

## VPLIV ONESNAŽENEGA ZRAKA NA NOSEČNOST IN NOVOROJENCE

Sara Korošec

### Izvleček

Prezgodnji porod, nizka porodna teža in zastoj rasti v maternici so glavni pereči problemi v perinatogiji in vodilni vzroki obolevnosti in umrljivosti ploda in novorojenčka. Posebne fiziološke spremembe v telesu nosečnice, dodatna obremenitev celotnega organizma, prisotnost razvijajočega se zarodka in ploda so dodatni dejavniki, ki večajo izpostavljenost delovanju posameznih onesnaževal. Na izid nosečnosti vplivajo tudi dejavniki tveganja, kot je genetska predispozicija, zdravstveno stanje matere v času nosečnosti, njene vedenjske navade ter razvade. V zadnjem desetletju pa v epidemioloških raziskavah proučujejo povezanost z okoljskimi dejavniki tveganja. Najbolj so raziskani vplivi dušikovega dioksida (NO<sub>2</sub>), delcev različnih velikosti in ozona (O<sub>3</sub>) na potek in izid nosečnosti in poroda ter zdravje novorojenčkov in rezultati so heterogeni. Stalnica v opazovanju povezav okoljskih dejavnikov z nosečnostjo in porodom so prezgoden porod in nizka porodna teža ter zastoj rasti v maternici, ki so tudi sicer najbolj izpostavljeni zapleti nosečnosti in poroda. Glede na dostopnost podatkov in njihovo dolgoletno zbiranje v našem prostoru bi bilo smiselno izvesti dodatne interdisciplinarne raziskave za namen ugotavljanja načina vpliva okoljskih dejavnikov na pojavnost perinatalne patologije.

### Uvod

Prezgodnji porod, nedonošenost in zastoj rasti so glavni pereči problemi v perinatogiji in vodilni vzroki obolevnosti in umrljivosti novorojenčkov. Raziskani in znani so številni dejavniki tveganja, pa vendar večine primerov z njimi ne moremo pojasniti. Okoljski dejavniki so raziskani v odrasli in pediatrični populaciji, medtem ko je njihovo delovanje na razvijajoči se zarodek oz. plod ter nosečnico samo, ki ima prilagojeno fiziologijo, manj poznano.

### Fiziološke spremembe v nosečnosti

Poleg dejstva, da se v maternici razvija plod, kar že samo po sebi predstavlja izredno ranljivo skupino, pripomorejo k drugačni dovzetnosti nosečnic za različne dejavnike okolja tudi njihova spremenjena zmogljivost in obsežne fiziološke prilagoditve, ki so z napredovanjem nosečnosti vse bolj obremenjujoče. V homeostazo se vključi nova fetoplacentna enota, ki jo sestavljajo posteljica, plod in plodovnica, ki kot samostojni razdelek vpliva na vstopanje učinkovin, porazdelitev, presnovo in izločanje iz enote nazaj v materino telo (1, 2).

Zadrževanje vode v telesu je ena prvih fizioloških adaptacij in do konca nosečnosti poraste za okoli 8 litrov. Spremembe so predvsem posledica zvečanja volumna krvi za 30 do 50 %. Volumen plazme postopoma narašča za 50 % do 32. tedna nosečnosti, zmanjša se tudi osmolalnost plazme. Telesna masa narašča povprečno 1 kg/mesec v

prvi tretjini nosečnosti in po 5 kg v drugi in zadnji tretjini nosečnosti. V drugi tretjini nosečnosti se pojavi hipoalbuminemija, zvečajo se koncentracije faktorjev koagulacije. Pulz naraste za 10-15 utripov na minuto, arterijski krvni tlak in žilni upor se zmanjšata, minutni volumen srca poraste za 30 %. Pretok skozi maternico do konca nosečnosti doseže vrednosti do 700 ml/minuto. Narašča tudi glomerulna filtracija, zmanjša se kapaciteta mehurja, zaradi progesterona se zmanjša motiliteta gladkega mišičja, čas praznjenja želodca poraste in peristaltika se upočasni. Pojavi se tudi relativna hormonsko in fizično pogojena holestaza in blaga hipoglikemija, postprandialna hiperglikemija in hiperinsulinemija. Tako je nosečnost potencialno diabetogena, jetrna funkcija pa je bolj obremenjena. Nosečnica hiperventilira in je manj mobilna (1, 2).

