

UNIVERZA V LJUBLJANI
ZDRAVSTVENA FAKULTETA
BABIŠTVO, 1. STOPNJA

**POVEZAVA MED UPORABO OKSITOCINA ZA
SPROŽITEV ALI POSPEŠEVANJE PORODA IN
AVTIZMOM**

**ASSOCIATION BETWEEN OXYTOCIN USE TO
INDUCE OR AUGMENT LABOR AND AUTISM**

Avtorica: Marija Grosek

Mentor: Miha Lučovnik, dr. med.

Ljubljana, 2016

ZAHVALA

Iskreno bi se zahvalila svojemu mentorju za pomoč pri izdelavi diplomskega dela. Hvala, bili ste mi v veliko pomoč. Pri pisanju diplome sem se naučila boljše prebirati raziskave in biti bolj kritična pri pregledovanju literature.

IZVLEČEK

Uvod: Spektroavtistične motnje (SAM) so kompleksna razvojna motnja, ki se kaže predvsem kot kakovostno spremenjeno vedenje na področju socialne interakcije, besedne in nebesedne komunikacije in imaginacije ter kot ponavljajoče se oziroma nenavadno vedenje. **Namen:** Namen diplomskega dela je z natančnim pregledom najnovejših raziskav ugotoviti, ali je uporaba oksitocina med porodom povezana s pojavom avtizma. **Metode dela:** Uporabili smo deskriptivno metodo dela. Pregledali ter preučili smo znanstveno in strokovno literaturo s področja avtizma ter perinatalnih dejavnikov tveganja za pojav avtistične motnje. Posebej smo se osredotočili na sprožitev in pospeševanje poroda z oksitocinom in njegov vpliv na avtistične motnje. Literaturo smo iskali s pomočjo podatkovnih baz (COBISS, PubMed, DiKUL in Google Scholar). **Rezultati:** Pri dojenčkih z avtizmom so poročali o pogostejših zapletih med nosečnostjo, porodom in neposredno po njem. Zaradi tega so domnevali, da lahko zapleti med nosečnostjo in porodom ter po njem povečajo tveganje za pojav avtizma. V zadnjih letih je bilo veliko pozornosti namenjeno morebitni povezavi med uporabo sintetičnega oksitocina med porodom in SAM. Najnovejša raziskava s področja morebitne povezave med uporabo oksitocina med porodom in SAM je bila objavljena leta 2016. Švedski raziskovalci so potrdili šibko povezavo med sprožitvijo poroda in SAM (RO 1,19; 95 % IZ 1,13–1,24). Velikost vzorca je omogočala tudi primerjavo sorojencev, pri katerih se je začetek poroda razlikoval. Analiza sorojencev ni pokazala statistično pomembne povezave med sprožitvijo poroda in SAM (RO 0,99; 95 % IZ 0,88–1,10). **Razprava in sklep:** Do danes objavljene raziskave niso pokazale klinično pomembne povezave med uporabo oksitocina za sprožitev ali pospeševanje poroda in SAM.

Ključne besede: avtizem, perinatalni dejavniki tveganja, sprožen porod, pospešen porod, oksitocin.

ABSTRACT

Introduction: Autism spectrum disorder (ASD) is a complex developmental disorder characterised by altered behaviour in the quality of social interaction, verbal and nonverbal communication and imagination and by repetitive or unusual behaviours. **Objective:** By means of a thorough review of the latest literature, the purpose of the thesis is to establish whether oxytocin use during labour is associated with autism incidence. **Methods:** A descriptive research method was used. The author examined and studied scientific and professional literature in the field of autism and perinatal risk factors for autistic spectrum disorder incidence. The thesis specifically focused on induction and augmentation of labour with oxytocin and its effect on autistic disorders. The literature was accessed through databases (COBISS, PubMed, DiKUL and Google Scholar). **Results:** With autistic babies, more frequent complications during pregnancy, labour and immediately after birth were reported. It led to an assumption that pregnancy, labour and complications following birth may increase the risk of autism incidence. In recent years, considerable attention has been devoted to a possible association of synthetic oxytocin use during labour with ASD. The latest research paper in the field of possible association between oxytocin use during labour and ASD was published in 2016. Swedish researchers found a weak association between labour induction and ASD (OR 1,19; 95 % CI 1,13-1,24). The sample size allowed for a comparison among siblings with a different onset of labour. The analysis of those siblings did not show a statistically relevant association between labour induction and ASD (OR 0,99; 95 % CI 0,88-1,10). **Discussion and conclusion:** To date published research has not shown a clinically significant association between oxytocin use to induce or augment labour and ASD.

Keywords: autism, perinatal risk factors, induced labour, augmented labour, oxytocin.

