

Utjecaj životne dobi trudnice na perinatalni ishod

Klepač, Lea

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:615353>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-03**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Lea Klepač

Utjecaj životne dobi trudnice na perinatalni ishod

Diplomski rad



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je pri Zavodu za perinatalnu medicinu Klinike za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod mentorstvom prof. dr. sc. Vesne Elveđi-Gašparović i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

POPIS KRATICA

EU – Europska unija

AMA – uznapredovala životna dob majke, eng. *advanced maternal age*

VAMA – vrlo uznapredovala životna dob majke, eng. *very advanced maternal age*

SAD – Sjedinjene Američke Države

MPO – medicinski pomognuta oplodnja

IVF – in-vitro fertilizacija

ET – embriotransfer

GDM – gestacijski dijabetes melitus

PPH – postporođajno krvarenje, eng. *postpartum hemorrhage*

IUGR – intrauterini zastoj u rastu, eng. *intrauterine growth restriction*

RVP – prijevremeno prsnuće vodenjaka, lat. *ruptura velamentorum praetemporaria*

PRVP – prerano prijevremeno prsnuće vodenjaka, lat. *praematura ruptura velamentorum praetemporaria*

JILN – Jedinica intenzivnog liječenja novorođenčadi

SGA – malen za gestacijsku dob, eng. *small for gestational age*

SAŽETAK

Utjecaj životne dobi trudnice na perinatalni ishod

Lea Klepač

Odgoda rađanja predstavlja najznačajniju promjenu reproduktivnog ponašanja u posljednjih nekoliko desetljeća. Kako se društveni trendovi pomiču prema starijoj dobi žena pri prvom porodu, postaje sve važnije razumjeti rizike povezane s takvim trudnoćama. Cilj rada bila je analiza perinatalnih ishoda žena životne dobi ≥ 44 godine (N=25) te usporedba s perinatalnim ishodom kod mlađih žena (N=25). Istraživanje je provedeno u Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb u razdoblju od 1. siječnja do 31. prosinca 2023. godine. Analizirana je životna dob trudnica, postojanje preegzistentnih bolesti, reprodukcijaska anamneza komplikacije u trudnoći (gestacijski dijabetes melitus, preeklampsija, placenta previa..) i porodu (carski rez, postporođajno krvarenje) te komplikacije novorođenčeta (prematurnitet, porođajna masa, Apgar-zbroj, prijem u Jedinicu intenzivnog liječenja..). Statistička analiza provedena pomoću SPSS-a primjenom Fisherovog egzaktnog testa te t-testa za neovisne uzroke uz statističku značajnost $p \leq 0,05$. U promatranom razdoblju rođeno je ukupno 2898 živorođene djece, od kojih je 0.88% bilo novorođenčadi majki životne dobi ≥ 44 godine. Te su trudnice imale više komorbiditeta i značajno češće su imale trudnoće iz medicinski pomognute oplodnje ($p=0,0036$), Starija skupina trudnica imala je veći broj komplikacija u trudnoći, prosječno kraće trajanje gestacije i češći carski rez, dok je u novorođenčadi promatrane skupine porođajna masa bila značajno niža u usporedbi s mlađim trudnicama. Rezultati ovog istraživanja pokazali su da je starija životna dob majke povezana s povećanim rizikom za razvoj komplikacija u trudnoći, češćim prijevremenim porođajem, operativnim dovršenjem trudnoće i nižom porođajnom težinom novorođenčadi. U trudnica starije životne dobi često prisutni komorbiditeti dodatno opterećuju perinatalni ishod. Trudnoće i porođaji u ovoj skupini trudnica najčešće su urednog ishoda ukoliko su vođeni u centrima tercijarne razine skrbi.

Ključne riječi: *dob majke, perinatalni ishod, komplikacije trudnoće*

SUMMARY

The impact of maternal age on perinatal outcome

Lea Klepač

The postponement of childbirth represents the most significant change in reproductive behaviour in recent decades. As societal trends shift towards older maternal age at the birth of the first child, understanding the risks associated with such pregnancies becomes increasingly important. The aim of this study was to analyse perinatal outcomes in women aged ≥ 44 years (N=25) and to compare these outcomes with those of younger women (N=25). The study was conducted at the Clinic for Obstetrics and Gynecology of the Clinical Hospital Center Zagreb from January 1 to December 31, 2023.. The study examined maternal age, the presence of pre-existing conditions, reproductive history, pregnancy complications (such as gestational diabetes mellitus, preeclampsia, placenta previa), delivery complications (such as cesarean section, postpartum hemorrhage), and neonatal complications (such as prematurity, birth weight, Apgar score, and admission to the Neonatal Intensive Care Unit). Statistical analysis was performed using SPSS, applying Fisher's exact test and t-test for independent samples with statistical significance set at $p \leq 0.05$. During the observation period, a total of 2,898 live births were recorded, of which 0.88% were infants born to mothers aged ≥ 44 years. These pregnant women had more comorbidities and significantly more often had pregnancies resulting from medically assisted reproduction ($p=0.0036$). The older group of pregnant women experienced a higher number of pregnancy complications, had a shorter average gestation and a higher frequency of cesarean sections. In the neonates of this group, birth weight was significantly lower compared to those born to younger mothers. The results of this study demonstrated that advanced maternal age is associated with an increased risk of pregnancy complications, higher rates of preterm birth, operative delivery, and lower neonatal birth weight. The frequently present comorbidities in older pregnant women further burden perinatal outcomes. However, pregnancies and deliveries in this group result in favorable outcomes when managed in tertiary care centers.

Keywords: *maternal age, perinatal outcome, pregnancy complications*

Sadržaj

SAŽETAK.....	I
SUMMARY	II
1. Uvod.....	1
1.1. Prosječna dob roditelja u zemljama EU i svijetu.....	1
1.2. Razlozi za odgađanje majčinstva.....	3
1.3. Definicija starije životne dobi trudnice	4
1.4. Utjecaj životne dobi na plodnost	5
1.5. Utjecaj životne dobi na perinatalni ishod	8
1.5.1. Komplikacije u trudnoći i porodu	8
1.5.2. Novorođenačke komplikacije	14
2. Hipoteza	17
3. Cilj rada.....	17
4. Ispitanice i metode	18
4.1. Ispitanice.....	18
4.2. Ispitivane varijable	18
4.2.1. Maternalne karakteristike.....	18
4.2.2. Komplikacije povezane s trudnoćom i porodom	19
4.2.3. Neonatalne	19
4.3 Analiza podataka	20
5. Rezultati	21
6. Rasprava.....	32
7. Zaključak.....	35
8. Zahvale.....	36
9. Literatura.....	37

1. Uvod

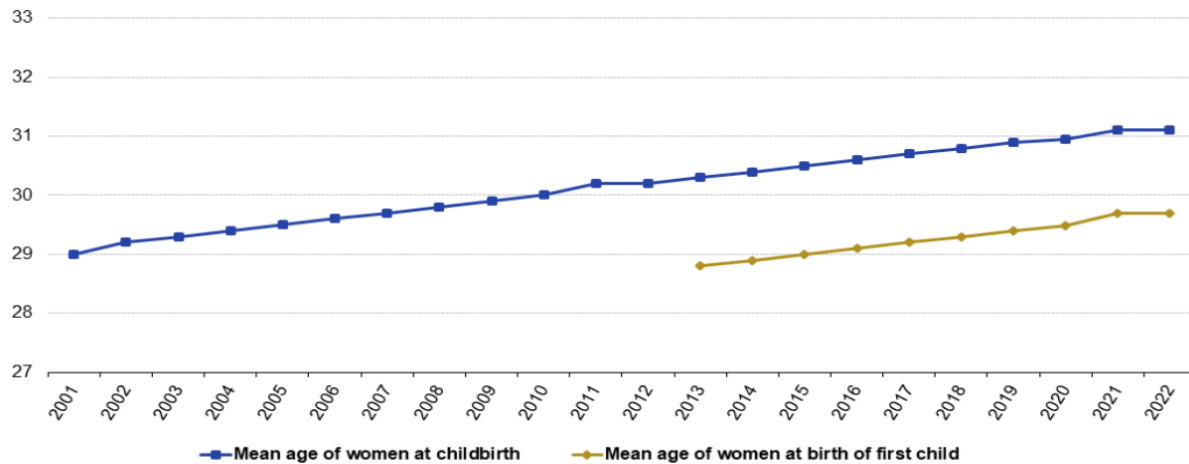
Odgoda rađanja, kao i sve starija životna dob žena koje ostvaruju trudnoću predstavlja najznačajniju promjenu reproduktivnog ponašanja u razvijenim zemljama. Prema podacima Organizacije za ekonomsku suradnju i razvoj (OECD, eng. *Organisation for Economic Co-operation and Development*), prosječna dob roditelja se povećala za 2 - 5 godina od 1970. do 2021. godine. (1)

Tijekom proteklih desetljeća, prosječna dob rađanja značajno je porasla i u Hrvatskoj, baš kao i u mnogim visoko razvijenim zemljama. U Hrvatskoj smo 2000. godine imali 2.2% trudnica u dobi od 40-45 godina, a 0.2% trudnica u dobi ≥ 45 godina. 2015. trend je porastao na 2,79% u skupini 40-44 godine i 0,15% u skupini ≥ 45 godina. U 2023. trend je nastavio rasti, tako da je 95 (3%) trudnica bilo životne dobi ≥ 45 godina. (2-4)

1.1. Prosječna dob roditelja u zemljama EU i svijetu

Trend porasta životne dobi trudnice jasno je vidljiv iz statističkih podataka prikupljenih u posljednjih nekoliko desetljeća. Prema izvješću Ujedinjenih naroda iz 2015. godine, prosječna dob rađanja se između 1995. i 2015. godine nije mijenjala i bila je 27.5 godina, dok je u razvijenijim zemljama brojka rasla. Tako se primjerice u Europskoj uniji (EU) prosječna dob žene pri porodu povisila s 26.5 godina na 29.4 godine u razdoblju 1985.-2015. godine. (5) Samo u zadnjem desetljeću prosječna dob prvorođilja u EU podigla za gotovo godinu dana, s 28.8 godina 2013. godine na 29.7 godina 2021. (Slika 1.). Općenito, dob roditelja u EU raste od u razdoblju od 2001. do 2022. godine, te prosječna dob roditelja sada iznosi između 29.9.-31.1 godine. (6,7)

Mean age of women at childbirth and at birth of first child, EU, 2001–2022
(years)

