studimi ynë u vu re se sa më e madhe MB, aq më e madhe është mundësia për të lindur p.v. (grafiku nr 6).

Në MB të vogla, ndoshta për shkak të rrezikut të rritur fetal, ka probabilitet më të madh për lindje me s/c.

Duke studiuar *Cochrane Database of Systematic Reviews*, për “*Caesarean section versus vaginal delivery for preterm birth in singletons*” nga Zarko Alfirevic, Stephen J Milan, Stefania Livio, 12 Shtator 2013, që është studimi i fundit lidhur me këtë çështje, konkludoi që: Nuk ka evidenca të mjaftueshme për të demonstruar avantazhet e një protokollit për sectio cesarea të planifikuar të menjëherëshme krahasuar me lindjen p.v. , për prematurët

Studimi ynë konfirmoi që mënyra e lindjes në partuset prematurë është e lidhur ngushtë me rrezikun e rritur ose jo fetal. Në rastet me rrezik të rritur fetal lindja ka përfunduar me sectio cesarea urgjente pavarësisht pozicionit fetal.

7. REKOMANDIME

Këto 10 vitet e fundit kemi mësuar disa gjëra të reja lidhur me menaxhimin e PP. E trishtueshme, por e vërtetë, është që: akoma nuk është bërë gjë për të parandaluar ose vonuar deri në fund lindjen parakohe.

PËRPJEKJET PËR PARANDALIMIN E LINDJES PARAKOHE.

Ekzistojnë tre nivele parandalimi:

1. *Parandalimi parësor, i cili konsiston në identifikimin dhe eliminimin e faktorëve të rrezikut*
2. *Parandalimi dytësor i cili konsiston në përdorimin e antibiotikoterapisë në pacientet e shtruar për lindje parakohe dhe me RHPM shoqëruar ose jo me kulturë pozitive të streptokokut të grupit B*
3. *Parandalimi përfundimtar-tokoliza*

PARANDALIMI PARËSOR –Identifikim dhe eliminim i faktorëve të rrezikut

Parandalimi parësor – shmangia e faktorëve të modifikueshëm. Faktorët e rrezikut për LPK janë të modifikueshëm ose jo të modifikueshëm. Teorikisht identifikimi i tyre prekonceptual do të ndihmonte në parandalimin e këtij komplikacioni. Sidoqoftë shkaku është i vështirë të përcaktohet dhe për më tepër shumica e LPK ndodhin tek gratë pa faktorë rreziku.

Ndërrmarja e strategjive për uljen e shtatzënive me shumë fetuse ndihmon dhe në uljen e LPK.

Ndryshimi i mënyrës së jetesës. Nga studime të shumta është vlerësuar impakti i stilit të jetesës në parandalimin apo në uljen e rrezikut për LPK dhe është realizuar një stratifikim i faktorëve të ndryshëm në varësi të efektit që ata kanë në LPK:

Ndërhyrjet efektive

- 1** Rregjimi ushqimor, zinku, folatet dhe suplementet ushqimorë
 - 2** Ndërprerja e duhanit
 - 3** Abstenenca ndaj drogave
 - 4** Ulja e përqindjes së shtatzënive me shumë fetuse
-

Ushqimi. Gratë me dietë ushqimorë të përshtatshme dhe BMI normale kanë përfundim më të mirë të shtatzënisë në raport me të tjerat. Konsumimi i ulët i prodhimeve të detit dhe i ALY(N-3), është shoqëruar me një përqindje të lartë për LPK. Vaji i peshkut redukton ndjeshëm rrezikun e LPK (33-21%), dhe vonon LPK-spontane tek gratë me antecedente për LPK, preeklampsi, IUGR. Megjithatë nuk është i rekomanduar vaji i peshkut për këtë gjë, pasi ka të dhëna konfliktuale studimore. Ka evidenca eksperimentale që nënushqyerja mund të çojë në LPK. Nuk ka të dhëna se përdorimi i vitaminave ul rrezikun për LPK, megjithëse ato përdoren për të tjera përfitime.

Duhani. Duket të këtë një relacion dozë-vartësi me LPK. Ky fakt shpjegohet nga rritja e përqindjes për komplikacionet e shtatzënisë të lidhura me duhanin, si psh. distako placentë, placenta previa, RhPM, IUGR. Ndërprerja e duhanit duhet të inkurajohet gjatë shtatzënisë për përfitimet e përgjithshme të shëndetit. Kjo do të reduktonte incidencën e përgjithshme të LPK.