KAZALO VSEBINE

1	UVOD.....	1
2	NAMEN	3
3	METODE DELA.....	4
4	PERINATALNI DEJAVNIKI TVEGANJA ZA POJAV MOTNJE AVTISTIČNEGA SPEKTRA.....	5
5	SPROŽITEV IN POSPEŠEVANJE PORODA Z OKSITOCINOM KOT DEJAVNIK TVEGANJA ZA MOTNJE AVTISTIČNEGA SPEKTRA	8
6	RAZPRAVA.....	11
	6.1 Pristranost zaradi motečih dejavnikov.....	11
7	SKLEP	15
8	LITERATURA IN VIRI.....	16
9	PRILOGE	18
	9.1 Izjava o avtorstvu	18

KAZALO SLIK

Slika 1: Pomen upoštevanja motečih dejavnikov (Lučovnik, 2016).....	13
---	----

1 UVOD

Spektroavtistične motnje ali motnje avtističnega spektra (SAM) so kompleksna razvojna motnja, ki se kaže predvsem kot kakovostno spremenjeno vedenje na področju socialne interakcije, besedne in nebesedne komunikacije in imaginacije ter kot ponavljajoče se oziroma nenavadno vedenje (Macedoni-Lukšič in sod., 2009; Macedoni-Lukšič, 2006; Levy et al., 2009). Značilno vedenje vključuje izogibanje očesnemu stiku, težave z nadzorovanjem čustev oziroma razumevanjem in prepoznavanjem čustev drugih ter izrazito omejen obseg dejavnosti in interesov (Park et al., 2016).

SAM so razvojne motnje, ki so neozdravljive in trajajo vse življenje posameznika. Zdravila zanje za zdaj še ne poznamo, zato je osnova današnjih terapevtskih pristopov učenje komunikacije in socialno ustrežnejših vedenjskih vzorcev z namenom, da bi bil otrok, pozneje pa odrasla oseba, s SAM čim bolj samostojen v vsakodnevnem življenju. Da smo pri tem uspešnejši, je zelo pomembno zgodnje odkrivanje in takojšnja intenzivna in interdisciplinarna terapevtska obravnava (Macedoni-Lukšič in sod., 2009).

Diagnostika SAM je kompleksen klinični proces, katerega diagnostični kriteriji so opredeljeni v DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) in MKB-10 (Mednarodna klasifikacija bolezni) (Macedoni-Lukšič in sod., 2009; Macedoni-Lukšič, 2006). Navzoči morajo biti znaki iz dveh triad primanjkljajev SAM: motnja v socialni interakciji, motnja v komunikaciji in empatiji oziroma imaginaciji mišljenja drugih in pa pomembno zoženje interesov, ponavljajoče se in stereotipno vedenje ter »otočki izoliranih sposobnosti« (Jurišić, 2006; Macedoni-Lukšič in sod., 2009). Specifični vedenjski fenotip mora biti vsaj delno navzoč do tretjega leta starosti. Najpogosteje je začetek postopen, brez jasnega odklona od normale na gibalnem in čutilnem področju do drugega leta, ko otroci z avtizmom ne razvijejo vedenja, značilnega za to starostno obdobje. To so skupna vezana pozornost (joint attention), govor in tipična igra (Macedoni-Lukšič, 2006; Macedoni-Lukšič in sod., 2009). Pri približno tretjini otrok se zdi, da se pojavi regresija, da izgubijo že pridobljene sposobnosti, na primer začetek govora (Macedoni-Lukšič, 2006; Macedoni-Lukšič in sod., 2009).

Po najnovejših obsežnih raziskavah naj bi bila pogostnost SAM od enega odstotka do dveh. Pogostnost se je v zadnjih dveh desetletjih izrazito zvišala (Park et al., 2016). Pogostnost v Sloveniji za zdaj ni znana, ker pa so epidemiološke študije pokazale, da se

bistveno ne razlikuje med različnimi geografskimi oziroma socialnimi okolji, so pri nas najverjetneje razmere podobne (Macedoni-Lukšič in sod., 2009).

Čeprav je povečana pogostnost delno posledica sprememb v diagnostičnih merilih SAM in diagnosticiranju v vse mlajših letih, ne smemo izključiti vse večjega vpliva dejavnikov tveganja (Park et al., 2016).

Točnega vzroka za pojav SAM ne poznamo. Je rezultat genetskih dejavnikov in dejavnikov iz okolja ter njihovega medsebojnega vpliva. Genetski vzroki, vključno z genskimi napakami in kromosomskimi nepravilnostmi, so bili ugotovljeni pri od 10 do 20 odstotkih posameznikov s SAM. Poleg tega razni dejavniki iz okolja, ki vključujejo dejavnike v nosečnosti ter ob in po porodu, prav tako vplivajo na nastanek avtizma. Razumevanje medsebojnega vpliva genetskih dejavnikov in dejavnikov iz okolja v patogenezi SAM bo vodilo k optimalnim postopkom zdravljenja (Park et al., 2016).

2 NAMEN

V zadnjih letih so se predvsem v laični javnosti začela pojavljati mnenja, da je uporaba oksitocina za sprožitev ali pospeševanje poroda povezana s pojavom SAM. Namen diplomskega dela je z natančnim pregledom najnovejših raziskav ugotoviti, ali se povezavo lahko potrdi ali ovrže. Diplomirana babica nosečnice seznanja glede postopkov med porodom. Prav je, da posredujemo strokovno utemeljene odgovore na njihova vprašanja.