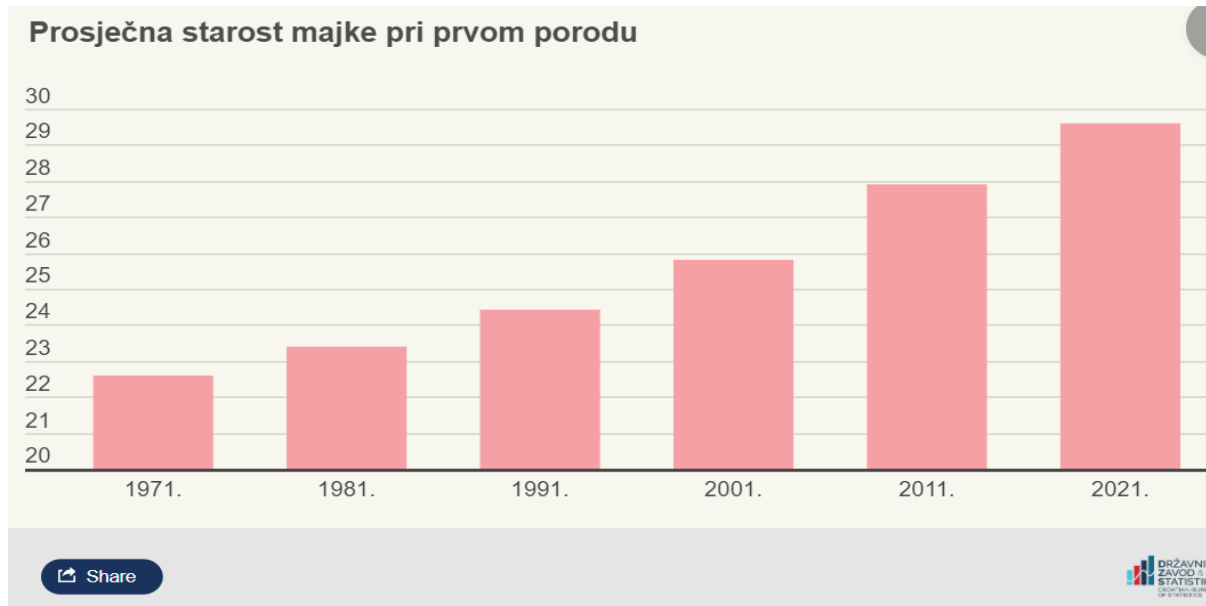


Note: the axes do not start at 0. Break in time series in various years between 2010 and 2022.
Source: Eurostat (online data code: demo_find)

eurostat

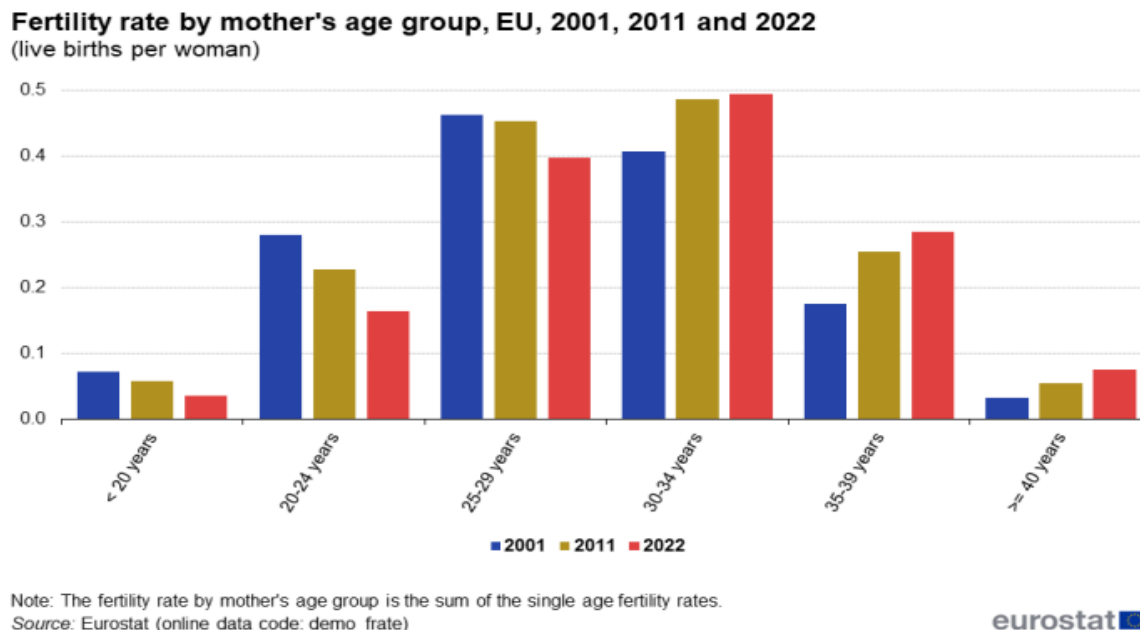
Slika 1. Prosječna starost žene pri rođenju prvog djeteta u EU 2001.-2022. (6)

Trendovi rađanja u Hrvatskoj prate one u EU, pa je tako prosječna starost majki pri prvom porodu u 2021. bila 29.6 godina, s velikim porastom u odnosu na 1971., kada su žene prvo dijete u prosjeku rađale s 22.6 godina (Slika 2.). (8) U odnosu na ukupan broj poroda, hrvatska statistika 2021. godine istovjetna je europskom prosjeku, s 31.1 godinom kao prosječnom dobi majke pri prvom porodu.



Slika 2. – Prosječna starost majke pri prvom porodu u Republici Hrvatskoj (1971.-2021.) (8)

Osim prosječne dobi majke važno je promatrati i udio živorođene djece majki starijih od 40 godina u ukupnom broju živorođenih u jednoj godini. U Europskoj uniji, taj udio se više nego udvostručio u usporedbi s početkom stoljeća, s 2.4% 2001. godine narastao je na 5.7% 2021., pri čemu je porast zabilježen u svim državama članicama (Slika 3.). (6,7)



Slika 3. – Stopa fertiliteta prema dobnim skupinama (6)

1.2. Razlozi za odgađanje majčinstva

Demografski trendovi pokazuju povećanje populacije žena u dobi 35 - 45 godina s promijenjenim socijalnim i kulturološkim navikama, uključujući veće stope razvoda, veći broj partnera prije braka, suživot prije braka ili kasnije stupanje u brak. (9–12)) Žene s većim socioekonomskim statusom i višom razinom obrazovanja su sklonije odgađanju majčinstva do kasnih tridesetih godina. Napredak medicine omogućio je ženama veći izbor kontracepcije te veću dostupnost metoda medicinski pomognute oplodnje. Ograničenja vezana uz posao, kao što je želja za napredovanjem karijere ili pak nedostupnost posla, ograničenja vezana sa skrbi za djecu te nepovoljne demografske politike među ostalim su razlozima za odgađanje majčinstva. Viša razina obrazovanja i karijerne mogućnosti tako doprinose ostvarivanju majčinstva u kasnijoj životnoj dobi. Pokazalo se da je stupanj obrazovanja majke jedan od najjačih pokazatelja upotrebe

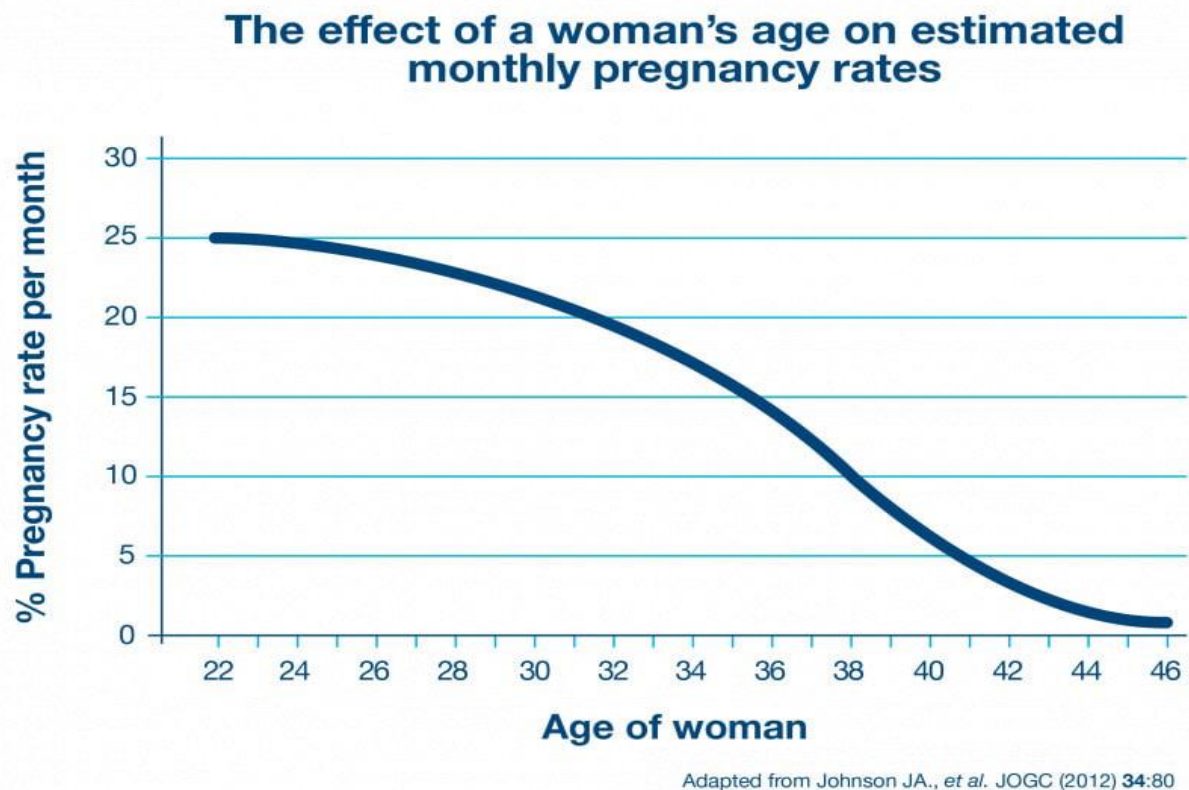
kontracepcije, pri čemu žene s fakultetskim obrazovanjem općenito imaju niske stope rađanja prvog djeteta u svojim dvadesetima i više stope rađanja u svojim tridesetim godinama života. Iako je danas trudnoća u starijoj dobi uobičajena, društvena stigma je i dalje prisutna, te se u literaturi često može naići na naziv pogrdni „gerijatrijska trudnoća” ili latinski „gravida vetusta”. (13)

1.3. Definicija starije životne dobi trudnice

Unatoč sve većem broju istraživanja o utjecaju starije životne dobi na ishod trudnoće, i dalje ne postoji univerzalni konsenzus o definiciji uznapredovale životne dobi trudnice (AMA, eng. *advanced maternal age*). Trenutačna terminologija odnosi se na kasnije godine ženina reproduktivnog života i općenito se primjenjuje na žene u dobi od 35 godina ili više u trenutku poroda. (14) Tako se 40 godina smatra vrlo uznapredovalom životnom dobi za ostvarenje trudnoće (VAMA, eng. *very advanced maternal age*), dok se više od 45 godina smatra ekstremno uznapredovalom maternalnom dobi (EAMA, eng. *extremely advanced maternal age*). (15–17) Granična vrijednost (eng. *age- cutoff*) temeljena je na dokazima smanjenja fertiliteta, kao i povećanog rizika za genetske anomalije u djece trudnica starijih od 35 godina. (18) Novija istraživanja, kao što su FASTER (eng. *First and Second Trimester Evaluation of Risk*) i NDBPS (eng. *National Birth Defects Prevention Study*) pokazala su značajnu povezanost kromosomskih abnormalnosti i mogućnih kongenitalnih malformacija ploda u majki starijih od 35 godina. (19,20) Također, istraživanja vezana uz utjecaj kroničnih medicinskih stanja, tj. komorbiditeta poput dijabetesa, hipertenzije i pretilosti, koji mogu utjecati ne samo na perinatalne ishode već i na morbiditet povezan s trudnoćom, pokazuju da se rizik povećava s povećanjem dobi trudnice. (16,21–26)

1.4. Utjecaj životne dobi na plodnost

Broj ženskih spolnih stanica (oocita) u jajnicima finalan je već u trenutku rođenja te se tijekom godina progresivno smanjuje procesom atrezije. Maksimalan broj oocita prisutan je u dvadesetom tjednu gestacije ženskog fetusa i procjenjuje se da iznosi između 6 i 7 milijuna. Zatim se taj broj smanjuje na otprilike 1-2 milijuna oocita pri porodu; 300 000 -500 000 na početku puberteta; 25 000 sa 37 godina i 1000 u dobi od 51 godine (prosječna dob nastupa menopauze). (27–29) Mogućnost žene da ostvari trudnoću pratimo dvama parametrima: fertilitetom i fekunditetom. Fekunditet žene definiran je kao fiziološka sposobnost žene za trudnoću (teorijski broj potomaka), dok je fertilitet „praktični“ fekunditet – broj rođene djece. (30,31) Kada govorimo o „padu“ plodnosti, zapravo govorimo o padu fekunditeta, koji se kontinuirano događa već od kraja puberteta, no značajnije nakon 32 godine, sa strmijim padom nakon navršenih 37 godina (Slika 4.). (32)