Shmangia e narkotikëve dhe alkoolit. Kokaina është substancë që shoqërohet me rrezik të lartë të LPK (60%).

Ulja e përqindjes së shtatzënive me shumë fetuse. Kanë një rrezik rreth 6 herë më të madh për LPK. Incidenca e shtatzënive multiple është në rritje dhe e lidhur me zhvillimin e teknologjive të suksesshme riprodhuese (superovulacioni, FIVET, etj). Rreziku për LPK-

në rritet me rritjen e numrit të fetuseve. Kohëzgjatja mesatare e shtatzënisë është 39-40 javë për shtatzënitë unike, 36-37javë për binjakët, 33 javë për trinjakët, dhe 29 javë për më shumë se kaq. E parë në një tjetër mënyrë, kohëzgjatja e shtatzënisë ulet 3.6 javë për çdo fetus, dhe për çdo fetus të reduktuar gjatë shtatzënisë ajo zgjatet me 3.0 javë.

Ndërhyrjet me efekt të panjohur	
1	Depistimi për dhunën në familje
2	Ulja e intensitetit të punës

Dy elementë të rëndësishëm që kanë qënë objekt investigimesh në impaktin e përmirësimit të tyre në uljen e rrezikut për LPK janë depistimi për dhunën në familje dhe tendenca për të ulur intensitetin e punës apo të aktivitetit fizik të përditshëm. Në këtë këndvështrim, të dhënat tregojnë se modifikimi i tyre nuk ka ndikuar në uljen e rrezikut për LPK.

Ndërhyrjet joefektive

- 1** Vitaminat dhe mineralet
 - 2** Dieta hidrike
 - 3** Edukimi i pacientes për zbulimin e kontraksioneve
 - 4** Mbështetja psikologjike
-

PARANDALIMI DYTËSOR

Antibiotikoterapia

Antibiotikoterapia rekomandohet kryesisht në RhPM si dhe në pacientet me pozitivitet të kulturës për SGB. Synon profilaksinë ndaj infeksioneve të sipërpërmendura dhe është treguar efikase në parandalimin e tyre, në zgjatjen e periudhës latente, por jo në zgjatjen e shtatzënisë. Gjithashtu nuk është konstatuar ndonjë përfitim i antibiotikoterapisë në FMU, SMH dhe EN.

Kryesisht në RHPM dhe në kulturat pozitive të streptokokut të grupit B
Synimet e antibiotikoterapisë
Profilaksia ndaj streptokokut të grupit B
Zgjatje e periudhës latente
>48orë, 73%
>7ditë deri në 41%
Më pak
Korioamnionit 16 vs 25%,
Kulturë e gjakut neonatal 2 vs 10%,
& infeksion neonatal 11 vs 15%
Njëlloj
Anomali kraniale në ekografi, vdekje fetale, Sëmundja e membranave hialine, Enterokoliti Nekrotizant

Profilaksia ndaj streptokokut të grupit B. Të gjitha pacientet e shtruar për lindje parakohe duhet të konsiderohen në rrezik të lartë për sepsis neonatal nga streptokoku i grupit B. Pacientet e shtruar për lindje parakohe, me mundësi të madhe për të lindur shpejt, duhet të trajtohen me antibiotikoterapi profilaktike ndaj streptokokut të grupit B, derisa të konfirmohet që kultura e tij është negative. Antibiotikoterapia profilaktike

duhet filluar sapo të vendoset diagnoza e lindjes parakohe dhe duhet vazhduar derisa pacientja të lindë ose minimalisht për 72 orë. Pacientet duhen ritrajtuar nëse rishtrohen për lindje parakohe ose kur fillon aktiviteti i lindjes në term, në varësi të rezultateve të kulturës.

PARANDALIMI PERFUNDIMTAR-TOKOLIZA

Tokolitiku i së ardhmes duhet të ketë një efikasitet më të mirë përsa i takon zgjatjes së shtatzënisë dhe efekte anësore më të pakta. Nevojitet që të kuptohet më mirë mekanizmi i kontraktimit të miometrit dhe zbulimi i parametrave specifike amtarë dhe fetalë për të krijuar strategji të reja tokolize. Antagonistët e receptorëve të oksitocinës të gjeneratës së re, si barusibani, mund të jenë më efikasë dhe të kenë më pak afinitet për receptorët e vasopresinës. Edhe inhibitorët specifike të COX-2, ose coxib, antagonistët e receptorëve të prostaglandinës, mund të jenë alternativa premtuese të tokolitikëve të ardhshëm.