3 METODE DELA

Uporabili smo deskriptivno metodo dela. Pregledali ter preučili smo znanstveno in strokovno literaturo s področja avtizma ter perinatalnih dejavnikov tveganja za pojav avtistične motnje. Posebej smo se osredotočili na sprožitev in pospeševanje poroda z oksitocinom in njegov vpliv na avtistične motnje. Literaturo smo iskali s pomočjo podatkovnih baz (COBISS, PubMed, DiKUL in Google Scholar). Kriteriji pri ocenjevanju ustreznosti pregledane literature so bili: aktualnost, strokovnost in ustreznost. Ključne besede, ki smo jih uporabili pri iskanju, so bile: avtizem, autism, perinatal risk factors, induced or augmented labor. S slovensko literaturo smo si lahko pomagali zgolj pri opisovanju spektroavtističnih motenj v uvodu, za vse drugo pa je bila vir literatura v angleškem jeziku.

4 PERINATALNI DEJAVNIKI TVEGANJA ZA POJAV MOTNJE AVTISTIČNEGA SPEKTRA

Iz študij dvojčkov in sorojencev vemo, da obstaja genetska predispozicija za SAM. Poročali so, da je pri enojajčnih dvojčkih stopnja skladnosti pri klasičnem avtizmu 60-odstotna, zmožnost podedovanja širšega avtističnega spektra pa 92-odstotna. Odsotnost popolne skladnosti kaže na to, da so okoljski dejavniki prav tako lahko vpleteni v patogenezo SAM (Bilder et al., 2009; Gardener et al., 2009).

Pri dojenčkih z avtizmom so poročali o pogostejših zapletih med nosečnostjo, porodom in neposredno po njem (t. i. perinatalnih zapletih) v primerjavi z neprizadetimi brati in sestrami ali drugimi v kontrolni skupini. Pokazalo se je tudi, da je pojavnost avtistične motnje povišana pri preživelih v intenzivni negi novorojenčkov. Iz tega so nato domnevali, da lahko zapleti med nosečnostjo, porodom ter po porodu povečajo tveganje za pojav avtizma ali celo sodelujejo z gensko osnovo in s tem povečajo tveganje prek poseganja v razvojni proces v kritičnih trenutkih. Kljub temu ni bilo opaziti doslednega vzorca določenih perinatalnih dejavnikov tveganja, povezanih z avtizmom. Najpogosteje omenjeni perinatalni dejavniki, ki naj bi bili povezani z razvojem SAM, so višja starost matere, krvavitve v zgodnji nosečnosti, uporaba zdravil med nosečnostjo in prvi porod (Glasson et al., 2004). Vendar teh povezav niso pokazale vse raziskave. Raziskave na področju vpliva perinatalnih dejavnikov na SAM so namreč težko primerljive zaradi različnih raziskovalnih metod in velikosti vzorcev (Hultman et al., 2002, Glasson et al., 2004).

Na splošno je bilo pri sorojencih otrok s SAM manj zapletov kot pri njihovih bratih in sestrah, ki imajo SAM, kljub temu pa več kot pri kontrolni skupini. Med nosečnostjo so bili izpostavljeni podobnim dejavnikom kot njihovi sorojenci s SAM. Je pa pri njih manjkrat prišlo do fetalnega distresa med porodom, manjkrat so imeli sprožen porod in pogosteje so takoj po porodu potrebovali več kot minuto do spontanega vdiha. Iz tega lahko sklepamo dvoje. Prvič, vsi otroci ene matere so lahko izpostavljeni enakim dejavnikom tveganja, a se avtizem razvije le pri nekaterih. Razlog za to so lahko razlike v genotipih in njihove različne občutljivosti za razvoj te motnje. Drugič, če je razvoj avtizma odvisen od prisotnosti določene genetske predispozicije, potem lahko imajo sorojenci otrok s SAM, ki si z njimi delijo nekatere gene, prav tako blažje avtistične lastnosti, saj so bili verjetno v nosečnosti in med porodom izpostavljeni podobnim dejavnikom tveganja. Rezultati raziskav to domnevo potrjujejo. Sorojenci in drugi bližnji sorodniki oseb z

avtizmom pogosto kažejo blage avtistične lastnosti po kognitivnih ocenah (Glasson et al., 2004).

V naslednjih podpoglavjih so predstavljeni do danes najboljše raziskani dejavniki tveganja za razvoj SAM v perinatalnem obdobju.

SPOL OTROKA

SAM so pogostejše pri fantih kot pri dekletih. V eni izmed raziskav je bil odstotek naslednji: 87 odstotkov oseb s SAM je bilo moškega spola, 13 odstotkov pa ženskega (Williams et al., 2008).

STAROST MATERE IN STAROST PARTNERJA

Starost matere nad 30 let pri porodu je bila povezana s povečanim tveganjem za SAM. Tveganje se pri starosti nosečnice nad 30 v primerjavi z mlajšimi od 30 let poveča za 27 odstotkov. Tveganje pri nosečnicah, starejših od 40 let, pa je povečano za kar 106 odstotkov. Ugotovljeno je bilo še, da je tudi starost očeta pomemben dejavnik tveganja. Starost očeta nad 30 let je bila povezana z 1,24-krat večjim tveganjem za pojav SAM (razmerje obetov (RO) 1,24; 95 % interval zaupanja (IZ) 1,09–1,41), starost očeta nad 40 let pa z 1,44-krat večjim tveganjem (RO 1,44; 95 % IZ 1,17–1,77) (Gardener et al., 2009).