Slika 4. -Utjecaj životne dobi žene na mogućnost začeća u jednom menstrualnom ciklusu (33)

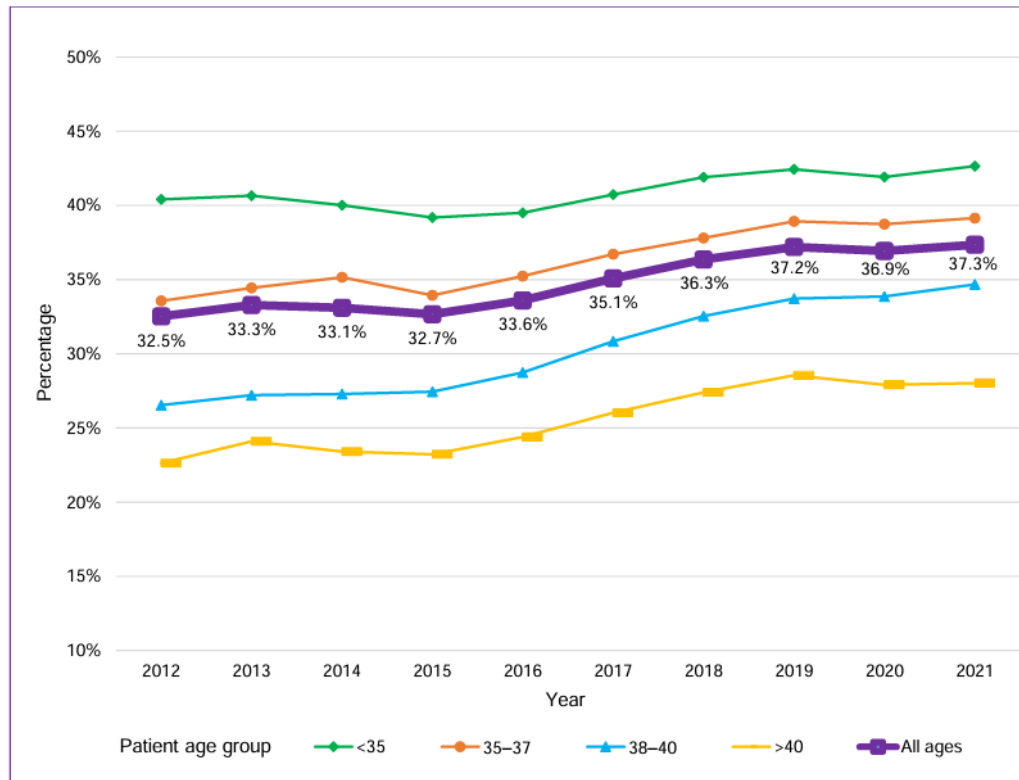
Pad fekunditeta objašnjava se prvenstveno smanjenjem kvalitete oocita povezanim sa smanjenom razinom folikul-stimulirajućeg hormona (FSH) u krvi, kao i smanjenim koncentracijama anti-Müllerovog hormona (AMH) i inhibina B. (27,34)

Iako točni mehanizmi još nisu u potpunosti poznati, pretpostavlja se da je ovaj proces multifaktorijalan i posredovan genima na X kromosomu, kao i autosomima. (35).

Starenje ima neosporn utjecaj na plodnost. Stopa neplodnosti kod žena mlađih od 25 godina iznosi 7%, u skupini 35-39 godina 22% a nakon 40. godine života učestalost je 29%. (36) Već se iz povijesnih izvora uzetih iz zajednica u kojima kontracepcija nije bila prisutna daje naslutiti kako fertilitet žene opada s dobi. Sociološki, zbog promjena u spolnom ponašanju i smanjenju seksualne aktivnosti s dobi, donedavno je bilo teško razlikovati utjecaj seksualnog ponašanja i dobi na plodnosti. Istraživanje koje su proveli znanstvenici francuskog centra CECOS (fra. *Centre D'Etude et De Conversation Des Oeufs et Du Sperme Humain*) uspjelo je razdvojiti ta dva pojma promatranjem zdravih žena čiji su supružnici imali azospermiju, te je par posljednično ostvario trudnoću pomoću donacije spermija. Rezultati su pokazali smanjenje stopa trudnoće s povećanjem dobi žene. Kumulativna stopa trudnoće zabilježena u do 12 ciklusa inseminacije iznosila je 74% za žene mlađe od 31 godine, 62% kod žena 31-35 i tek 54% za žene starije od 35 godina. (37)

Slične rezultate pokazale su analize podataka iz postupaka medicinski potpomognute oplodnje (MPO) sa transferom embrija u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD). Postotak živorođene djece iz ciklusa in-vitro fertilizacije (IVF) 2021. godine (Slika 5.) bio je 42.6% za žene mlađe od 35 godina, 39.1% za 35-37 godina, 34.7% u žena 38-40 godina, 12.1% u žena 41-42 godine, 28.0% u onih 43-33 i tek 1% za skupinu stariju od 44 godine. (38)

Percentage of ART Cycles That Resulted in Live-Birth Deliveries, by Patient Age Group, United States, 2012–2021



S

lika 5. – Postotak živorođene djece iz postupaka MPO prema dobnoj skupini rođilje u SAD-u (2012.-2021.) (38)

Valja spomenuti i ginekološka stanja koja su sve češća u starijoj životnoj dobi, poput mioma, endometrioze i upala. Žene s opterećenom anamnezom u smislu ginekoloških operacija, kemoterapije ili radioterapije, teških oblika endometrioze, pušenja, prijašnjih zdjeličnih infekcija ili s obiteljskom anamnezom rane menopauze također imaju povećan rizik za prijevremeno smanjenje folikularne rezerve i posljedično smanjene plodnosti. (39–41) Razvoj brojnih čimbenika koji negativno utječu na reproduktivsko zdravlje rezultira povećanom potražnjom za metodama medicinski pomognute oplodnje zbog smanjene rezerve jajnika i lošije kvalitete jajnih stanica. (36) Zbog loše kvalitete vlastitih, žene za postizanje trudnoće često koriste donirane jajne stanice - čak 90% žena koje su koristile ovu vrstu oplodnje bile su starije od 35 godina. (42) Nažalost, s većom životnom dobi metode MPO imaju i znatno manju uspješnost te sa sobom nose dodatne komplikacije koje posljedično povećavaju stopu spontanih pobačaja i prijevremenih poroda, komplikacija u trudnoći te perinatalni mortalitet (43).

1.5. Utjecaj životne dobi na perinatalni ishod

Istraživanja pokazuju da životna dob žene ima utjecaj na tijek trudnoće i njene ishode, majčinski morbiditet i mortalitet. (44–48) Uznapredovala životna dob trudnice povećava rizik od komplikacija trudnoće, uključujući spontani pobačaj (36), ektopičnu trudnoću (49), kongenitalne anomalije (50), placentu previju, gestacijski dijabetes, preklampsiju. (51) Ove komplikacije povećavaju rizik nepovoljnih ishoda trudnoće kao što je prijevremeni porod i manja porođajna težina novorođenčeta, zatim povećani rizik perinatalne smrtnosti i pobola, kao i veću učestalost dovršenja poroda carskim rezom. Sa starenjem raste i prevalencija kroničnih bolesti i komorbiditeta kao što su dijabetes melitus, pretilost, kardiovaskularne, bubrežne i autoimune bolesti. (44) Navedene predispozicije dovode do većeg broja hospitalizacija i potrebe za intenzivnijim antepartalnim, intrapartalnim i postpartalnim nadzorom majke i ploda.

U ovom su istraživanju analizirane komplikacije u perinatalnom razdoblju, koje započinje s navršena 22 tjedna trudnoće, a završava s navršenih šest dana djetetova života. (52) Moguće komplikacije u tom razdoblju dijelimo na maternalne i neonatalne.

1.5.1. Komplikacije u trudnoći i porodu

Kada govorimo o komplikacijama trudnoće vezanima za dob majke, razlikujemo one koje se javljaju u trudnoći, one koje kompliciraju porod i one koje se javljaju nakon poroda. U prvu skupinu ubrajaju se predležea stanja i bolesti (komorbiditeti), za trudnoću specifična stanja poput gestacijskog dijabetesa melitusa (GDM), hipertenzije u trudnoći (gestacijske hipertenzije, preeklampsije i eklampsije), poremećaja plodove vode i patologije posteljice. Druga skupina obuhvaća prijevremeno prsnuće vodenjaka, omotanu pupkovinu i potrebu za dovršenjem poroda carskim rezom. Zadnja, postpartalna skupina ubraja ozlijede majke u vidu laceracija i ruptura mekih tkiva porođajnog kanala (međice, vagine i vrata maternice), portpartalno krvarenje (PPH, postporođajna hemoragija) i potrebu za histerektomijom.

Kronični poremećaji poput pretilosti, hipertenzije i dijabetesa češći su u starijoj populaciji, što dakako znači i veću prevalenciju u starijih trudnica. Istraživanja su pokazala mali, no statistički značajni porast indeksa tjelesne mase (ITM) kod trudnica starijih od 35 godina. (53–55) U usporedbi s dobnom skupinom 25-29 godina, trudnice starije od 35 također imaju 2 do 4 puta veću vjerojatnost za prethodnu dijagnozu kronične hipertenzije te dvostruko veću vjerojatnost dijagnoze dijabetesa melitusa tipa 2. (53,56) Velika meta-analiza, koja je obuhvatila 10 kohortnih studija s više od 1.000 pacijentica po studiji, potvrdila je rizike trudnoće povezane sa starijom dobi trudnice. Čak i nakon kontrole za preduvjete, starija dob sama po sebi povećava rizik za pretilost, gestacijski dijabetes i hipertenziju. Valja spomenuti i veću prevalenciju autoimunih bolesti poput hipotireoze i sistemnog eritematoznog lupusa. Komorbiditeti nerijetko znače i komplikacije vezane uz porod kao što su indukcija poroda ili operativno završenje poroda, tj. carski rez. Zabilježen je i mali porast rizika za novorođenčad, uključujući malu porođajnu težinu, prijevremeni porod, niže rezultate Apgar indeksa i češći prijem u neonatalnu intenzivnu skrb. (57)

Višeploidna trudnoća podrazumijeva istovremeni razvoj više plodova. Gotovo uvijek predstavlja visokorizičnu trudnoću zbog velikog broja ranih i kasnih pobačaja, češće pojave preeklampsije, prijevremenog porođaja i fetalnih malformacija. Učestalost ovisi o genetskim čimbenicima, rasi, dobi i paritetu roditelja. Višeploidna trudnoća češća je kod starijih trudnica, višerotki, te kao komplikacija MPO ((42,51)

Gestacijski dijabetes melitus (GDM) označava povišenu razinu glukoze u krvi majke koja se prvi puta javlja u trudnoći. (51) Procjena globalne prevalencije je 14.0 % , čime GDM predstavlja jednu od najčešćih komplikacija trudnoće. (58) Meta-analiza koja je obuhvatila 120 milijuna ispitanica otkrila je da se rizik za razvoj GDM povećava linearno s dobi. (59) Pretpostavlja se da je rizik bolesti u starijoj dobi povezan sa povećanjem inzulinske rezistencije stanica, povećane prevalencije pretilosti i promijenjene hormonske ravnoteže. (60) Prema zajedničkoj definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), ACOG (eng. *American College of Obstetricians and Gynecologists*) i Međunarodne federacije za ginekologiju i opstetriciju (FIGO), gestacijski dijabetes mellitus definira se kao razina glukoze u krvi majke pri 75g testu tolerancije na glukozu (OGTT); razine glukoze ≥ 5.1 mmol/L natašte, ≥ 10.0 u prvom satu (60. minuta) ili ≥ 8.5 nakon drugog sata (120 minuta). Od tri vrijednosti, potrebna je jedna izvan granica za potvrdu dijagnoze.