Nifedipina dhe atosibani kanë efektivitet të krahasueshëm për të vonuar lindjen deri në 7 ditë.

Nifedipina e krahasuar me beta-agonistët con në rritje të ecurisë neonatale, megjithëse nuk ka të dhëna afatgjata.

Nifedipina, atosibani dhe frenuesit e COX kanë më pak lloje të efekteve anësore, dhe ndodhin më rrallë sesa te beta-agonistët, por është e paqartë se si ato krahasohen me njëra-tjetrën.

Nifedipina dhe atosibani janë zgjedhjet e para të tokolizës dhe duket se kanë efektivitet të përafërt në vonimin e lindjes, efekte anësore amtare të pakta dhe më pak rrezik për komplikacione serioze të rënda të rralla, sesa ritodrina ose indometacina.

Megjithëse përdorimi i nifedipinës për PP është i palicensuar si indikacion, nifedipina ka avantazhin e administrimit oral dhe cmimit të ulët.

Doza e sugjeruar e nifedipinës, është një dozë fillestare orale 20 mg, e ndjekur nga 10-20 mg, 3 deri në 4 herë në ditë, duke u përshtatur sipas aktivitetit uterin për deri në 48 orë. Një dozë totale mbi 60 mg rrit 3 deri në 4 herë efektet anësorë.

Studimet e fundit mbështesin përdorimin e suplementeve të progesteronit për reduktimin e lindjes parakohe në pacientet me rrezik të lartë për lindje parakohe (psh. lindje parakohe e mëparshme <37javë, colum uteri i shkurtuar). Injeksionet javorë të 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate cuan në një ulje të ndjeshme të lindjeve parakohe të përsëritura të gratë në rrezik të lartë për lindje parakohe dhe ulën përqindjen e komplikacioneve të rënda fetale.

Duhet shtuar dhe fakti që progesteroni vaginal profilaktik uli frekuencën e kontraksioneve uterine dhe numrin e lindjeve parakohe në gratë me rrezik të lartë për lindje parakohe (ACOG Practice Bulletin No. 127: Management of Preterm Labour).

LINJA UDHËRRËFYESE MBI MENAXHIMIN E LPK

Rekomandimet konsistojnë në kohëzgjatjen e trajtimit me tokolitikë, aplikimin e kortikosteroidëve antenatalë dhe përdorimin e sulfatit të magnezit-MgSO₄, por jo si tokolitik, por për neuroproteksionin fetal.

1. Tokoliza është efektive vetëm për një kohë të shkurtër- 2 ditë ose 48 orë. Domethënia është që ne e ndalojmë procesin e lindjes, aq sa për të arritur benefitet antenatale të kortikosteroidëve dhe MgSO₄.
2. Kortikosteroidet antenatalë: Një dozë e vetme e tyre rekomandohet për të gjitha shtatzënat 22-34 javë që janë në rrezik për PP brenda 7 ditëve. Studimet më të fundit kanë treguar që bërja e dy dozave të gratë ku ishte bërë përpara të paktën 7 ditëve doza e parë dhe që janë akoma në rrezik për PP përpara 34 javëve, ul ndjeshëm sëmundshmërinë neonatale.
3. MgSO₄ antenatal për neuroproteksion fetal, sepse redukton ashpërsinë dhe rrezikun e paralizës cerebrale të fëmijët e mbijetuar, nëq PP ndodh përpara 32 javëve.

CFARË NUK DUHET BËRË

- a) Tokoliza mbajtëse, sepse nuk funksionon përtej 48 orëshit
- b) Antibiotikët për zgjatjen e shtatzënisë: nuk funksionojnë
- c) Rregjimi i shtratit dhe hidratimi: akoma nuk kanë arritur ndonjë impakt në zgjatjen e shtatzënisë, madje mund të jenë të dëmshëm
- d) Parashikuesit e lindjes parakohe, FF dhe CLX, mbeten të dobishëm vetëm për vlerat e tyre negative parashikuese, dhe nuk duhet të përdoren ekskluzivisht në totalin e simptomave akute.

CFARË DUHET BËRË në pacientet me PP dhe membrana intakte në javët 22-34?