PARITETA

S pojavnostjo SAM je prav tako povezano število predhodnih nosečnosti. Prvi porod je dokazano dejavnik tveganja za SAM. Pokazalo se je, da je v primerjavi med prvorojencem in tretjerojencem (ali naslednjimi otroki), pri prvorojencu tveganje za SAM večje kar za 61 odstotkov (Gardener et al., 2009).

KRVAVITEV MED NOSEČNOSTJO

Hipoksija ploda je osnova za morebitno povezavo med krvavitvijo med nosečnostjo in pojavom SAM. Poleg tega lahko na hipoksijo vplivajo še gestacijska hipertenzija, dolg porod in zapleti s popkornico. Zato so naštetih dejavniki prav tako morebitni dejavniki tveganja za pojav SAM. Pri krvavitvah med nosečnostjo je tveganje za SAM povečano 1,81-krat (RO 1,81; 95 % IZ 1,14–2,86) (Gardener et al., 2009).

PREEKLAMPSIJA

Pri otrocih s preeklampsijo je 1,49-krat večje tveganje za pojav SAM (RO 1,49; 95 % IZ 1,00–2,23) (Burstyn et al., 2010).

SLADKORNA BOLEZEN

Če ima ženska nosečnostno sladkorno bolezen, je kar dvakrat večje tveganje (RO 2,07; 95 % IZ 1,24–3,47), da bo imel njen otrok SAM. Nosečnostna sladkorna bolezen je povezana s hormonskimi in presnovnimi motnjami ter s povečano stopnjo oksidativnega stresa pri plodu. Zaradi teh razlogov ima lahko nosečnostna sladkorna bolezen trajne posledice za zdravje in razvoj ploda (Gardener et al., 2009).

PREZGODNJI POROD

Tudi prezgodnji porod je eden izmed dejavnikov tveganja za pojav SAM. Prezgodnji porod, pred dopolnjenim 37. tednom nosečnosti, pomeni 1,4-krat večje tveganje (RO 1,4; 95 % IZ 1,2–1,7) za SAM. Pri ekstremno prezgodnjem porodu (pred dopolnjenim 28. tednom nosečnosti), je tveganje 2,6-krat večje (RO 2,6; 95 % IZ 1,7–4,1) (Durkin et al., 2008).

MEDENIČNA VSTAVA

Otroci s SAM so pogosteje v medenični vstavi, in sicer kar 2,10-krat pogosteje (RO 2,10; 95 % IZ 1,11–3,98) (Bilder et al., 2009).

CARSKI REZ

Otroci s SAM so pogosteje rojeni s carskim rezom. Carski rez ostane neodvisni dejavnik tveganja tudi ob upoštevanju materine starosti. Elektivni (načrtovan) carski rez poveča tveganje za SAM 2,05-krat (RO 2,05; 95 % IZ 1,49–2,82), urgentni carski rez pa 1,57-krat; 95 % IZ 1,11–2,22) (Glasson et al., 2004).

FETALNI DISTRES

Fetalni distres med porodom poveča tveganje za SAM pri otroku za 1,59-krat (RO 1,59; 95 % IZ 1,20–2,11) (Glasson et al., 2004).

NIZKA PORODNA TEŽA

Ugotovljeno je bilo povečano tveganje za avtizem pri otrocih, katerih porodna teža je znašala manj kot 2501 gram. Tveganje je bilo še posebej povečano pri tistih s porodno težo

pod 2001 gramom. Ko so omejili analizo na donošene otroke (≥ 37 tednov), je tveganje za avtizem ostalo visoko za otroke, katerih porodna teža je bila manj kot 2501 gram, v primerjavi z otroki, katerih porodna teža je bila med 3001 gramom in 3500 grami. Če je bila porodna teža manjša od 2001 grama, je bilo tveganje 4,35-krat večje (RO 4,35; 95 % IZ 1,48–12,77), če pa je bila porodna teža med 2001 gramom 2500 grami, je bilo tveganje 2,21-krat večje (RO 2,21; 95 % IZ 1,45–3,36) (Larsson et al., 2005).

5 SPROŽITEV IN POSPEŠEVANJE PORODA Z OKSITOCINOM KOT DEJAVNIK TVEGANJA ZA MOTNJE AVTISTIČNEGA SPEKTRA

Poleg naštetih perinatalnih dejavnikov tveganja za SAM je bilo v zadnjih letih veliko pozornosti namenjeno morebitni povezavi med uporabo sintetičnega oksitocina med porodom in SAM. Hipoteza o morebitni povezavi temelji na dejstvu, da je oksitocin pomemben hormon v razvoju človekovega vedenja in njegovega delovanja v družbi (Ebstein et al., 2009).

Prav motnja v vedenju in socialnih interakcijah pa je eden od kriterijev SAM. Dodatna podpora tej hipotezi prihaja iz raziskav, ki so pokazale, da so genetske motnje v delovanju oksitocina povezane s SAM (Gregory et al., 2009).