### **Zastoj rasti ploda in prezgodnji porod**

Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) se v razvitih državah vsako leto prezgodaj rodi povprečno 9 % živorojenih otrok, z nizko porodno težo pa povprečno 7 % živorojenih otrok (3, 4). V Sloveniji so rezultati epidemiološkega spremljanja, ki jih zbiramo v Perinatalnem informacijskem sistemu, podobni: povprečno 7 % je prezgodaj rojenih otrok in povprečno 6 % jih ima nizko porodno težo (5).

Porodna teža novorojenčka v določeni gestaciji je pomemben napovednik morbiditete in mortalitete, raven preživetja s porodno težo pomembno upada (6). Zastoj rasti v maternici je znan dejavnik tveganja za arterijsko hipertenzijo, sladkorno bolezen tipa 2, srčno žilne bolezni in kronične pljučne bolezni v kasnejšem življenju (7).

Ločimo različne skupine plodov z zastojem v rasti v maternici. Nekateri so majhni konstitucijsko, drugi imajo nizek rastni potencial. Pri slednjih so vzroki lahko prirojene strukturne in kromosomske nepravilnosti, infekti (CMV, toksoplazmoza, rdečke, HIV, HSV, sifilis in druge okužbe) in prirojene motnje metabolizma. Tretja skupina pa so plodovi, ki zaostanejo v rasti zaradi neugodnih razmer *in utero* bodisi zaradi materinih dejavnikov (starost, pod ali prehranjenost, kronične bolezni, ekstremna starost, mnogoplodnost, socialna ogroženost in tvegane škodljive navade, prepogosto porajanje, pomanjkljivo zdravstveno varstvo). Placentarne nepravilnosti rasti, strukture, lege in ožiljenja posteljice ali popuščaje uteroplacentarne enote iz neznanega vzroka imajo podobne posledice. Plodovi, zaostali v rasti, imajo večje tveganje za intrauterino smrt ter obporodno hipoksijo (8, 9). Pomembno je zgodnje prepoznavanje in ugotavljanje dejavnikov tveganja v nosečnosti. Podobno kot pri zastoj rasti na pojav prezgodnjega poroda vplivajo različni dejavniki, saj zaradi intrauterinega zastoja rasti pogosto prekinemo nosečnost predčasno.

Materini predhodni dejavniki tveganja za prezgodnji porod so njena starost, indeks telesne mase (ITM), anamneza predhodnih porodov, predhodne kronične bolezni, predhodni posegi na rodilih, zdravljena neplodnost in nosečnostne bolezni (nosečnosti gestacijski diabetes, hipertenzija, preeklampsija, vnetja), izobrazba, socio-ekonomski status, pasivno in aktivno kajenje med nosečnostjo, uživanje alkohola ... Novorojenčkovi dejavniki so teža, mnogoplodnost, spol, zaporedni porod, način zanositve (spontana ali zunajtelesna oploditev) ter morebitne spremljajoče bolezni ploda in nepravilnosti placente (8, 9).

Preživetje nedonošenčkov in njihova obolevnost sta odvisna predvsem od višine nosečnosti. Poseben problem v perinatologiji predstavlja zelo prezgoden porod, t. j. porod pred 32. tednom gestacije (11). Smrtnost otrok, rojenih med 22. in 25. tednom nosečnosti, je okoli 50 %, 60 % pa jih bodisi umre ali ima hudo okvaro. Preživetje nedonošenčkov, ki ob rojstvu tehtajo od 500 do 700 g, je okoli 30 %, hudo prizadetih (cerebralna paraliza, mentalna retardacija, gluhost, slepota) je 20 %. Pojavnost cerebralne paralize med ekstremno prezgodaj rojenimi otroki je v primerjavi z donošenimi 100-krat večja (12, 13).

Tako predstavlja prezgoden porod glavno obolenje v nosečnosti in vedno aktualno problematiko, kateri je potrebno pristopiti skozi prizmo klinične in javnozdravstvene medicine. V epidemioloških študijah poročajo, da so dejavniki tveganja relativno dobro raziskani in poznani, pa vendar se večji delež prezgodnjih porodov pripeti pri materah, pri katerih dejavnikov tveganja ne najdemo. Ugotovitve kažejo, da je potrebno pri ocenjevanju vzročne povezanosti vključiti tudi okoljsko anamnezo, s katero bomo dobili vpogled v potencialne dejavnike tveganja iz okolja.

Na potek in izid nosečnosti ter zdravstveni status novorojenčka vplivajo številna onesnaževala in mešanica onesnaževal iz različnih virov elementov okolja kot so zrak, voda, tla ter prehranjevalne in vedenjske navade (14). V pričujočem prispevku se bomo osredotočili na vpliv onesnaženega zunanjšega zraka na prenatalno in perinatalno obdobje.