1. Trajto me tokolizë menjëherë për të fituar kohë që të arrijmë benefitet e kortikosteroideve dhe MgSO₄ për mbrojtje neurale
2. Ndalo tokolizën mbajtëse
3. Ndalo antibiotikët
4. Ndalo përdorimin rutinë të rregjimit të shtratit dhe të hidratimit

CFARË DUHET BËRË për të ulur PP në gratë me rrezik të lartë:

- Pacientet me PP të mëparshme dhe të shoqëruar ose jo, me një colum uteri të shkurtuar, janë në rrezik më të rritur për një PP tjetër. Strategjia e rekomanduar nga ACOG për të ulur PP në to, është:
 1. Matje e CLX në tremujorin e dytë (para javës së 25). Vlerat nën 15 mm nga java 20-25, ose 10-20mm nga java 19-23, janë sinjifikative për rrezik të rritur për lindje parakohe
 2. Nqs shtatzënia është unike të trajtohet me progesteron nga 16-24 javë deri në 34-37 javë:
 - Progesteron per os për gratë me shtatzëni unike, dhe histori PP të mëparshme
 - Progesteron p.v. për gratë me shtatzëni unike dhe një CLX të shkurtuar në trimestrin e dytë

3. Serklazh për gratë me shtatzëni unike dhe histori PP të mëparshme dhe CLX të shkurtuar në trimeshrin e dytë, vecanërisht nqs gjatësia është <15mm
4. Ndalohet përdorimi i serklazhit ose progesteronit në shtatzënite multiple

8. REFERENCA

1. Enkin M, Keirse MJNC, Neilson J, Croëther C, Duley LMM, Hodnett E, et al. Guide to
2. Effective Care in Pregnancy and Childbirth. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2000.
3. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic
4. review. *Obstet Gynecol* 1999;94:869–77.
5. Smith GN, Walker MC, McGrath MJ. Randomised, double-blind, placebo controlled pilot study assessing nitroglycerin as a tocolytic. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:736–9.
6. Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, Valenzuela GJ, Veille JC, Tabor B, et al. An
7. oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized,
8. double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol*
9. 2000;182:1173–83.
10. Hannah ME. Search for best tocolytic for preterm labour. *Lancet* 2000;356:699–700.
11. Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. *BJOG* 2001;108:133–42.
12. Moutquin JM, Sherman D, Cohen H, Mohide PT, Hochner-Celnikier D, Fejgin M, et al.
13. Double-blind, randomized, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of
14. preterm labor: a multicenter effectiveness and safety study. *Am J Obstet Gynecol*
15. 2000;182:1191–9.
16. French/Australian Atosiban Investigators Group. Treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban: a double-blind, randomized controlled comparison with salbutamol. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;98:177–85.
19. Oei SG, Mol BĚ, de Kleine MJ, Brolmann HA. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labor: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:783–8.
20. Tsatsaris V, Papatsonis D, Goffinet F, Dekker G, Carbonne B. Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonists: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2001;97:840–7.
21. King JF, Flenady VJ, Papatsonis DNM, Dekker GA, Carbonne B. Calcium channel blockers

- for inhibiting preterm labour Cochrane Database Syst Rev 2002;(3).
22. Harake B, Gilbert RD, Ashwal S, Power GG. Nifedipine: effects on fetal and maternal
 23. haemodynamics in pregnant sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1003–8.
 24. Duckitt K, Thornton S. Nitric oxide donors for the treatment of preterm labour. Cochrane
 25. Database Syst Rev 2002;(3).
 26. Morales WJ, Smith SG, Angel JL, O'Brien WF, Knuppel RA. Efficacy and safety of
 27. indomethacin versus ritodrine in the management of preterm labor: a randomized
 28. study. *Obstet Gynecol* 1989;74:567–72.
 29. Besinger RE, Niebyl JR, Keyes WG, Johnson TR. Randomized comparative trial of
 30. indomethacin and ritodrine for the long-term treatment of preterm labor. *Am J Obstet*
 31. *Gynecol* 1991;164:981–6.
 32. Kurki T, Eronen M, Lumme R, Ylikorkala O. A randomized double-dummy comparison
 33. between indomethacin and nylidrin in threatened preterm labor. *Obstet Gynecol* 1991;78:1093–7.
 34. Eronen M, Pesonen E, Kurki T, Ylikorkala O, Hallman M. The effects of indomethacin and
 35. a beta-sympathomimetic agent on the fetal ductus arteriosus during treatment of
 36. premature labor: a randomized double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:141–
 37. 6.
 38. Norton ME, Merrill J, Coopër BA, Kuller JA, Clyman RI. Neonatal complications after the
 39. administration of indomethacin for preterm labor. *N Engl J Med* 1993;329:1602–7.
 40. Formulary pack. Ferring Pharmaceuticals Ltd, June 2000.
 41. British National Formulary website: <http://bnf.vhn.net/home>. Last accessed 27 August 2001.
 42. Papatsonis DN, van Geijn HP, Ader HJ, Lange FM, Bleker OP, Dekker GA. Nifedipine and
 43. ritodrine in the management of preterm labor: a randomized multicenter trial. *Obstet*
 44. *Gynecol* 1997;90:230–4.
 45. Macones GA, Berlin M, Berlin JA. Efficacy of oral beta-agonist maintenance therapy in
 46. preterm labor: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995;85:313–7.
 47. Crowther CA, Moorè V. Magnesium for preventing preterm birth after threatened

- preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 2001;(1).
41. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Gaudier FL, Delke I. Efficacy of maintenance therapy after acute tocolysis: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:484–90.
 42. Valenzuela GJ, Sanchez-Ramos L, Romero R, Silver HM, Koltun WD, Millar L, et al.
 43. Maintenance treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban. The
 44. Atosiban PTL-098 Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1184–90.
 45. RCOG, Clinical Guidelines 2016.
 46. International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and /gynecology; Hangekar P et al. February 2017; 6(2): 636-639. Our experience of nifedipine as a tocolytic agent in preterm labor (24 weeks to 36 weeks 6 days).
 47. ACOG, Number 677, October 2016, Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation.
 48. Cochrane Database of Systematic Reviews, “Caesarean section versus vaginal delivery for preterm birth in singletons” Zarko Alfirevic, Stephen J Milan, Stefania Livio, 12 September 2013
 49. NICE guideline (NG25)-Published date: November 2015
 50. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2003; (1):CD002255; King JF, Flenady V, Papatsonis D, et al Calcium channel blockers for inhibiting preterm labor.
 51. ACOG Practice Bulletin No. 127: Management of Preterm Labour, June 2012 -119 (6).
 52. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 2008;371:261–9.
 53. Moser K, Macfarlane A, Chow YH, Hilder L, Dattani N. Introducing new data on gestation-specific infant mortality among babies born in 2005 in England and Wales. *Health Stat Q* 2007:13–27.
 54. Kramer MS, Demissie K, Yang H, Platt RW, Sauvé R, Liston R, et al. The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. *JAMA* 2000;284:843–9.
 55. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Cervical Cerclage. Green-top Guideline No. 60. London: RCOG; 2011.
 56. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol* 1999;94:869–77.
 57. Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, Valenzuela GJ, Veille JC, Tabor B, et al. An

- oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1173–83.
58. Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD004452.
 59. Smith GN, Walker MC, Ohlsson A, O'Brien K, Windrim R. Randomized double-blind placebo-controlled trial of transdermal nitroglycerin for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:37.e1–8.
 60. Smith GN, Walker MC, McGrath MJ. Randomised, double-blind, placebo controlled pilot study assessing nitroglycerin as a tocolytic. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:736–9.
 61. Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, Klein RW, Zollinger TW, Golichowski AM. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol* 2009;113:585–94.
 62. Hannah ME. Search for best tocolytic for preterm labour. *Lancet* 2000;356:699–700.
 63. British National Formulary [Visit link].
 64. Anotayanonth S, Subhedar NV, Neilson JP, Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD004352.
 65. King JF, Flenady V, Papatsonis D, Dekker G, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD002255.
 66. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD001060.
 67. Coomarasamy A, Knox EM, Gee H, Song F, Khan KS. Effectiveness of nifedipine versus atosiban for tocolysis in preterm labour: a meta-analysis with an indirect comparison of randomised trials. *BJOG* 2003;110:1045–9.
 68. King J, Flenady V, Cole S, Thornton S. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD001992.
 69. Koren G, Florescu A, Costei AM, Boskovic R, Moretti ME. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2006;40:824–9.
 70. Borna S, Saeidi FM. Celecoxib versus magnesium sulfate to arrest preterm labor: randomized trial. *J Obstet Gynaecol Res* 2007;33:631–4.
 71. McWhorter J, Carlan SJ, OLeary TD, Richichi K, O'Brien WF. Rofecoxib versus magnesium