Uporaba oksitocina med porodom bi bila torej lahko – teoretično – povezana z razvojem SAM. Teoretična podlaga za to povezavo je spodbudila številne raziskovalce, da so primerjali pojavnost SAM po porodih, pri katerih je bil uporabljen sintetični oksitocin, in porodih, pri katerih oksitocin ni bil uporabljen. Od leta 2013 je bilo objavljenih več velikih epidemioloških raziskav na tem področju. Tudi pred letom 2013 so nekateri raziskovalci v sicer manjših raziskavah opisovali morebitno povezavo med uporabo oksitocina med porodom in SAM. Do leta 2013 je bilo tako objavljenih devet epidemioloških študij, ki so v univariatni analizi pokazale povezavo med uporabo oksitocina in SAM (Gardener et al., 2009). Samo pri eni od teh študij je povezava ostala statistično značilna po upoštevanju morebitnih motečih dejavnikov, kot so npr. spol, pariteta, starost matere, sladkorna bolezen, gestacija itd. Leta 2009 so Gardener in sodelavci objavili metaanalizo teh devetih študij, ki ni pokazala pomembne povezave med uporabo oksitocina med porodom in pojavnostjo SAM (Gardener et al., 2009).

Leta 2013 so Gregory in sodelavci objavili epidemiološko študijo o vplivu oksitocina med porodom in SAM. Sprožitev ali pospeševanje poroda sta bila neodvisna dejavnika tveganja za SAM (RO 1,27; 95 % IZ 1,01–1,52). Tudi ko so analizirali samo sprožitev in samo pospeševanje poroda, je bila povezava statistično značilna (RO 1,13; 95 % IZ 1,04–1,22 za sprožitev in RO 1,16; 95 % IZ 1,07–1,25 za pospeševanje). Objava te raziskave je sprožila burne odzive in številna poročila o škodljivosti oksitocina predvsem v laičnih publikacijah, npr. na spletni strani Autism Speaks (Study, 2016), Disability Scoop (Heasley, 2013), Decoded Pregnancy (Earhart, 2013). V znanstvenih krogih so raziskavo sprejeli s precej več skepse. Zasnova raziskave je namreč na več mestih precej pomanjkljiva. Gre za analizo perinatalne baze podatkov, ki ne omogoča natančnega nadzora motečih dejavnikov in dejanske analize uporabe oksitocina. V študiji so le predpostavljali, da so porode pospeševali in sprožili z oksitocinom, niso pa imeli podatkov o dejanskih metodah sprožitve poroda. Prav tako ni bilo podatkov o odmerku oksitocina. Predpostavljati je mogoče, da porodnice s sproženim porodom prejmejo več oksitocina kot tiste s pospešenim porodom, vendar razlik med morebitnim tveganjem za SAM pri sproženih in pospešenih porodih ni bilo (Gregory et al., 2013).

Zaradi vseh pomislekov glede raziskave Gregoryja in sodelavcev sta leta 2014 pomembni avtoriteti na področju perinatalne medicine, Združenje ameriških porodničarjev in ginekologov (ACOG – American College of Obstetricians and Gynecologists) in Združenje za maternalno-fetalno medicino (SMFM – Society for Maternal Fetal Medicine), podali skupno izjavo, v kateri sta opozorili, da ni dovolj dokazov za trditve o vzročni povezavi med uporabo oksitocina med porodom in SAM (Labor, 2014).

To izjavo dodatno potrjuje raziskava Clarkove in sodelavcev, ki niso potrdili povezave med SAM in sprožitvijo ali pospeševanjem poroda (RO 0,94; 95 % IZ 0,77–1,14 za dečke in RO 0,79; 95 % IZ 0,55–1,15 za deklice), samo sprožitvijo (RO 1,00; 95 % IZ 0,88–1,12 za dečke in RO 0,86; 95 % IZ 0,70–1,06 za deklice), ali samim pospeševanjem poroda (RO 0,98; 95 % IZ 0,85–1,13 za dečke in RO 0,98; 95 % IZ 0,78–1,24 za deklice) (Clark et al., 2015).

Weisman in sodelavci so leta 2015 objavili rezultate velike danske epidemiološke raziskave, v kateri niso našli povezave med sprožitvijo poroda in SAM. Prisotna pa je bila šibka povezava med pospeševanjem poroda z oksitocinom in SAM pri dečkih (RO 1,13; 95 % IZ 1,00–1,26) (Weisman et al., 2015).

Najnovejša raziskava s področja morebitne povezave med uporabo oksitocina med porodom in SAM je bila objavljena leta 2016. Švedski raziskovalci so na populaciji več kot 1,3 milijona rojstev ob upoštevanju danes znanih dejavnikov tveganja potrdili šibko

povezavo med sprožitvijo poroda in SAM (RO 1,19; 95 % IZ 1,13–1,24). Velikost vzorca je omogočala tudi primerjavo sorojencev, pri katerih se je začetek poroda razlikoval (sprožen porod pri enem in spontan začetek poroda pri drugem). Analiza teh sorojencev, ki najboljše upošteva morebitne še nepoznane moteče dejavnike, ni pokazala statistično pomembne povezave med sprožitvijo poroda in SAM (RO 0,99; 95 % IZ 0,88–1,10) (Oberg et al., 2016).