### **Vpliv onesnaženega zraka na nosečnice**

V ozračju urbanega okolja je približno 200 različnih onesnaževal, med katerimi so v povezavi z vplivi na zdravje najpogosteje proučevana dušikov dioksid ( $\text{NO}_2$ ), delci različnih velikosti in ozon ( $\text{O}_3$ ) (15). V številnih epidemioloških raziskavah so v zadnjem desetletju ocenjevali povezanost med delci različnih velikosti (z aerodinamskim premerom do 10  $\mu\text{m}$  in do 2,5  $\mu\text{m}$ :  $\text{PM}_{10}$  in  $\text{PM}_{2,5}$ ) in izidi v nosečnosti. Raziskave so pokazale, da so učinki na zdravje odvisni od velikosti in kemijske sestave delcev različnih velikosti v zunanjem zraku. Zato proučevanje vpliva na zdravje zaradi izpostavljenosti ultrafinim delcem (aerodinamski premer pod 0,1  $\mu\text{m}$ ) predstavlja izziv za strokovnjake s področja zdravja in okolja. Delci z aerodinamskim premerom, večjim od 10  $\mu\text{m}$ , se zadržijo v zgornjih dihalnih poteh,  $\text{PM}_{10}$  dosežejo spodnje dihalne poti,  $\text{PM}_{2,5}$  pa prodrejo tudi v pljučne mešičke. Ultrafini delci lahko iz pljučnih mešičkov vstopajo v krvni obtok in skozi nosno-žrelni prostor preko vohalnega živca v možgane (15).

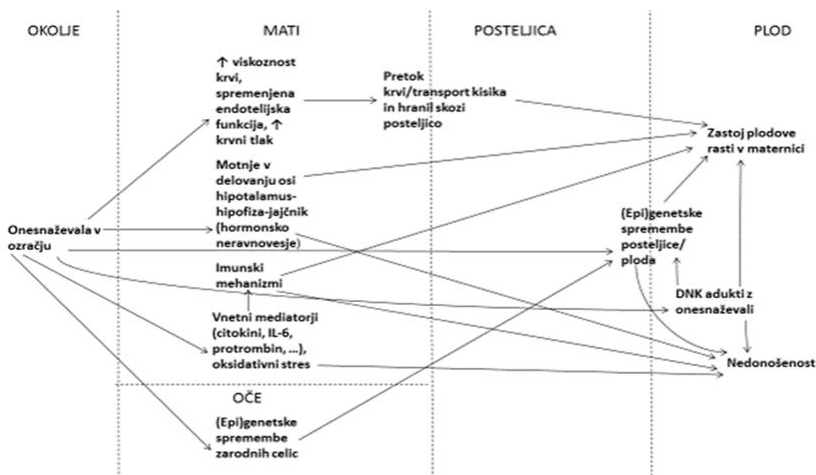
V epidemioloških raziskavah so dokazali, da onesnaženost zunanjšega zraka (mešanica različnih onesnaževal) vpliva na dihala, srčno-žilni sistem, imunski sistem, kri in krvotvorne organe, reproduktivni sistem in razvoj (15). Pri tem je potrebno upoštevati fiziološke značilnosti, izpostavljenost dejavnikom tveganja, zdravstveno stanje in večjo ogroženost določenih populacijskih skupin, kot so otroci, starejši, kronično bolni in nosečnice.

Zaradi fizioloških značilnosti nosečnic draženje dihalnih poti, dodatno znižana pljučna kapaciteta, astma in dodatna obremenitev kardiovaskularnega sistema pomembno poslabšajo počutje in zdravje nosečnice.

### Vpliv onesnaženega zraka na potek in izid nosečnosti in poroda ter zdravje otrok

Delovanje onesnaževal je lahko posredno preko zdravja matere ali neposredno na plod. Zarodek in plod sta še posebej občutljiva na škodljivosti onesnaženosti ozračja zaradi hitre delitve celic, razvoja organov in nezrelosti ter spreminjajoče se zmožnosti presnove.

Poleg že omenjenih mehanizmov so verjetni še škodni učinki, kot je oksidativni stres in vnetje, s posledičnim vplivom na imunski sistem, povišanje viskoznosti krvi, krvnega tlaka in spremembe endotelijske funkcije. Vsi ti dogodki lahko slabšajo oskrbo s kisikom in hranili, tako ploda kot placentе. Dodatno neugoden vpliv imajo lahko hormonsko neravnovesje, (epi)genetske spremembe zarodnih celic, celic posteljice in ploda ter nastanek različnih škodljivih kompleksov (14). Placentarna in endotelijska okvara med drugim vodita v hipertenzivne bolezni, kot je gestacijska hipertenzija in preeklampsija, ki so pogosti vzroki za predčasno prekinitev nosečnosti, prezodnji porod ali zastoj v rasti ploda. Vpliv onesnaževal na nosečnico in plod ponazarja **slika 1** (10).