- sulfate to arrest preterm labor: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2004;103:923–30.
72. Groom KM, Shennan AH, Jones BA, Seed P, Bennett PR. TOCOX: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial of rofecoxib (a COX-2-specific prostaglandin inhibitor) for the prevention of preterm delivery in women at high risk. *BJOG* 2005;112:725–30.
 73. Duckitt K, Thornton S. Nitric oxide donors for the treatment of preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD002860.
 74. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD004661.
 75. de Heus R, Mol BW, Erwich JJ, van Geijn HP, Gyselaers WJ, Hanssens M, et al. Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study. *BMJ* 2009;338:b744.
 76. Al-Qattan F, Omu A, Labeeb N. A prospective randomized study comparing nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labour. *Med Princ Pract* 2000;9:164–173.
 77. Khan K, Zamora J, Lamont RF, Van Geijn Hp H, Svare J, Santos-Jorge C, et al. Safety concerns for the use of calcium channel blockers in pregnancy for the treatment of spontaneous preterm labour and hypertension: a systematic review and meta-regression analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:1030–8.
 78. Loe SM, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Assessing the neonatal safety of indomethacin tocolysis: a systematic review with meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2005;106:173–9.
 79. Hayes E, Moroz L, Pizzi L, Baxter J. A cost decision analysis of 4 tocolytic drugs. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:383.e1–6.
 80. Wex J, Connolly M, Rath W. Atosiban versus betamimetics in the treatment of preterm labour in Germany: an economic evaluation. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009;9:23.
 81. Oei S. Calcium channel blockers for tocolysis: a review of their role and safety following reports of serious adverse events. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;126:137–45.
 82. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Gaudier FL, Delke I. Efficacy of maintenance therapy after acute tocolysis: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:484–90.
 83. Dodd JM, Crowther CA, Dare MR, Middleton P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD003927.

84. Papatsonis D, Flenady V, Liley H. Maintenance therapy with oxytocin antagonists for inhibiting preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD005938.
85. Gaunekar NN, Crowther CA. Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD004071.
86. Han S, Crowther CA, Moore V. Magnesium maintenance therapy for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(7):CD000940.
87. Honest H, Forbes CA, Durée KH, Norman G, Duffy SB, Tsourapas A, et al. Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess* 2009;13:1–627.
88. Sanchez-Ramos L, Delke I, Zamora J, Kaunitz AM. Fetal fibronectin as a short-term predictor of preterm birth in symptomatic patients: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2009;114:631–40.
89. Vis JY, Wilms FF, Oudijk MA, Porath MM, Scheepers HC, Bloemenkamp KW, et al. Cost-effectiveness of fibronectin testing in a triage in women with threatened preterm labor: alleviation of pregnancy outcome by suspending tocolysis in early labor (APOSTEL-I trial). *BMC Pregnancy Childbirth* 2009;9:38.
90. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard M, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, Garcia CV, Rohde S, Say L, Lawn JE. National, regional and worldwide estimates of preterm birth. *The Lancet*, June 2012. 9;379(9832):2162-72. Estimates from 2010.
91. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Assessment of risk factors for preterm birth. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 31, October 2001. (Replaces Technical Bulletin number 206, June 1995; Committee Opinion number 172, May 1996; Committee Opinion number 187, September 1997; Committee Opinion number 198, February 1998; and Committee Opinion number 251, January 2001). *Obstet Gynecol*. Oct 2001;98(4):709-16.
92. ACOG practice bulletin. Management of preterm labor. Number 43, May 2003. *Int J Gynaecol Obstet*. Jul 2003;82(1):127-35.
93. Eden RD, Penka A, Britt DW, Landsberger EJ, Evans MI. Re-evaluating the role of the