6 RAZPRAVA

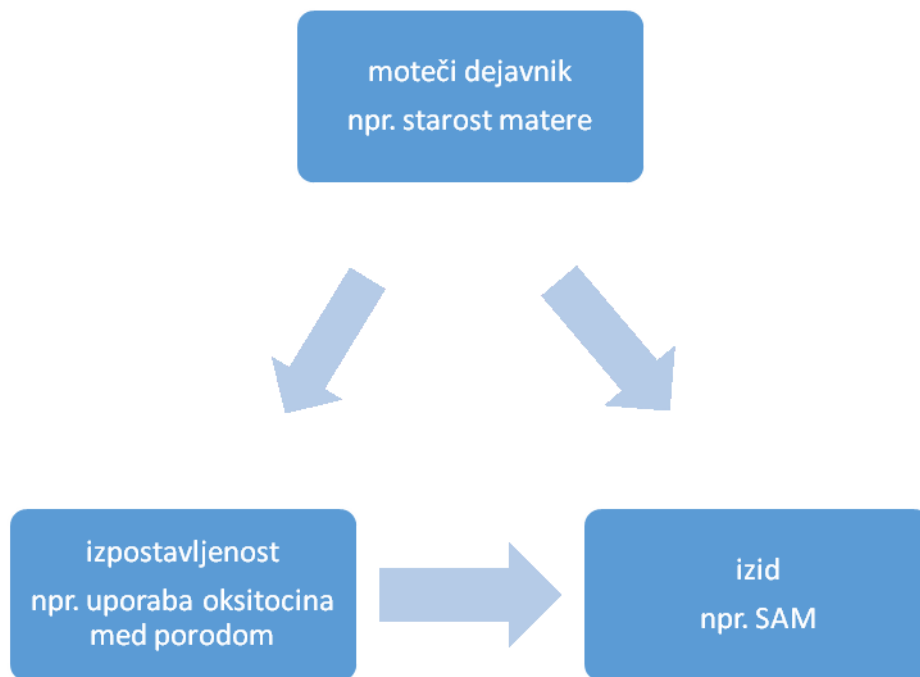
Točnega vzroka za pojav avtizma torej še ne poznamo. Odkrili so že, da genska predispozicija ni edini vzrok nastanka, zato je vse več raziskav namenjenih prav okoljskim dejavnikom tveganja. Perinatalni dejavniki so gotovo med njimi, vendar so si ugotovitve različnih raziskav o pomenu posameznih perinatalnih dejavnikov tveganja za SAM pogosto nasprotujoče. To je najverjetneje posledica različno velikih vzorcev, različnih vrst kontrolnih skupin, razlik v diagnostičnih merilih in drugih metodoloških razlik. Nekateri perinatalni dejavniki tveganja za razvoj SAM so danes kljub temu že precej dobro znani. Mednje spadajo moški spol otroka, prvi porod, starost matere in očeta nad 30 let, nosečnostna sladkorna bolezen, preeklampsija, prezgodnji porod in nizka porodna teža, krvavitev med nosečnostjo, medenična vstava ob porodu, porod s carskim rezom in fetalni distress med porodom.

V zadnjih letih je bilo veliko raziskav namenjenih ugotavljanju vzročne povezave med uporabo oksitocina med porodom in razvojem SAM pri otroku. Raziskovanje morebitne povezave med uporabo oksitocina med porodom in SAM ponuja lep primer pomena upoštevanja motečih dejavnikov v observacijskih raziskavah. Osnovni cilj tovrstnih raziskav je ovrednotiti povezanost med izpostavljenostjo in opazovanim izidom. Žal pa se pri tem vrednotenju ne moremo izogniti napakam. Da bi dosegli cilj, moramo primerjati pogostost opazovanega izida v skupini oseb, ki so bile izpostavljene domnevnemu dejavniku tveganja, s pogostostjo v skupini neizpostavljenih oseb. Pri interpretaciji rezultatov moramo biti previdni in upoštevati vpliv mogočih motečih dejavnikov (Slika 1). Poleg tega se moramo zavedati, da morebitna povezava še ne pomeni nujno vzročne povezanosti, zato se velikokrat zgodi, da so rezultati observacijskih raziskav napačno ali ne dovolj natančno interpretirani, kar privede do napačnih sklepov predvsem v laični literaturi. Zdravstveni delavci, tudi babice, bi se morali tega dobro zavedati in temu primerno svetovati nosečnicam in porodnicam.

6.1 Pristranost zaradi motečih dejavnikov

V epidemiologiji delimo pristranosti (angl. bias; sistematične napake pri organizaciji in/ali izvedbi raziskave) v tri velike kategorije: pristranost izbire, pristranost razporeditve in pristranost zaradi motečih dejavnikov. V skupino pristranost izbire uvrščamo vse tiste pristranosti, ki nastanejo zato, ker opazovane skupine oseb niso reprezentativne skupine za