(61–63) Žene koje u trudnoći boluju od GDM imaju povećan rizik za nepovoljne ishode trudnoće, poput čestih uroinfekcija, razvitka preeklampsije, povećanog perinatalnog mortaliteta i morbiditeta. Trajne promjene endotela uzrokovane gestacijskim dijabetesom ostavljaju i moguće dugoročne posljedice za zdravlje roditelja, kao što je 50% veći rizik za razvoj dijabetesa melitusa tipa 2 i 63 % veći rizik razvoja kardiovaskularnih bolesti. Fetusi izloženi hiperglikemijskom okolišu tijekom gestacije mogu se roditi s kongenitalnim malformacijama, neonatalnom asfiksijom i metaboličkim promjenama koje u mladosti dovode do razvitka pretilosti i dijabetesa melitusa. Povećan fetoplacentarni prijenos glukoze uzrokuje povećano lučenje inzulina i inzulinu sličnih faktora rasta (IGF), čime objašnjavamo karakterističnu makrosomiju ploda (težina veća od 4000 grama), kao i povećanje posteljice i pupkovine te učestali polihidramniji. (64–66) Makrosomna građa otežava i porod zbog češće cefalopelvine disproporcije. (51)

Hipertenzija u trudnoći predstavlja učestalu i rizičnu opstetričku dijagnozu, kao i značajan rizični faktor za povećani mortalitet i morbiditet majke i ploda. Uz tromboemboliju hipertenzija predstavlja vodeći uzrok maternalne smrtnosti, a javlja se u 6 – 10 % trudnica kod kojih može uzrokovati abrupciju placente, intrakranijalno krvarenje, oštećenja jetre, zatajenje bubrega i diseminiranu intravaskularnu koagulaciju. (67) Hipertenzijom u trudnoći (gestacijskom hipertenzijom) smatra se povišeni arterijski tlak viši od gornje granice normale ($\geq 140/90$ mmHg) u minimalno dva različita mjerenja bez prisutnosti proteinurije, pod uvjetom da se hipertenzija javila nakon 20. tjedna gestacije. (51,68–70). Osim uže definirane bolesti, u gestacijsku hipertenziju ubrajamo i preeklampsiju i eklampsiju.

Preeklampsiju definiramo kao zaseban entitet, stanje za čiju je dijagnozu uz hipertenziju $>140/90$ mmHg potrebna i proteinurija ≥ 300 mg (0.3g) u 24-satnom urinu. Drugi dijagnostički kriteriji uključuju kliničku sliku edema, trombocitopeniju ($<100\ 000$ μ L), poremećenu jetrenu funkciju (jetreni funkcijski testovi dvostruko veći od normalnog raspona ili trajna bol u gornjem desnom kvadrantu abdomena), bubrežnu insuficijenciju (serumski kreatinin >1.1 mg/dL, tj. udvostručenje vrijednosti kreatinina u prisutstvu predležće bubrežne bolesti), edem pluća ili pak novonastali neurološki simptomi i smetnje vida. Preeklampsija se javlja u 4-8% svih trudnoća, a s porastom dobi taj postotak se povećava na 5-10%. (71) Ukoliko se kod trudnice uz kliničku sliku preeklampsije razviju i konvulzije, govorimo o eklampsiji. Preeklampsija, a posebice eklampsija

smatraju se hitnim stanjima u porodništvu obzirom da su važni uzroci smrtnosti majke i fetusa. (51,72) Hipertenzija općenito predstavlja uzrok 25% antenatalnih hospitalizacija (51), s gotovo dvostruko većim rizikom za razvoj gestacijske hipertenzije u uznapredovaloj dobi trudnice (1.63 puta u dobnoj skupini 40-44.9 godina naspram 20-29.9 godina). (53) Prema Taddei i sur., s godinama se povećava oksidativni stres stranica, a snižava razina dušikovog oksida u krvi, što nepovoljno utječe na relaksaciju endotela i zajedno s povećanim minutnim srčanim volumenom u trudnoći posljedično uzrokuje hipertenziju. (73) Istraživanja također pokazuju da se rizik za preeklampsiju povećava 4% sa svakom navršenom godinom nakon 32. godine, što posljedično povećava rizik ijtrogenog prijevremenog poroda u starijoj dobi. (74)

Sastav, količina i izgled plodove vode direktni su pokazatelji fetalnog stanja. Najčešće komplikacije povezane su uz količinu plodove vode - oligohidramnij, tj. stanje nedovoljne i polihidramnij, tj. stanje prekomjerne količine plodove vode. Oligohidramnij se javlja uslijed anomalija urogenitalnog sustava ploda, odnosno kada fetus ne može mokriti ili je količina ukupnog urina smanjena (primjerice u preeklampsiji ili intrauterinom zastoju u rastu). Oligohidramnij se definira volumenom plodove vode $< 5\%$ za gestacijsku dob uz AFI (eng. *amniotic fluid index*) < 5 cm ili maksimalnim najdubljim džepom (SDP, eng. *single deepest pocket*) < 2 cm bez prijevremenog pucanja plodovih ovoja. (75) Ukoliko oligohidramnij perzistira, smanjena količina plodove vode nosi rizik nastanka fetalne plućne hipoplazije. S druge strane, polihidramnij nastaje pri poremećajima razvoja gastrointestinalnog sustava, tj. u stanjima gdje eliminiranje plodove vode nije moguće, što dovodi do povećanog nakupljanja ili pak prilikom stvaranja pretjerane količine fetalnog urina. Polihidramnij definira AFI ≥ 24 cm ili SDP ≥ 8 cm. (76) Iako poremećaji plodove vode nisu direktno povezani s dobi majke, češće se javljaju u trudnica koje boluju od GDM ($p=0.005$ za oligohidramnij i $p=0.052$ za polihidramnij). (77)

Patologija posteljice široko je područje koje obuhvaća više skupina patologija koje razlikujemo ovisno o lokalizaciji i etiologiji. Najčešća placentarna patologija uključuje predležeću posteljicu (lat. *placenta previa*), abrupciju posteljice, uraslu posteljicu (lat. *placenta accreta*), razvoj još jedne dodatne, manje posteljice (lat. *placenta succenturiata*) i insuficijenciju posteljice. (52,78) Rizik disfunkcije i posljedične insuficijencije raste s dobi, čime je rizik od nastanka patološkog stanja još veći. (79) Lean i suradnici dokazali su u trudnica starijih od 35, tj. 40 godina strukturne

promjene posteljice (smanjenu vaskularizaciju, povećanje sincicijskih nakupina u staničnoj jezgri), redukciju placentarne funkcije (smanjen transport aminokiselina te promjene razine placentarnih hormona), hormonalni disbalans, tj. smanjenu količinu plazmatskog proteina A povezanog s trudnoćom (PAPP-A) te vaskularnu disfunkciju. Svi ovi čimbenici mogu dovesti do značajne placentarne disfunkcije i posljedično, intrauterinog zastoja u rastu (IUGR) i mrtvorodenosti. (80)

Predležća posteljica označava stanje niskog sijela posteljice koje djelomično ili u potpunosti prekriva donji uterini segment te time djelomično ili u potpunosti onemogućava vaginalni porod. Osim što je jedan od najčešćih uzroka krvarenja u drugom tromjesečju trudnoće, placenta previa predstavlja rizik za majku u vidu nastanka urasle posteljice, krvarenja i posljedičnog hemoragijskog šoka, kao i rizik za dijete zbog mogućeg prijevremenog poroda, anemije i niskog Apgar-indeksa. (51,52,78) Učestalost placente previje u posljednje se vrijeme povećava posljedično starijoj dobi rađanja i većim stopama poroda carskim rezom. Ova se uzročno-posljedična veza pripisuje većem broju trudnoća u starijoj dobi, većoj vjerojatnosti prethodnih kirurških zahvata na maternici ili kao posljedica liječenja neplodnosti. (81)

Abrupcija placente nastaje prijevremenim odljuštenjem normalnog posteljičnog sijela nakon 20. tjedna trudnoće. Opasan je uzrok krvarenja u trećem tromjesečju, a njena prevalencija povišena je kod trudnica veće životne dobi. Jedan je od najvažnijih uzroka majčinskog morbiditeta i perinatalnog mortaliteta, s komplikacijama u vidu opstetričkih krvarenja, odnosno diseminirane intravaskularne koagulopatije (DIK) majke, hitnog kirurškog dovršenja poroda i hitnih intrapartalnih histerektomija. Povećava broj prijevremenih porođaja, zastoj fetalnog rasta i učestalost fetalne asfiksije. Iako rijetka (javlja se u 0.4% do 1% trudnoća), u razvijenim zemljama uzrokuje 10% svih prijevremenih porođaja i 10-20% perinatalne smrtnosti, kao i 1-5% smrti trudnica. (51,71)

Pri normalnom porodu dolazi do spontanog prsnuća plodovih ovoja (vodenjaka) tek u vrijeme potpune otvorenosti i skraćenja vrata maternice. Prijevremeno prsnuće vodenjaka u terminu javlja se u 25% terminskih trudnoća, a događa se 2 ili više sati od početka trudova (lat. RVP, *ruptura velamentorum praetemporaria*). Moguće je i pucanje plodovih ovoja prije nastupa uterinih kontrakcija, a u trudnoći manjoj od punih 34 tjedana gestacije (lat. PRVP, *praematura ruptura velamentorum praetemporaria*). Prsnuće vodenjaka označava gubitak sterilnog intrauterinog okolišta, te uslijed RVP-a može doći do infekcije, periventrikularne leukomalacije i

intraventrikularnog krvarenja. Obzirom na vrijeme nastanka, PRVP predstavlja veću opasnost za dijete i majku, s povećanim rizikom od abrupcije posteljice, hipoplazije fetalnih pluća, ispadanja pupkovine i posljedične fetalne asfiksije, kao i kongenitalnih malformacija kao što su ortopedski defekti i anomalije lica fetusa.(51) Korioamnionitis, akutna infekcija amnijskih membrana i koriona placente, jedna je od najrizičnijih posljedica PRVP-a. (82–85) Razlikujemo klinički (eng. CCA, *clinical chorioamnionitis*) i histološki korioamnionitis (eng. HCA, *histologic chorioamnionitis*). Kada je patohistološkom dijagnozom posteljice potvrđena upala plodovih ovoja govorimo o HCA, dok CCA karakteriziraju klinički simptomi upale u vidu osjetljivosti maternice, vaginalnog iscjetka, febriliteta, fetalne tahikardije i fetalne infekcije. Infekcija nastaje ascendentnim kretanjem bakterija iz donjeg dijela ženskog genitalnog sustava, a najčešće (iako ne nužno) je praćena prsnućem vodenjaka koje omogućava neometan prodor bakterija. Moguće je i suprotno – (P)RVP može nastati kao posljedica upale održanih plodovih ovoja, te takav korioamnionitis može biti uzrokom kasnih spontanih pobačaja (nakon 16. tjedna gestacije), kao i prijevremenih poroda (prije 22. navršenog tjedna gestacije). (51,52)

Aktivno vođenje poroda obuhvaća postupke poput indukcije ili stimulacije poroda kako bi se osiguralo pravovremeno i sigurno rođenje djeteta. Indukcija se koristi kada kontrakcije još nisu započele, a može se provesti uz pomoć prostaglandina E₂ (Prepidil gel) ili oksitocina (Syntocinon). Stimulacija poroda primjenjuje se kada kontrakcije postoje, ali porod napreduje sporije nego što je očekivano, često uz primjenu oksitocina. Ključan faktor za uspješnost ovih postupaka je zrelost vrata maternice; nedovoljno zreo vrat maternice može smanjiti učinkovitost stimulacije i povećati rizik od komplikacija.