- MFM specialist: lead, follow, or get out of the way. *J Matern Fetal Neonatal Med.* Oct 2005;18(4):253-8.
94. Lim AC, Schuit E, Bloemenkamp K, et al. 17 α -Hydroxyprogesterone Caproate for the Prevention of Adverse Neonatal Outcome in Multiple Pregnancies: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* Sep 2011;118(3):513-520.
 95. [Best Evidence] Lykke JA, Paidas MJ, Langhoff-Roos J. Recurring complications in second pregnancy. *Obstet Gynecol.* Jun 2009;113(6):1217-24.
 96. Durnwald CP, Walker H, Lundy JC, Iams JD. Rates of recurrent preterm birth by obstetrical history and cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* Sep 2005;193(3 Pt 2):1170-4.
 97. Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM, Moawad A, Thom E, Meis PJ, et al. The Preterm Prediction Study: recurrence risk of spontaneous preterm birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol.* May 1998;178(5):1035-40.
 98. Ross MG, Cousins L, Baxter-Jones R, Bemis-Heys R, Catanzarite V, Dowling D. Objective cervical portio length measurements: Consistency and efficacy of screening for a short cervix. *J Reprod Med, In Press.* 2007.
 99. Owen J, Yost N, Berghella V, Thom E, Swain M, Dildy GA 3rd, et al. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA.* Sep 19 2001;286(11):1340-8.
 100. Berghella V, Rafael TJ, Szychowski JM. Cerclage for Short Cervix on Ultrasonography in Women With Singleton Gestations and Previous Preterm Birth: A Meta-Analysis. *Obst & Gyn.* March 2011;117(3):663-71
 101. [Best Evidence] Simcox R, Seed PT, Bennett P, Teoh TG, Poston L, Shennan AH. A randomized controlled trial of cervical scanning vs history to determine cerclage in women at high risk of preterm birth (CIRCLE trial). *Am J Obstet Gynecol.* Jun 2009;200(6):623.e1-6.
 102. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 α -hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med.* Jun 12 2003;348(24):2379-85
 103. da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of

- progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol.* Feb 2003;188(2):419-24 .
104. ACOG Committee Opinion number 419 October 2008 (replaces no. 291, November 2003). Use of progesterone to reduce preterm birth. *Obstet Gynecol.* Oct 2008;112(4):963-5.
 105. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* Apr 6 2011.
 106. Porto AM, Coutinho IC, Correia JB, Amorim MM. Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorders in late preterm infants: randomised clinical trial. *BMJ.* Apr 12 2011;342:d1696. [Full Text].
 107. Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* Jun 15 2011;6:CD003935.
 108. [Best Evidence] Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, Klein RW, Zollinger TW, Golichowski AM. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol.* Mar 2009;113(3):585-94.
 109. Cahill AG, Caughey AB. Magnesium for neuroprophylaxis: fact or fiction?. *Am J Obstet Gynecol.* Jun 2009;200(6):590-4.
 110. [Best Evidence] Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* Jun 2009;200(6):595-609.
 111. Rouse DJ. Magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol.* Jun 2009;200(6):610-2.
 112. -Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP. Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* Feb 2011;204(2):134.e1-20.
 113. A multicenter randomized controlled trial of home uterine monitoring: active versus sham device. The Collaborative Home Uterine Monitoring Study (CHUMS) Group. *Am J Obstet Gynecol.* Oct 1995;173(4):1120-7.
 114. Bakketieg LS, Hoffman HJ. Epidemiology of preterm birth: Results of a longitudinal study

- in Norway. In: Preterm Labor. London, England: Butterworths; 1981.
115. Benedetti TJ. Maternal complications of parenteral beta-sympathomimetic therapy for premature labor. *Am J Obstet Gynecol.* Jan 1 1983;145(1):1-6.
 116. Bouyer J, Papiernik E, Dreyfus J, Collin D, Winisdoerffer B, Gueguen S. Maturation signs of the cervix and prediction of preterm birth. *Obstet Gynecol.* Aug 1986;68(2):209-14.
 117. Copper RL, Goldenberg RL, Das A, Elder N, Swain M, Norman G, et al. The preterm prediction study: maternal stress is associated with spontaneous preterm birth at less than thirty-five weeks' gestation. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol.* Nov 1996;175(5):1286-92.
 118. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol.* Jul 1995;173(1):322-35.
 119. Fanaroff AA, Wright LL, Stevenson DK, Shankaran S, Donovan EF, Ehrenkranz RA, et al. Very-low-birth-weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, May 1991 through December 1992. *Am J Obstet Gynecol.* Nov 1995;173(5):1423-31.
 120. Gibbs RS, Romero R, Hillier SL, Eschenbach DA, Sweet RL. A review of premature birth and subclinical infection. *Am J Obstet Gynecol.* May 1992;166(5):1515-28.
 121. Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, Meis PJ, Moawad AH, Copper RL, et al. The preterm prediction study: the value of new vs standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. NICHD MFMU Network. *Am J Public Health.* Feb 1998;88(2):233-8.
 122. Goldenberg RL, Thom E, Moawad AH, Johnson F, Roberts J, Caritis SN. The preterm prediction study: fetal fibronectin, bacterial vaginosis, and peripartum infection. NICHD Maternal Fetal Medicine Units Network. *Obstet Gynecol.* May 1996;87(5 Pt 1):656-60.
 123. Grimes DA, Schulz KF. Randomized controlled trials of home uterine activity monitoring: a review and critique. *Obstet Gynecol.* Jan 1992;79(1):137-42.
 124. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol.* Nov 1999;94(5 Pt 2):869-77.
 125. Hauth JC, Macpherson C, Carey JC, Klebanoff MA, Hillier SL, Ernest JM, et al. Early pregnancy threshold vaginal pH and Gram stain scores predictive of subsequent preterm