Slika 1. Možni biološki mehanizmi vpliva onesnaževal v zunanjem zraku na zastoj rasti ploda v maternici in prezgodnji porod (10)

Glede na dejstva iz kliničnih praks in epidemiološkega spremljanja podatkov so v povezavi z okoljskimi dejavniki najbolj raziskovani zdravstveni izidi prezgodnji porod, zastoj plodove rasti v maternici, nizka porodna teža, pa tudi spontani splavi in določene vrste prirojenih nepravilnosti (razcepi ustnic in neba, malformacije kardiovaskularnega sistema), hipertenzivne motnje, smrt ploda in novorojenca in druge (16). Plodova izpostavljenost spremembam epigenoma bi lahko bila povezava med izpostavljenostjo pred rojstvom in slabim obporodnim izidom ter zdravjem v kasnejšem življenju (17).

Klepac s sod. v metaanalizi iz leta 2018 ugotavlja, da so bili najpomembnejši rezultati statistično značilno pozitivna povezanost med izpostavljenostjo delcem PM<sub>10</sub> in PM<sub>2,5</sub> v

zunanjem zraku in nizko porodno težo ter prezgodnjim porodom, standardizirani na znane dejavnike tveganja, brez znanega okna izpostavljenosti (14). Dokazana je tudi povezava med onesnaženostjo z delci in respiratorno umrljivostjo v postneonatalnem obdobju (18).

### **Vpliv onesnaženega zraka na plodnost**

Neplodnost je že sama po sebi dejavnik tveganja za prezgodnji porod, učinek pa je očitnejši pri parihih z daljšim časom do zanositve, še večji pa pri parihih, vključenih v postopek zunajtelesne oploditve. Pri parihih, ki so vključeni v postopke zunajtelesne oploditve, je poleg že omenjenega tudi več mnogoplovnih nosečnosti, ki predstavljajo enega izmed pomembnih zapletov postopka (19).

Vpliv onesnaževal okolja lahko vzročno vpliva na plodnost para, tako moškega kot ženske. Ugotavljajo slabšo kakovost semena in neplodnost žensk zaradi izpostavljenosti hormonskim motilcem ter možen prenos morebitnih epigenetskih sprememb (10, 20, 21).

### **Usmeritve za raziskave v prihodnosti**

Na podlagi pregleda epidemioloških raziskav in dolgoletnih kliničnih ugotovitev ugotavljamo, da se nakazuje potreba po pojasnjevanju heterogenosti rezultatov pri proučevanju vpliva onesnaženega zraka na izide v nosečnosti. Predvsem se nakazuje potreba po izvirnih znanstvenih raziskavah, ki bodo pri proučevanju povezanosti upoštevala potencialne moteče dejavnike. Slediti je potrebno tudi trendom v spremembi življenjskega sloga z nadgradnjo metodološkega pristopa ob vključitvi prehranske in okoljske anamneze. Z vidika celovitega pristopa je potrebno sodelovanje strokovnjakov s področja klinične in javnozdravstvene medicine ter ostalih strokovnjakov s področja zdravja in okolja.

Glede na dolgoletno tradicijo zbiranja zdravstvenih podatkov v Perinatalnem informacijskem sistemu in okoljskih podatkov z monitoringom kakovosti zraka je raziskava tovrstne povezanosti izvedljiva tudi v slovenskem prostoru.

### **Zaključki**

Zaradi svojih fizioloških prilagoditev na obremenitve in hitre rasti dovzetnega ploda v maternici sta tako nosečnica kot plod izraziteje podvržena škodljivim vplivom onesnaženega zraka. Škodljivi učinki se lahko pojavijo že v nosečnosti, ob porodu, v neonatalnem obdobju ali kasneje v življenju. Pri materi gre lahko za proženje vnetnega odgovora, endotelno disfunkcijo, motnje v hormonskem uravnavanju, učinki na plod in placento pa so lahko posredni preko matere ali pa neposredni. Zaenkrat so v povezavi z onesnaženjem zraka najbolj raziskani zdravstveni izidi prezgodnji porod, nizka porodna teža ter nekatere pogostejše prirojene nepravilnosti. Možni epigenetski vplivi lahko škodljive učinke prenesejo še na naslednje generacije. Z vidika celovitega pristopa se kaže velika potreba po sodelovanju strokovnjakov s področja klinične in javnozdravstvene medicine ter ostalih strokovnjakov s področja zdravja in okolja.