Indukcija poroda zbog često pristunih komorbiditeta, od važnosti je u trudnica starije dobi, gdje su komplikacije poput produženog poroda, nenapredovanja poroda i neadekvatne zrelosti vrata maternice češće. Duže trajanje poroda smatra se posljedicom rigidnosti mekog tkiva porođajnog kanala, slabih i nepravilnih trudova. (52) Zbog navedenih komplikacija češća je potreba za kirurškom intervencijom, tj. carski rez postaje jedino rješenje. Često se provodi i epiziotomija kako bi se ubrzao izgon i smanjio rizik od produljene fetalne patnje te potencijalnog razdora međice. (51) O učestalosti carskog reza govore i podatci iz Nacionalne statistike vitalnih podataka u SAD-u, koji pokazuju značajnu razliku u stopi carskog reza u odnosu na dob trudnice. Stopa carskog

reza bila je 40% za žene u dobi 35–39 godina i gotovo 48% za žene starije od 40 godina. (86) Slični rezultati su zabilježeni u velikoj retrospektivnoj studiji iz Kalifornije, gdje je stopa carskog reza progresivno rasla s dobi, dosegnuvši 62,4% kod žena starijih od 50 godina. (56) Razlozi ovako visoke stope carskog reza uključuju povećanu učestalost komplikacija, nepravilni položaj djeteta, indukciju poroda i veći rizik neuspješnog napredovanja porođaja zbog produljenja drugog porođajnog doba. Dio poroda carskim rezom pripisuje se i subjektivnom osjećaju hitnosti i anksioznosti oko ishoda poroda (bilo kod roditelja ili kod liječnika koji vodi porod). Iako se o fiziologiji i biokemiji kontrakcije miometrija puno zna, i dalje nedostaje poveznica koja pokazuje razliku fiziologije maternice u normalnom i disfunkcionalnom porodu te utjecaj starenja na kontraktilitet miometrija. (87)

Postporođajno krvarenje (PPH), definirano kao ukupni gubitak krvi $\geq 1000\text{mL}$ ili krvarenje praćeno znakovima i simptomima hipovolemije unutar 24 sata nakon poroda (88). S povećanjem životne dobi žene dolazi i do strukturnih i funkcionalnih promjena miometrija - mišićnog sloja maternice zaslužnog za kontrakciju pri porodu, koje skupno opisujemo kao starenje miometrija. (89,90) Starenje dovodi do niza promjena miometrija na staničnoj razini, uključujući smanjenje broja kontraktilnih stanica, smanjenu ekspresiju ionskih kanala u glatkim mišićnim stanicama te oslabljenu gensku ekspresiju u stanicama endotela, glatkim mišićnim stanicama, fibroblastima, te perivaskularnim i imunološkim stanicama. (91,92) Ove promjene rezultiraju smanjenom osjetljivošću miometrija na oksitocin, hormon ključan za učinkovitost kontrakcija maternice tijekom poroda. (91,93) Skupni učinak ovih promjena dovodi do narušenja sposobnosti pravilnih kontrakcija maternice pri i nakon poroda, zbog čega može doći do atonije uterusa koja je primarni uzrok PPH. Oslabljena funkcija maternice dodatno je pogoršana drugim komplikacijama povezanim sa starenjem, kao što su preeklampsija, abnormalnosti placente i indukcija poroda, koje su češće kod žena starije životne dobi, što dodatno povećava rizik od teškog PPH. (94)

1.5.2. Novorođenačke komplikacije

Djeca AMA majki izložena su većem riziku od prijevremenog poroda, što može dovesti do komplikacija poput niske porođajne težine i zastoja u rastu fetusa. (95) Češća je i potreba za prijemom u Jedinicu intenzivne njege novorođenčadi (JILN) zbog nezrelosti

pluća i potrebe za mehaničkom ventilacijom. (79) Također, djeca majki starije životne dobi često imaju niži Apgar indeks, što može ukazivati na poteškoće sa srčanom frekvencijom, disanjem i mišićnim tonusom. Ova su djeca izložena i većem riziku od kongenitalnih anomalija i stanja poput hipoglikemije i žutice. (89) Više autora opisuje i povezanost AMA sa povećanom stopom mrtvorodenosti i neonatalne smrti (79,96,97), sa stopom mrtvorodenosti oko 17,5 mrtvorodenih na 1.000 poroda za žene starije od 35, u usporedbi s približno 10 mrtvorodenih na 1.000 poroda kod mlađih žena. (79)

Prijevremeni porod predstavlja najveći rizični čimbenik za fetalni mortalitet i morbiditet. Djeca rođena prije termina, tj. prije 37. tjedna gestacije često imaju potrebu za mehaničkom ventilacijom, hipotenziju i otvoreni arterijski duktus (lat. *ductus arteriosus Botalli*), nezreli gastrointestinalni sustav i probleme s hranjenjem te retinopatije. Uslijed komplikacija u trudnoći i porodu može doći do fetalne asfiksije (lat. *asphyxio fetalis*) i pojave fetalne stolice, odnosno mekonija u plodovoj vodi (lat. *liquor amnii meconalis*) koja je dijagnostični znak fetalne patnje. (51)

Porodajna duljina i masa su među najvažnijim čimbenicima neonatalnog ishoda i pokazateljima vitalnosti novorođenčeta. Porodajna duljina zdravog donešenog djeteta iznosi od 48 do 52 cm. Porodajna, tj. masa novorođenčeta unutar prvog sata nakon rođenja prosječno iznosi između 2500 i 4000g (proječno 3400g). Ukoliko je novorođenče izvan prosjeka, masu svrstavamo kao malu (<2500g), vrlo malu (<1500g), izrazito malu (<1000g) te makrosomiju (>4000g). (51) Intrauterini zastoj u rastu (IUGR) definira se kao masa djeteta manja od desetpostotne centile za gestacijsku dob sa patološkom restrikcijom rasta. (98) IUGR je česta komplikacija višeplođnih trudnoća, a masa takve djece može biti i do 1000g niža od normalne za gestacijsku dob. Porodajna masa, tj. IUGR rezultat su genetike i uvjeta za rast koje plodu osiguravaju posteljica i majka. Osim dobi, rizik za IUGR donose i intrauterine infekcije, malnutricija majke, bolesti majke, kao i patologije maternice i posteljice. Posljedice, osim prethodno spomenute asfiksije i mekonija, mogu biti hipoglikemija i hipotermija te usporen daljnji psihomotorni razvoj djeteta. (52)

Nadalje, drugi važni čimbenici neonatalnog ishoda su Apgar-zbroj te pH vrijednost fetalne krvi, koja je normalno po rođenju u rasponu 7,25-7,35. Apgar-zbroj predstavlja sustav bodovanja za brzu procjenu vitalnosti novorođenčeta po porodu. Kriteriji koji se promatraju te posljedično

bojuju (ocjenom od 0 do 2) jesu: mišićni tonus (eng. *activity*), srčana akcija (eng. *pulse*), refleksna podražljivost (eng. *grimace*), boja kože (eng. *appearance*) i disanje (eng. *respiration*). Ove funkcije uvjetovane su razinom kisika u krvi novorođenčeta, te ukupan zbroj u konačnici iznosi od 0 do 10. (51,99).

Kao što je prethodno spomenuto, starija životna dob majke utječe na kvalitetu jajne stanice i mogućnost začeća te iznošenja trudnoće. S dobi raste rizik od aneuploidije i spontanog pobačaja te kongenitalnih anomalija ploda. (100) Najčešći nalaz je autosomalna trisomija – sindromi Down (trisomija 21), Edwards (trisomija 18) i Patau (trisomija 13), povezana s promjenama mejotičkog vretena koje utječu na razdvajanje kromosoma. (101,102). Prevalencija aneuploidije primjećena je i kod morfološki normalnih embrija starijih majki odabranih za embriotransfer u postupcima MPO. (33) Primjećena je i povećana trisomija spolnih kromosoma, specifično 47, XXX i 47, XXY, dok stope spolne monosomije (npr. 45,XO) nisu povezane s dobi. (104) Ranija istraživanja povezala su rizik velikih kongenitalnih anomalija s dobi starijom od 35 godina, poput kongenitalnih srčanih bolesti ili srčanih malformacija, defekata neuralne cijevi, anomalija bubrega, udova i dijafragme. (105–108) Novije studije zaključuju da maternalna dob nije izolirani čimbenik rizika za nastanak kongenitalnih anomalija fetusa. (109–112)

2. Hipoteza

Hipoteza rada bila je da trudnoća i porod u starijoj životnoj dobi trudnice uzrokuju veću učestalost perinatalnih komplikacija.

3. Cilj rada

Cilj ovog rada je analiza perinatalnih ishoda kod trudnica starih ≥ 44 godine (VAMA) te usporedba s ishodima trudnoće u kontrolnoj nasumično odabranoj skupini žena u dobi od 19 do 42 godine.

4. Ispitanice i metode

Ovo istraživanje po tipu istraživačkog para (eng. *case-control*) provedeno je u Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Prikupljeni podatci analiziraju porode u razdoblju od 1. siječnja do 31. prosinca 2023. godine. Svi podatci prikupljeni su iz glavne porođajne knjige te arhive Bolničkog informatičkog sustava (BIS).

4.1. Ispitanice

Ispitanice smo podijelili u dvije skupine. Prvu, promatranu skupinu činile su sve trudnice stare 44 ili više godina u trenutku poroda (> 24 tjedna gestacije), bez kriterija isključivanja. Dobiven je uzorak od 25 ispitanica. Nakon detekcije promatrane skupine odabrana je druga, kontrolna skupina. Kontrolna skupina odabrana je po principu redoslijeda upisa u knjigu poroda, a predstavlja svaku iduću porođenu ženu upisanu u knjigu poroda nakon porođene trudnice iz promatrane skupine. Kontrolna skupina sadržava 25 ispitanica, te ukupni uzorak čini 50 roditelja. Ovim je istraživanjem obuhvaćena i novorođenčad svih uključenih ispitanica.

4.2. Ispitivane varijable

4.2.1. Maternalne karakteristike

Dob ispitanica je definirana kao starost trudnice u trenutku poroda. Prema skupinama je prikazana srednja vrijednost i standardna devijacija, medijan te minimalna i maksimalna dob trudnice unutar ispitivane skupine. Prikupljeni su podatci o preegzistirajućim kroničnim bolestima, tj. komorbiditetima koji mogu imati utjecaj na trudnoću i plod (arterijska hipertenzija, dijabetes melitus i inzulinska rezistencija, kardiovaskularni poremećaji, hematološke bolesti - trombofilija ili povijest tromboze, autoimune bolesti, neurološka stanja, prethodne operacije). U obzir su uzete i prethodne ginekološke operacije i zahvati (miomektomija, histeroskopija, salpingektomija, cistektomija), kao i prethodni porod carskim rezom.

Prethodne trudnoće i porodi definirali smo brojem potvrđenih trudnoća te paritetom (broj poroda nakon 20 tjedana gestacije). Pobačajem se smatrala izgubljena trudnoća (abortus) prije dvadesetog tjedna gestacije, neovisno o uzroku (spontani, elektivni ili terapijski abortus, ektopična trudnoća). (113,114)

Osim podataka o broju ostvarenih trudnoća i poroda, također smo prikupljali podatke o metodi začeća, tj. spontano začeće ili začeće metodama MPO (in-vitro fertilizacija i embriotransfer (IVF+ET), vlastitih stanica ili donacija oocite, tj. zametka).