- birth in asymptomatic women. *Am J Obstet Gynecol.* Mar 2003;188(3):831-5.
126. Hediger ML, Scholl TO, Belsky DH, Ances IG, Salmon RW. Patterns of weight gain in adolescent pregnancy: effects on birth weight and preterm delivery. *Obstet Gynecol.* Jul 1989;74(1):6-12.
 127. Higby K, Xenakis EM, Pauerstein CJ. Do tocolytic agents stop preterm labor? A critical and comprehensive review of efficacy and safety. *Am J Obstet Gynecol.* Apr 1993;168(4):1247-56; discussion 1256-9.
 128. Katz M, Goodyear K, Creasy RK. Early signs and symptoms of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* May 1990;162(5):1150-3.
 129. Macones GA, Robinson CA. Is there justification for using indomethacin in preterm labor? An analysis of neonatal risks and benefits. *Am J Obstet Gynecol.* Oct 1997;177(4):819-24.
 130. Macones GA, Sehdev HM, Berlin M, Morgan MA, Berlin JA. Evidence for magnesium sulfate as a tocolytic agent. *Obstet Gynecol Surv.* Oct 1997;52(10):652-8.
 131. Mercer BM, Goldenberg RL, Das A, Moawad AH, Iams JD, Meis PJ, et al. The preterm prediction study: a clinical risk assessment system. *Am J Obstet Gynecol.* Jun 1996;174(6):1885-93; discussion 1893-5.
 132. Nageotte MP, Dorchester W, Porto M, Keegan KA Jr, Freeman RK. Quantitation of uterine activity preceding preterm, term, and postterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* Jun 1988;158(6 Pt 1):1254-9.
 133. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Effect of glucocorticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173:246-50.
 134. Norton ME, Merrill J, Cooper BA, Kuller JA, Clyman RI. Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N Engl J Med.* Nov 25 1993;329(22):1602-7.
 135. DN, Van Geijn HP, Ader HJ, Lange FM, Bleker OP, Dekker GA. Nifedipine and ritodrine in the management of preterm labor: a randomized multicenter trial. *Obstet Gynecol.* Aug 1997;90(2):230-4.
 136. Papiernik E, Bouyer J, Dreyfus J, Collin D, Winisdorffer G, Guegen S, et al. Prevention of preterm births: a perinatal study in Haguenau, France. *Pediatrics.* Aug 1985;76(2):154-8.

137. Rust OA, Bofill JA, Arriola RM, Andrew ME, Morrison JC. The clinical efficacy of oral tocolytic therapy. *Am J Obstet Gynecol.* Oct 1996;175(4 Pt 1):838-42.
138. Teitelman AM, Welch LS, Hellenbrand KG, Bracken MB. Effect of maternal work activity on preterm birth and low birth weight. *Am J Epidemiol.* Jan 1990;131(1):104-13.
139. Tsatsaris V, Cabrol D, Carbonne B. Pharmacokinetics of tocolytic agents. *Clinical Pharmacokinetics.* 2004;43(13):833–844.
140. Smith V, Devane D, Begley CM, Clarke M, Higgins S. A systematic review and quality assessment of systematic reviews of randomised trials of interventions for preventing and treating preterm birth. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* 2009;142:3–11.
141. King J, Flenady V. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2002;(4, article CD000246)
142. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2003;(2, article CD001058)
143. MacDonald HM, Brocklehurst P, Gordon A. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007;(1, article CD000262)