## Literatura

1. Geršak, K. Fiziološke spremembe v nosečnosti in zdravljenje. *Farm Vest*, 59 (4); 2008: 201-205.
2. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC, Wenstrom KD. Maternal physiology. In: *Williams Obstetrics*, 22nd ed. McGraw-Hill, 2005: 121-150.
3. WHO. Low birth weight: country, regional and global estimates: Dostopno <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/monitoring/9280638327/en/>
4. WHO. Preterm birth. Dostopno na strani: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>.
5. NIJZ. Podatkovni portal. Živorjeni po porodni teži in gestacijski starosti, Slovenija, 2002-2014. Dostopno na strain: [https://podatki.nijz.si/pxweb/sl/NIJZ%20podatkovni%20portal/NIJZ%20podatkovni%20portal\\_\\_3%20Zdravstveno%20stanje%20prebivalstva\\_\\_3b%20Porodi%20in%20rojstva/?rxid=b158f76e-06e6-4a7a-ae9e-6061a541c60f](https://podatki.nijz.si/pxweb/sl/NIJZ%20podatkovni%20portal/NIJZ%20podatkovni%20portal__3%20Zdravstveno%20stanje%20prebivalstva__3b%20Porodi%20in%20rojstva/?rxid=b158f76e-06e6-4a7a-ae9e-6061a541c60f)
6. Robson SC, Chang TC. Intrauterine growth retardation. In: Reed GB, Clairaux AE, Cockburn F, eds. *Diseases of the Fetus and Newborn*. 2nd ed. New York, NY: Chapman & Hall; 1994.
7. Resnik R, Creasy RK. Intrauterine growth restriction. In: Creasy RK, Resnik R, Iams JD, eds. *Maternal-fetal Medicine*. 5th ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Co; 2004: xviii, 1362.
8. Novak-Antolič Ž. Zastoj plodove rasti v maternici. V: Pajntar M, Novak-Antolič Ž, Pečar B, Simončič J, Antolič G, Babnik J et al. *Nosečnost in vodenje poroda*. Ljubljana: Cankarjeva založba, 2004: 54-9.
9. Premru Sršen Tanja. Zastoj plodove rasti. V: Takač I, Geršak K. *Ginekologija in perinatologija*. Maribor: Medicinska fakulteta, 2016: 501-15.
10. Slama R, Darrow L, Parker J, Woodruff TJ, Strickland M, Nieuwenhuijsen M et al. Meeting Report: Atmospheric Pollution and Human Reproduction. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 791–798.
11. Novak Ž, Fabjan Vodušek V, Steblovnik L, Globevnik-Velikonja V, Tul N, Pušenjak S et al. Zelo prezgodnji porod: preprečevanje *Med Razgl* 2008; 47: 355–365
12. Tyson JE, Parikh NA, Langer J, et al. Intensive care for extreme prematurity—moving beyond gestational age. *N Engl J Med* 2008; 358: 1672–81.
13. O'Shea M. Cerebral palsy. *Semin Perinatol* 2008; 32: 35–41.
14. Klepac P, Locatelli I, Korošec S, Künzli N, Kušec A. Ambient air pollution and pregnancy outcomes: A comprehensive review and identification of environmental public health challenges. *Environ Res* 2018; 167: 144-159.
15. Kuenzli, N, Perez, L, Rapp, R. *Air quality and health*. European Respiratory Society. Lausanne: 2010.
16. Stillerman KP, Mattison DR, Giudice LC. Environmental Exposures and adverse pregnancy outcomes: a Review of the Science. *Reprod Sci* 15; 2008: 631-5.
17. Szyf M. The early life environment and the epigenome. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1790: 878-85.

18. Srám RJ, Binková B, Dejmek J, Bobak M. Ambient air pollution and pregnancy outcomes: a review of the literature. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 375-82.
19. Ban Frangez H, Korosec S, Verdenik I, Kotar V, Kladnik U, Vrtacnik Bokal E. Preterm delivery risk factors in singletons born after in vitro fertilization procedures. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 176: 183-6.
20. Rosa MD, Zarrilli S, Paesano L, Carbone U, Boggia B, Petretta M, et al. Traffic pollutants affect fertility in men. *Hum Reprod* 2003; 18: 1055–1061.
21. Mohallem SV, de Araujo Lobo DJ, Pesquero CR, Assuncao JV, de Andre PA, Saldiva PH, et al. Decreased fertility in mice exposed to environmental air pollution in the city of São Paulo. *Environ Res* 2005; 98: 196–202.