4.2.2. Komplikacije povezane s trudnoćom i porodom

Od praćenih varijabli povezanih s komplikacijama u trudnoći prikupljani, analizirani i uspoređivani su podaci o: višeploidnoj trudnoći, učinjenom probiru (eng. *screening*), hospitalizacijama u trudnoći, detektiranom gestacijskom dijabetesu melitusu, gestacijskoj hipertenziji, preeklampsiji, placenti previji, abrupciji placente, prijevremenoj rupturi membrana (PRVP), korioamnionitisu i oligohidramniju. Praćen je podatak o načinu dovršenja poroda: vaginalni porod, (elektivni) carski rez, hitni carski rez i hitni carski rez nakon pokušaja vaginalnog poroda, kao i komplikacije vezane uz babinje - postpartalno krvarenje (PPH) i intra-, tj. postpartalna histerektomija.

4.2.3. Neonatalne karakteristike

Praćene varijable vezane uz novorođenčce uključivale su živo-, tj. mrtvorodenost (smrt ploda starijeg od 20 tjedana gestacije ili težine veće ili jednake 350g pri porodu (115)), neonatalnu smrt (smrt čeda unutar 28 dana od poroda (116)) i fetalne kromosomske anomalije (sindromi Down, Edwards i Patau). Također su prikupljani podaci o trajanju gestacije u tjednima, porođajnoj masi i IUGR, perinatalnoj asfiksiji i ocjeni vitalnosti po Apgarovoj u 1. i 5. minuti života. Drugi praćeni parametri stanja novorođenčeta pri porodu su pH krvi uzete iz umbilikalne arterije (lat. *a.umbilicalis*) ukoliko je podatak dostupan te podatak o primitku novorođenčeta u Jedinicu intenzivnog liječenja novorođenčadi (JILN).

4.3 Analiza podataka

Statistička analiza podataka učinjena je u SPSS-u (eng. *Statistical Package for the Social Sciences*) verzije 29 (SPSS Inc., Chicago, IL, SAD). Nominalne varijable su prikazane brojem i postotkom. Deskriptivna statistika je izračunata za kontinuirane i kategorizirane varijable. Frekvencije su prikazane za kategorizirane varijable između dvaju ispitivanih skupina. Kategorizirane varijable između skupina analizirane su koristeći Fisherov egzaktni test, a po potrebi χ^2 test. Normalnost raspodjele kontinuiranih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Za test razlike kontinuiranih varijabli između skupina prema trajanju gestacije korišten je Mann-Whitneyev U, a za razliku porođajne mase novorođenčadi t-test za neovisne uzroke. Kao razina značajnosti uzeta je vrijednost od $p \leq 0,05$.

5. Rezultati

Ukupan broj poroda u Klinici za ženske bolesti i porode 2023. godine je 2.847 poroda, s ukupno 2.926 rođene djece, od čega 2.898 živorođenih. U ispitivanoj skupini trudnica ≥ 44 godine bilo je 25 trudnica, odnosno 0.88% ukupnog broja roditelja.

Srednja vrijednost starosne dobi u ispitivanoj skupini iznosila je 46,4 godina. Minimalna dob bila je 44 godine, dok je najstarija žena imala 55 godina. Medijan je iznosio 45 godina. U kontrolnoj skupini srednja vrijednost dobi bila je 31,12 godina. Minimalna vrijednost bila je 19, a maksimalna 42 godine. Medijan dobi iznosio je 31 godinu. Podatci su vidljivi u Tablici 1.

Tablica 1. – Dob majke

Dob (godine)	Promatrana skupina (N=25)	Kontrolna skupina (N=25)
SR + SR	46,4 \pm 3,07	31,12 \pm 6.72
Medijan	45	31
MAX	55	42
MIN	44	19

SR – srednja vrijednost, SD – standardna devijacija

Promatrana skupina imala je više preegzistirajućih komorbiditeta (N=11, 44%) u odnosu na kontrolnu skupinu (N=8, 32%), no rezultat nije statistički značajan ($p=0.402$). Od skupine s prethodnim komorbiditetima (N=19) najviše pacijentica je imalo bolesti povezane s disfunkcijom štitnjače (N=9, 47. 37%), zatim bolesti muskuloskeletnog sustava (N=6, 31.57%) i autoimune bolesti (N=3, 15.79%). Iznenađujući rezultat je da je od promatranih trudnica (N=50) samo jedna bolovala od kronične hipertenzije (N=1, 2%). Od ostalih bolesti izdvajaju se dvije trudnice s trombofilijom u promatranoj skupini. Sve porodničke karakteristike prikazane su u Tablici 2.

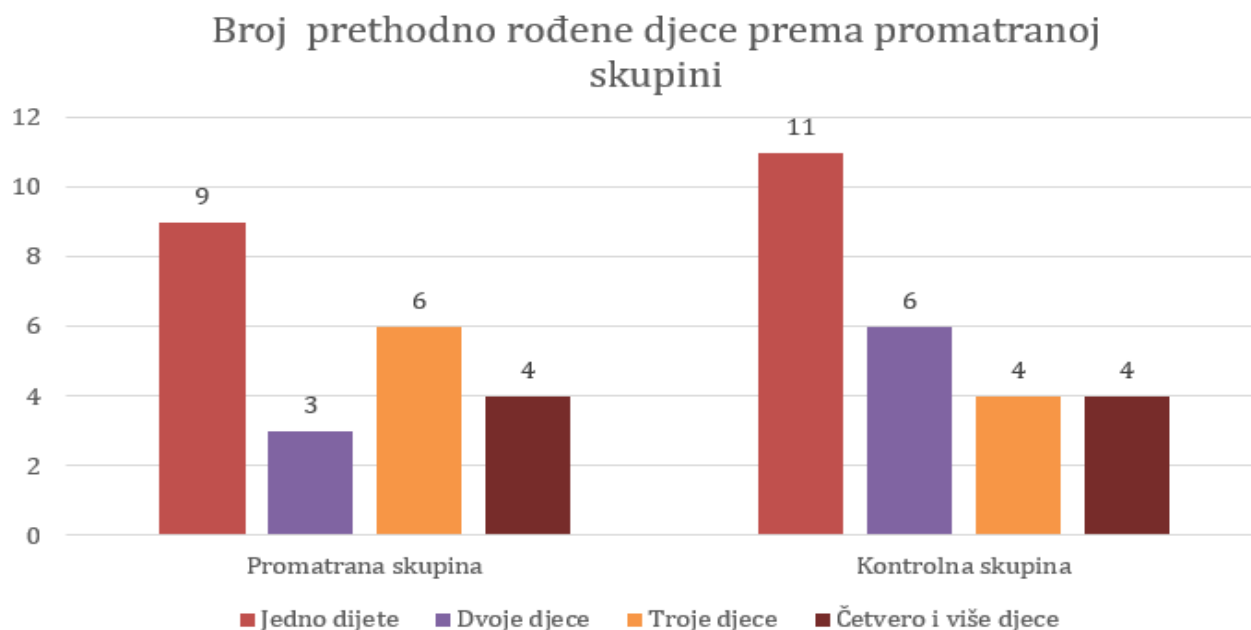
Nije pronađena značajna razlika među skupinama za prethodne ginekološke operacije ($p=0,247$)- Nulipare promatrane skupine imale su više ginekoloških operacija, no rezultat nije statistički značajan ($p=0,113$). Za carski rez dobiveni su slični rezultati, sa po 2 carska reza u svakoj od promatranih skupina, te nije bilo značajne razlike među skupinama ($p=1$).

Tablica 2. Porodničke karakteristike i prethodni komorbiditeti

	Trudnice stare ≥ 44 godine (N=25)		Kontrolna skupina trudnica (N=25)		P-vrijednost
	Broj (N)	%	Broj (N)	%	
Komorbiditeti	11	44	8	32	0,402189
Prethodne ginekološke operacije	6	24	2	8	0,246719
Prvorotka	12	48	10	40	0,77613
Višepłodna trudnoća	2	8	0	-	0,489796
Prethodni carski rez	2	8	2	8	1
Neplodnost	11	44	2	8	0,008299
MPO	12	48	2	8	0,003614

MPO – metode pomognute oplodnje

Od ukupnog broja trudnica (N=50) više od pola (N=28, 56%) bile su pluripare. Od primipara (N=22), 12 pripada ispitivanoj (48%) skupini. Promatrana skupina je u prosjeku imala veći broj trudnoća (3.36 vs 3.2) i manji paritet, s prosječno 2,24 poroda u promatranoj i 2,64 poroda u kontrolnoj skupini. Razlike broja trudnoća (p=0,414) niti poroda (p=0,172) nisu statistički značajne. Od ukupnog uzorka (N=50), većina žena (N=20, 40%) imala je jedno dijete, dok je njih 18 (36%) imalo ≥ 3 djece (Slika 6.). Dvije su žene (4%), jedna u promatranoj i jedna u kontrolnoj skupini, imale desetero ili više rođene djece (Slika 6.). U promatranoj skupini bio je i veći broj pobačaja – prosječno (0,92 vs 0,58), ali razlika nije statistički značajna (p=0,26).



Slika 6. Broj prethodno rođene djece prema skupinama

Problem neplodnosti imalo je ukupno 26% trudnica (N=13) u obje skupine, od čega njih značajno više ($p=0,008$) u promatranoj skupini (N=11, 84.61%). Postupcima MPO začelo je ukupno 12 trudnica iz ispitivane skupine, odnosno 48%, uključujući donaciju oocite (N=8, 66.67%) i donaciju embrija (N=2, 16.67%). U kontrolnoj skupini dvije su žene (8%) začele iz postupaka MPO-a. Ova razlika pokazala se statistički značajnom ($p=0,0036$). Dva slučaja višeploidne trudnoće imale su trudnice iz kontrolne skupine koje su začele donacijom oocite, no rezultat nije značajan ($p=0,19$) (Tablica 2.).

Trudnički probir, tj. prenatalni screening ukupno je obavilo 66% (N=33) trudnica, od čega je u promatranoj skupini (N=25) većina (N=16, 64%) napravila NIPT (neinvazivno prenatalno testiranje). Podatci o bilo kojoj vrsti probira nedostaju kod 8 (32%) trudnica kontrolne skupine, što je većinom zbog nedostatka medicinske dokumentacije pri prijemu. Slični su rezultati i u promatranoj skupini – 9 žena (36%) nije imalo zabilježen podatak o prenatalnom probiru. U kontrolnoj skupini (N=25) jedna je trudnica (4%) obavila probir u prvom tromjesečju, njih 8 (32%) imalo je probir u drugom tromjesečju, a za NIPT se odlučilo 7 (28%) trudnica. Amniocenteza nije bilo.

Komplikacije nastale u trudnoći bile su česte i imalo ih je 44% trudnica ispitivane (N=11) i 32% (N=8) trudnica kontrolne skupine, bez statističke značajnosti između skupina ($p = 0,402$). Hospitalizacija u trudnoći nije bila česta. Hospitalizacije u ispitivanoj skupini bile su povezane s višeploidnom (blizanačkom) trudnoćom, dok su u kontrolnoj skupini hospitalizacije bile posljedica placente previje u jedne te GDM u druge trudnice (Tablica 3.).

Gestacijski dijabetes mellitus bio je najčešća komplikacija trudnoća u analiziranim skupinama (22%). U ispitivanoj skupini, GDM je imalo 7 trudnica (28%), dok je u kontrolnoj skupini GDM bio nađen u 4 trudnice (16%). Ovaj podatak pokazao se statistički neznačajnim ($p=0,496$) (Tablica 3.).

Hipertenziju u trudnoći razvila je jedna trudnica iz promatrane skupine. U kontrolnoj skupini hipertenziju su razvile 3 trudnice, no razlika nije značajna ($p=0,609$). Preeklampsiju je razvilo 8% (N= 2) trudnica u promatranoj skupini ($p=1$), od kojih je jednoj prethodno dijagnosticirana gestacijska hipertenzija. U kontrolnoj skupini primjećen je isti obrazac povezanosti hipertenzije i preeklampsije u jedne trudnice (Tablica 3.).