proučevano populacijo. Primer za to so raziskave, ki jih opravljamo v velikih terciarnih centrih. Običajno se v takšnih bolnišnicah zdravi primere, katerih bolezenski stadij je težji kot pri primerih, ki jih zdravijo npr. ambulantno. Okoliščine, kot so ugled, cena ali lokacija bolnišnice, lahko povzročijo, da primeri, izbrani iz tega vira, niso reprezentativni za celotno populacijo bolnikov, ki so sicer izpostavljeni proučevanemu dejavniku tveganja. Klasičen primer pristranosti razporeditve je subjektivnost anketarja. Anketar, ki izprašuje ali preiskuje neko osebo in pri tem ve, da gre za primer ali kontrolo, lahko nezavedno napeljuje na odgovore, ki gredo v smer njegovega prepričanja (npr. izpostavljenost določenemu dejavniku tveganja). Tretja velika skupina pristranosti pa je pristranost zaradi neupoštevanja motečih dejavnikov, ki je, kot že omenjeno, zelo pomembna pri preučevanju vpliva perinatalnih dejavnikov na razvoj SAM. Pri pristranosti zaradi motečih dejavnikov gre za to, da se skupini izpostavljenih in neizpostavljenih oseb lahko razlikujeta glede na frekvenco nekega (motečega) dejavnika, ki ni neposredno povezan z nastankom problema, ki ga proučujemo. Takšna razlika se pojavi zaradi neupoštevanja motečega dejavnika in pomeni sistematično napako oziroma nas vodi v napačen sklep. Če torej preučujemo skupino porodnic, pri katerih je porod sprožen ali pospešen z oksitocinom, in skupino otrok s SAM, ter jih primerjamo s skupinami porodnic s spontanim, neuspešnim porodom in otrok brez SAM, bi morda lahko ugotovili, da so otroci porodnic s pospešenim ali sproženim porodom večkrat imeli SAM. Vendar je takšen rezultat lahko tudi posledica dejstva, da so starejše porodnice, tiste s sladkorno boleznijo, preeklampsijo ali prvorodnice (vsi naštetih so znani perinatalni dejavniki za SAM) med porodom večkrat prejele oksitocin. Zato moramo pred vsakršnim sklepom o vplivu oksitocina med porodom na pojavnost SAM pozorno analizirati morebitne moteče dejavnike. Slika 1 prikazuje pomen upoštevanja motečih dejavnikov. Starost nosečnice oz. porodnice je znan dejavnik tveganja za SAM. Pri starejših porodnicah je porod večkrat sprožen in te večkrat prejmejo oksitocin med porodom – velikokrat zaradi pridruženih bolezni, ki so v tej populaciji pogostejše. Če ne upoštevamo starosti porodnice kot morebitnega motečega dejavnika, lahko hitro ugotovimo, da je izpostavljenost oksitocinu povezana s SAM.



Slika 1: Pomen upoštevanja motečih dejavnikov (Lučovnik, 2016)

Slika prikazuje pomen upoštevanja motečih dejavnikov v raziskovanju perinatalnih vzrokov za spektroavtistične motne. Starost nosečnice oz. porodnice je znan dejavnik tveganja za SAM. Pri starejših porodnicah je porod večkrat sprožen in večkrat prejmejo oksitocin med porodom – velikokrat zaradi pridruženih bolezni, ki so v tej populaciji pogostejše. Če ne upoštevamo starosti porodnice kot morebitnega motečega dejavnika, lahko morda narobe sklepamo, da je izpostavljenost oksitocinu povezana s SAM.

V primeru pristranost zaradi motečih dejavnikov (ki tudi vodi v izkrivljanje raziskovalnih rezultatov zaradi pomešanja povezanosti: dejavnik – bolezen z učinki nebitvenih drugih spremenljivk – motečih dejavnikov) gre za to, da se skupini izpostavljenih in neizpostavljenih oseb lahko razlikujeta glede na frekvenco nekega (motečega) dejavnika, ki ni neposredno povezan z nastankom problema, ki ga proučujemo. Takšna razlika nastopi zaradi upoštevanja motečega dejavnika in pomeni sistematično napako oziroma nas vodi v napačen sklep.

Če bi proučevali skupino ljudi, ki uživajo velike količine alkohola, in tiste, ki zbolevalo za pljučnim rakom, ter jih primerjali s skupinami ljudi, ki ne uživajo alkohola in ne zbolevalo za pljučnim rakom, bi ugotovili, da so uživalci alkohola skupina z visokim tveganjem za razvoj pljučnega raka. Takšen rezultat je posledica dejstva, da so pivci alkohola veliko

hujši kadilci kot tisti, ki alkohola ne pijejo oziroma ga uživajo v zmernih količinah. V opisanem primeru je uživanje alkohola moteči dejavnik pri proučevanju etioloških dejavnikov za razvoj pljučnega raka.

7 SKLEP

Spektroavtistične motnje so razvojne motnje, ki so za zdaj še neozdravljive in trajajo vse življenje posameznika. Natančna pojavnost SAM v Sloveniji ni znana, a lahko iz podatkov iz tuje literature sklepamo, da se giblje med enim in dvema odstotkoma. Pri razvoju SAM so pomembni tako genetski dejavniki kot dejavniki iz okolja. Med pomembne dejavnike iz okolja spadajo tudi številni perinatalni dejavniki. Najbolje raziskani so moški spol ploda, starost nosečnice in partnerja, pariteta, carski rez, sladkorna bolezen, preeklampsija, prezgodnji porod in medenična vstava. Kar nekaj raziskav je bilo namenjenih raziskovanju vpliva uporabe oksitocina med porodom in vplivom na pojav SAM. Do danes objavljene raziskave niso pokazale klinično pomembne povezave med uporabo oksitocina za sprožitev ali pospeševanje poroda in SAM. Menimo, da bi morali zdravstveni delavci, predvsem babice, s tem seznaniti nosečnice in porodnice. Zadnje namreč danes iz različnih virov pogosto dobivajo zavajajoče informacije o nevarnosti sintetičnega oksitocina kot dejavnika tveganja za avtizem pri otroku.