Abrupcija posteljice nije bilo. Placenta previja bila je nađena u dvije trudnice kontrolne skupine (Tablica 3.).

Poremećaj količine plodove vode bio je rijedak (Tablica 3.).

Korioamnionitis kao posljedicu PRVP-a razvile su dvije trudnice u promatranoj skupini (N=2, 8%) (Tablica 3.).

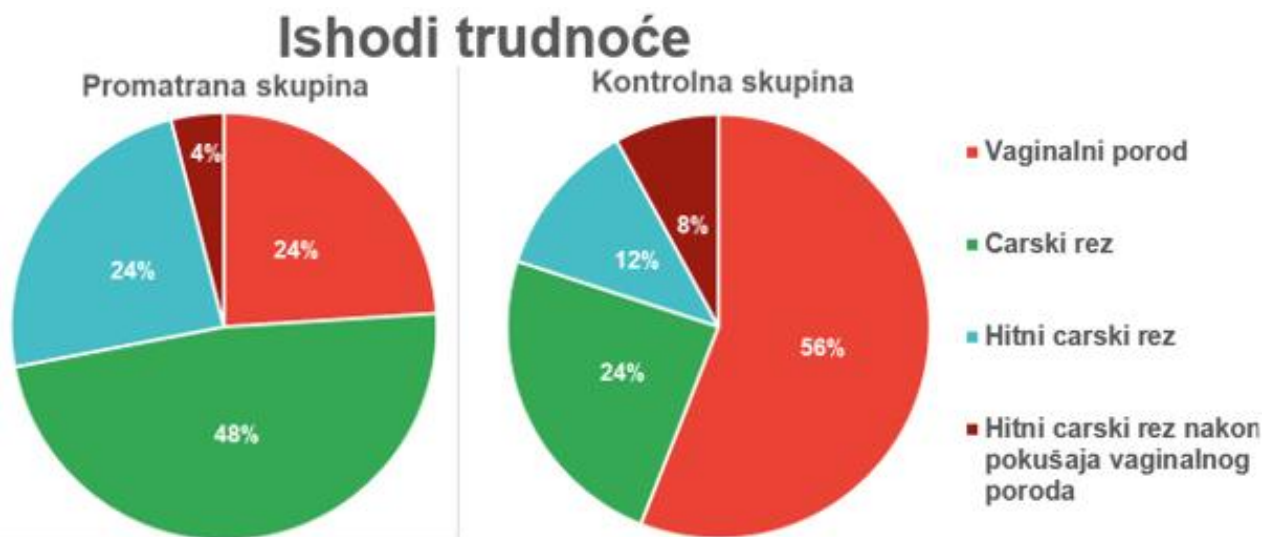
Postporođajno krvarenje imala je jedna trudnica iz kontrolne skupine (4%). (Tablica 3.).

Tablica 3. Komplikacije u trudnoći i porodu

	Trudnice stare ≥ 44 godine (N=25)		Kontrolna skupina trudnica (N=25)		P-vrijednost
	Broj (N)	%	Broj (N)	%	
Hospitalizacija u trudnoći	2	8	2	8	1
GDM	7	28	4	16	0,496204
Hipertenzija u trudnoći	1	4	3	12	0,609205
Preeklampsija	2	8	1	4	1
Abrupcija placente	0	-	0	-	/
Placenta previja	0	-	2	8	0,489796
PPH	0	-	1	4	1
Histerektomija	0	-	1	4	1
Oligohidramnij	0	-	1	4	1
Polihidramnij	1	4	0	-	1
Intrauterina smrt	0	-	0	-	/
Vaginalni porod	7	28	14	56	0,042078
Carski rez	10	40	6	24	0,139785
Hitni carski rez	7	28	3	12	0,291348
Hitni carski rez nakon pokušaja vaginalnog poroda	1	4	2	8	1
PRVP/ Korioamnionitis	2	8	0	-	0,489796

GDM-Gestacijski dijabetes melitus; PPH- postporodajno krvarenje; PRVP – prerano prijevremeno prsnuće vodenjaka

Većina poroda u kontrolnoj skupini (N=18, 72%) bila je carskim rezom, a 28% (N=8) bio je hitni carski rez ili hitni carski rez nakon pokušaja vaginalnog poroda. Ishodi poroda prema načinu završetka poroda prikazani su na Slici 7. (Tablica 3.). Sve trudnice iz promatrane skupine koje su rodile vaginalno bile su pluripare (N=7, 28%). Trudnice iz ispitivane skupine koje su rodile carskim rezom bile su nulipare i imale su značajno veću stopu začeća metodama MPO (p=0,0052).

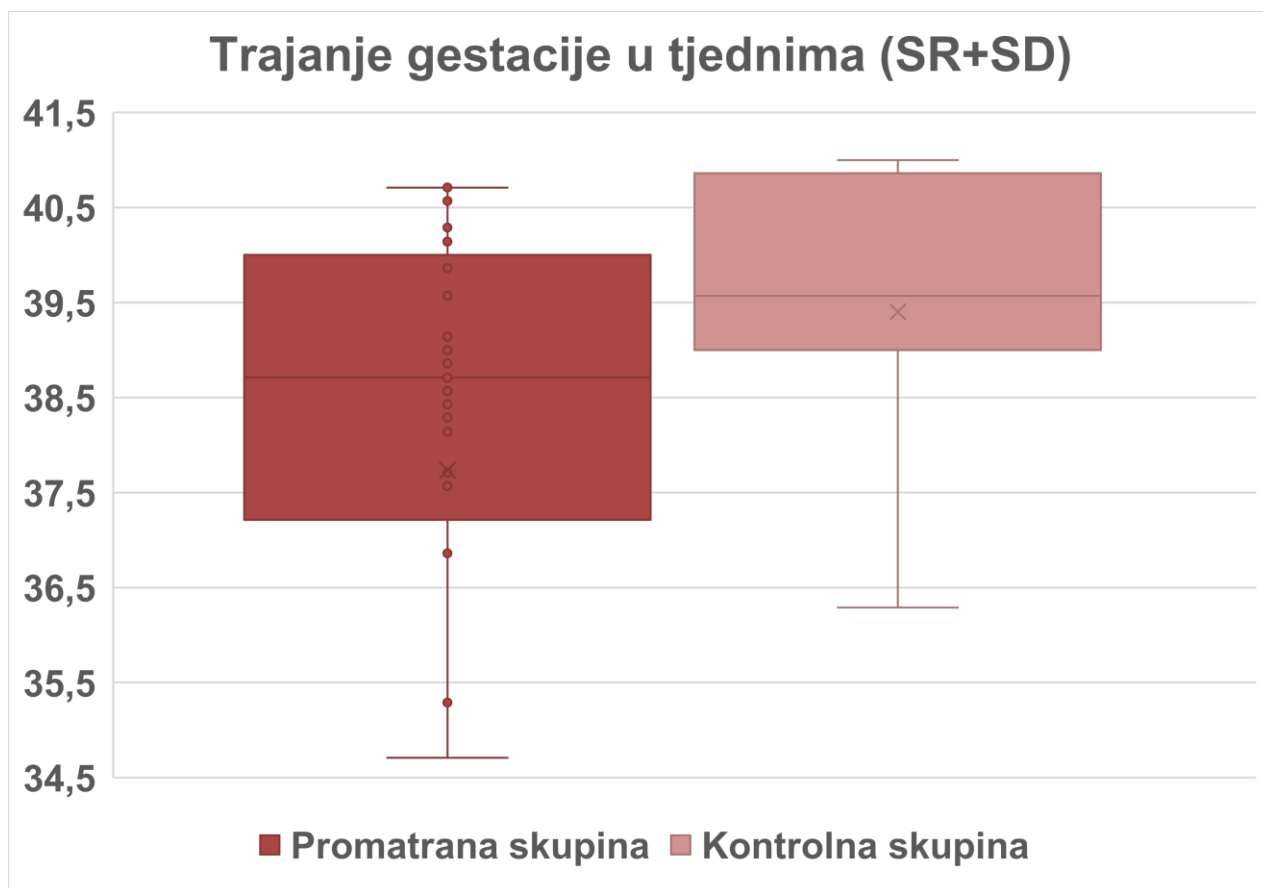


Slika 7. Ishodi trudnoće prema skupini

Intrauterinih smrti fetusa niti mrtvorodenosti nije bilo.

U neonatalnom razdoblju došlo je do smrti jednog novorođenčeta u kontrolnoj skupini (N=1, 4%). Radilo se o prijevremenom porodu u 26. tjednu trudnoće uslijed korioamnionitisa, sa perinatalnom asfiksijom, iznimno malom proodajnom masom (845g) i posljedičnim niskim Apgar-zbrojem koje je rezultiralo primitkom djeteta u JILN te kasnije nažalost i smrću.

Srednja vrijednost trajanja trudnoće uz standardnu devijaciju u ispitivanoj je skupini iznosila $37,74 \pm 3,47$ tjedana. U kontrolnoj skupini trudnoća je u prosjeku trajala $39,4 \pm 1,63$ tjedana. Usporedba trajanja gestacije je prikazana na Slici 8. Minimalna gestacijska dob ispitivane skupine je 26 tjedana, a maksimalna 40,71, s medijanom od 38,71 tjedna (Tablica 4.). Statistička razlika u gestacijskoj dobi je značajna ($p=0,0261$).



Slika 8. Prosječno trajanje gestacije u tjednima (srednja vrijednost i standardna devijacija)

Tablica 4. Gestacijska dob u tjednima

Gestacijska dob (tjedni)	Trudnice stare ≥ 44 godine (N=25)	Kontrolna skupina trudnica (N=25)
SR + SD	37,74 \pm 3,47	39,4 \pm 1,63
Medijan	38,71	39,57
MAX	40,71	41
MIN	26	34,57

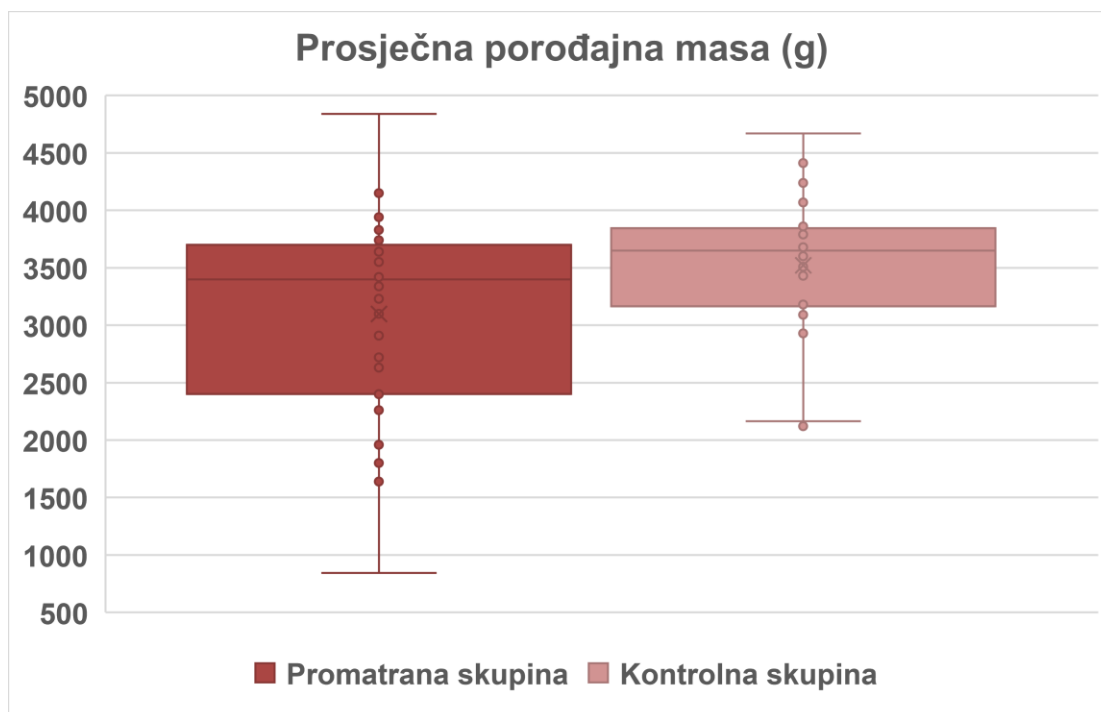
SR – srednja vrijednost, SD – standardna devijacija

U ispitivanoj skupini je ukupno bilo 6 prijevremenih poroda, tj. 24%, od čega 2 vrlo rana poroda (≤ 32 puna tjedna gestacije) (8%) , 1 porod ≤ 34 tjedna gestacije (4%) i 3 prijevremena poroda prije punih 37 tjedana gestacije (12%) . Kontrolna skupina imala je 3 poroda prije 37. tjedna gestacije (12%). Ove vrijednosti nisu pokazale statističku ($p \geq 0,05$). Raspodjela gestacija svih skupina prikazana je u Tablici 5.