8 LITERATURA IN VIRI

American College of Obstetricians and Gynecologists (2014). Labor induction or augmentation and autism. Committee Opinion No. 597. *Obstet Gynecol* (x)123: 1140–2.

Bilder D, Pinborough-Zimmerman J, Miller J, McMahon W (2009). Prenatal, Perinatal, and Neonatal Factors Associated With Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics* 123 (5): 1293–300.

Burstyn I, Sithole F, Zwaigenbaum L (2010). Autism spectrum disorders, maternal characteristics and obstetric complications among singletons born in Alberta, Canada. *Chronic Dis Can* 30 (4): 125–34.

Clark E, Bilder D, Varner M, Esplin M, Coon H, Bakian A (2015). Autism spectrum disorder and induced/augmented labor: epidemiologic analysis of a Utah cohort. *Am J Obstet Gynecol* 212 (1): S4–S5.

Durkin MS, Maenner MJ, Newschaffer CJ et al. (2008). Advanced Parental Age and the Risk of Autism Spectrum Disorder. *Am J Epidemiol* 168 (11): 1268–76.

Ebstein RP, Israel S, Lerer E et al. (2009). Arginine vasopressin and oxytocin modulate human social behavior. *Ann N Y Acad Sci* (x)1167: 87–102.

Earhart M (2013). Induced Labor: Does Exposure to Pitocin Increase Your Baby's Risk for Autism?. <http://decodedpregnancy.com/induced-labor-does-exposure-to-pitocin-increase-your-babys-risk-for-autism/2468/>. <13.9.2016>

Gardener H, Spiegelman D, Buka SL (2009). Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *Br J Psychiatry* 195 (1): 7–14.

Glasson EJ, Bower C, Petterson B, Klerk N, Chaney G, Hallmayer JF (2004). Perinatal Factors and the Development of Autism. *Arch Gen Psychiatry* 61 (6): 618–27.

Gregory SG, Connelly JJ, Towers AJ et al. (2009). Genomic and epigenetic evidence for oxytocin receptor deficiency in autism. *BMC Med* 62(7): 1–13.

Gregory SG, Anthopolos R, Osgood CE, Grotegut CA, Miranda ML (2013). Association of Autism With Induced or Augmented Childbirth in North Carolina Birth Record (1990-1998) and Education Research (1997-2007) Databases. *JAMA Pediatr* 167(10): 959–66.

Heasley S (2013). Inducing Labor May Increase Autism Risk. <https://www.disabilitycoop.com/2013/08/13/inducing-labor-autism-risk/18506/>. <13.9.2016>

Hultman CM, Sparen P, Chantingius S (2002). Perinatal Risk Factors for Infantile Autism. *Epidemiology* 13 (4): 417–23.

Jurišić BD (2006). Učenje otrok s spektroatvistično motnjo za čim bolj samostojno življenje in delo. V: *Novosti v otroški gastroenterologiji. Novosti v pediatriji. Avtizem*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo, 174–89.

Larsson HJ, Eaton WW, Madsen KM et al. (2005). Risk Factors for Autism: Perinatal Factors, Parental Psychiatric History, and Socioeconomic Status. *Am J Epidemiol* 161 (10): 916–25.

- Levy SE, Mandell DS, Schultz RT (2009). Autism. *Lancet* 374 (9701): 1627–38.
- Macedoni-Lukšič M (2006). Spekter avtistične motnje. V: *Novosti v otroški gastroenterologiji. Novosti v pediatriji*. Avtizem. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo, 115–26.
- Macedoni-Lukšič M, Jurišič BD, Rovšek M, in sod. (2009). Smernice za celostno obravnavo oseb s spektroavtističnimi motnjami. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje, 11–29.
- Oberg AS, D'Onofrio BM, Rickert ME et al. (2016). Association of Labor Induction With Offspring Risk of Autism Spectrum Disorders. *JAMA Pediatr* 170(9): e1600965
- Park HR, Lee JM, Moon HE et al. (2016). A Short Review on the Current Understanding of Autism Spectrum Disorders. *Exp Neurobiol* 25 (1): 1–13.
- Study Links Inducing/Augmenting Labor with Modestly Higher Autism Risk. <https://www.autismspeaks.org/science/science-news/study-links-inducingaugmenting-labor-modestly-higher-autism-risk>. <13.9.2016>
- Weisman O, Agerbo E, Carter CS et al. (2015). Oxytocin-augmented labor and risk for autism in males. *Behav Brain Res* 284: 207–12.
- Williams E, Thomas K, Sidebotham H, Emond A (2008). Prevalence and characteristics of autistic spectrum disorders in the ALSPAC cohort. *Dev Med Child Neurol* 50 (9): 672–7.

9 PRILOGE

9.1 Izjava o avtorstvu