Tablica 5. Prijevremeni porod u tjednima gestacije

Prijevremeni porod (tjedni gestacije)	Trudnice stare ≥ 44 godine (N=25)		Kontrolna skupina trudnica (N=25)		P-vrijednost
	N	%	N	%	
≤ 32 tjedana gestacije	2	8	0	-	0,489796
≤ 34 tjedana gestacije	1	4	0	-	1
≤ 37 tjedana gestacije	3	12	3	12	1

Porodajna masa novorođenčeta uspoređivana je između skupina po srednjoj vrijednosti i standardnoj devijaciji, medijanu mase, minimalnoj i maksimalnoj porodajnoj masi novorođenčeta. Prosječna porodajna masa novorođenčadi u promatranoj skupini bila je 3097,41g \pm 881,87 grama, s medijanom od 3400g. Najveća izmjerena masa je 4840g, a najmanja 845g. Novorođenčad kontrolne skupine bila je teža i prosječna porodajna masa bila je 3520,6g \pm 596,51g. Medijana masa iznosi 3650g, dok su minimalna 2120g i maksimalna 4670g. Ova je razlika mase među promatranim skupinama statistički značajna ($p=0,0471$). i prikazana na Slici 9.



Slika 9. Prosječna porođajna masa novorođenčeta u gramima

Mala tjelesna težina je u obje skupine povezana s prijevremenim rođenjem, tj. gotovo sva SGA (eng. *small for gestational age*) djeca su također prijevremeno rođena, ali bez značajne razlike među skupinama ($p = 0,246719$). Malu porođajnu masu imalo je 20% novorođenčadi kontrolne skupine ($N=5$) naspram 8% kontrolne skupine. Fetalna makrosomija izmjerena je kod jednog novorođenčeta u svakoj od dvaju skupina te su u oba slučaja majke bolovale od GDM-a. Podaci o rodnoj masi novorođenčadi prikazani su u Tablici 6.

Tablica 6. Porodajna masa novorođenčadi

Porodajna masa (PM) (g)	Trudnice stare ≥ 44 godine (N=25)		Kontrolna skupina trudnica (N=25)		P- vrijednost
SR + SD	3097,41 \pm 881,87		3520,6 \pm 596,51		
Medijan	3400		3650		
Min	4840		4670		
Max	845		2120		
Mala PM (≤ 2500g)	5	20	2	8	0,417427
Izrazito mala PM (≤ 1500g)	0	-	0	-	-
Ekstremno mala PM (≤ 1000g)	1	4	0	-	1
Makrosomija (≥ 4000g)	1	4	1	4	1

SR – srednja vrijednost; SD – standardna devijacija

Analizirajući perinatalne ishode, niti jedan parametar nije se pokazao statistički značajnim ($p \geq 0,05$) (Tablica 7.).

Na liječenje u jedinicu intenzivnog liječenja (JILN) primljeno je 20% novorođenčadi (N=5) iz promatrane i dva novorođenčeta iz kontrolne skupine (8%). Perinatalna asfiksija opažena je u četiri novorođenčeta promatrane skupine (16%). Jedno od djece u promatranoj skupini rođeno je s kromosomskom anomalijom – sindrom Down (4%).

Kroničnu insuficijenciju posteljice sa fetalnim zastojem u rastu (IUGR) imala su djeca 2 trudnice iz promatrane skupine, te jedne trudnice iz kontrolne skupine.

Tablica 7. Novorođenačke komplikacije

Perinatalni ishod	Trudnice stare ≥ 44 godine (N=25)		Kontrolna skupina trudnica (N=25)		P-vrijednost
	Broj (N)	%	Broj (N)	%	
APGAR u 1. Minuti ≤ 7	1	4	1	4	1
APGAR u 5. Minuti ≤ 7	1	4	0	-	1
Prijem u JILN	5	20	2	8	0,417427
Novorođenačka smrt	1	4	0	-	1
Kromosomske anomalije	1	4	0	-	1
Perinatalna asfiksija	4	16	0	-	0,109857
IUGR	2	8	1	4	1

APGAR- Apgar-zbroj; JILN – Jedinica intenzivnog liječenja novorođenčadi; IUGR – intrauterini zastoj u rastu

6. Rasprava

U posljednjih nekoliko desetljeća zabilježen je trend odgađanja majčinstva za stariju životnu dob. Iako se broj poroda u Europskoj uniji unazad 60 godina smanjio sa 6.8 milijuna živorođene djece 1964. godine na 3.88 milijuna 2022., broj poroda iznad 35 godina učestaliji je nego ikad. Trend porasta trudnoća u starijoj dobi vidljiv je i po podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo u Hrvatskom zdravstveno-statističkom ljetopisu 2023 godine. Udio živorođene djece majki starijih od 35 bio je 10,93% 2003. godine, zatim 16.9% 2013. godine te 24.52% u 2023. godini, što je porast veći od 10% u dvadeset godina. (2,117) Iz ovih podataka može se zaključiti kako Hrvatska prati trendove odgađanja rađanja povezane sa socioekonomskim promjenama kao što su produljivanje školovanja, izgradnja profesionalne karijere, kasniji ulazak u bračnu zajednicu i drugačiji stavovi prema kontracepciji i planiranju obitelji. U našem je istraživanju ispitivana skupina trudnica starih 44 godine i više činila 0.88% ukupnog broja poroda u Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Obzirom na rekonstrukciju Klinike u trenutku provođenja ovog istraživanja, vjerujemo da bi bez te okolnosti ukupan broj poroda, kao i broj poroda u trudnica starije životne dobi zasigurno bio veći. Preegzistirajući komorbiditeti, tj. kronična bolesti i stanja u naših su ispitanica bila češća u promatranoj skupini. Pinheiro i sur. su u svojoj meta-analizi 2019. godine zaključili da trudnice starije životne dobi češće imaju pretilost i gestacijsku hipertenziju te GDM (57). Naši rezultati se slažu s onima drugih autora, obzirom da prevalencija kroničnih bolesti (npr. hipertenzija, maligne bolesti, dijabetes, pretilost, kardiovaskularne, renalne i autoimune bolesti) značajno raste s dobi i tako predstavlja 2-3 puta veći rizik hospitalizacije i drugih komplikacija u trudnoći (19,118)

Naše istraživanje ustvrdilo je veliki udio prvorođene djece u skupini trudnica ≥ 44 godine (48%), no ta se razlika nije pokazala značajnom u usporedbi sa kontrolnom skupinom gdje je taj postotak iznosio 40%. Pronađena je statistički značajna razlika povezanosti dobi i neplodnosti ($p=0,00829$) i korištenja MPO ($p=0,003614$). Statistički značajan rezultat uočio je i Zlopaša u svojem istraživanju na Klinici za ženske bolesti i porode KBC Zagreb, gdje je utvrdio da je 44,60 % ispitanica u IVF skupini starije od 34 godine, naspram 16,59 % ispitanica iste dobne skupine u kontrolnoj grupi (119) Nadalje, Luke i suradnici su u svom istraživanju u Massachusettsu na

459.623 ispitanice utvrdili da su ispitanice u IVF skupini u prosjeku 5 do 6 godina starije od žena koje su začele spontano te da imaju 5 do 7 puta veću vjerojatnost su starije od 40 godina. (120)

Iako u našem istraživanju nismo pronašli značajnu poveznicu životne dobi trudnice i razvoja komplikacija u trudnoći, više autora u svojim meta-analizama opisuje povezanost dobi i povećane stope gestacijskog dijabetesa, gestacijske hipertenzije i preeklampsije. (44,59,121) Šanse za razvitak ovih komplikacija povećavaju se 2 do 4 puta za hipertenziju kod žena starijih od 35, a za gestacijski dijabetes melitus 3 do 6 puta kod žena starijih ≥ 40 godina. (19,55,71,122)

U našem je istraživanju pronađena razlika u načinu dovršenja poroda, tj. veća stopa poroda carskim rezom u starijih trudnica. Ovaj je ishod utvrđen i u istraživanju Sugai-ja i sur. (123) Također, trudnice iz promatrane skupine imale su veću prevalenciju postporođajnog krvarenja i placentalne abrupcije, kao i placentne previje. (123) Kohortno istraživanje koje je uključivalo $>78,000$ jednoplodnih poroda u SAD-u (2003.-2012.) pokazalo je da se udio dovršenja poroda elektivnim carskim rezom povećava s dobi. Prema rezultatima navedenog istraživanja, udio carskog reza bio je 20% za žene 25-34 godine, 26% kod onih između 35 i 39 godina, 31% u dobnoj skupini 40-44, 36% za 45-49 i 61% za žene starije od 50 godina. (124) Povezanost većih stopa carskog reza s dobi pokazuje više istraživanja diljem svijeta. U Ujedinjenom Kraljevstvu stopa carskog reza kod žena starijih od 40 iznosi 50%. (125) Njemačko istraživanje, provedeno na 405 žena starijih od 40 godina pokazalo je 59,1% poroda carskim rezom, a kao glavni razlozi navedeni su prethodni porod carskim rezom te preeklampsija. (126) Nadalje, u istraživanju iz Kalifornije na 24,032 VAMA žene, stopa carskog reza iznosila je 29,6% u multipara te 47% u nulipara. (127) Razlozi za tako visoke stope elektivnog carskog reza u starijih trudnica i dalje su tema diskusije, ali uključuju povećanu stopu komplikacija u trudnoći, češću indukciju poroda, malpoziciju čeda i niži prag tolerancije među pacijentima i porodničarima. Također, AMA majke češće same traže porod carskim rezom. (128)

Rezultati ovog istraživanja utvrdili su značajno kraće trajanje gestacije u starijih trudnica uspoređujući ih s kontrolnom skupinom ($p=0,0261$). Promatrana skupina imala je i veći broj prijevremenih poroda, što je slično rezultatima meta-analiza Sacoone i sur., Sugai i sur., kao i Pinheiro i sur. (57,123,129)

Studija Cnattingiusa i sur. u Švedskoj 1992. godine obuhvatila je 32,000 žena ≥ 40 godina i pokazala povezanost dobi sa povećanim rizikom za prijevremeni porod. (130)

Jednako tako, ovo je istraživanje utvrdilo manju porođajnu masu u skupini novorođenčadi majki starije životne dobi ($p=0,0471$), što se slaže sa rezultatima više autora (57,131). Kohortno istraživanje provedeno u Alberti (Kanada) obuhvatilo je 173,715 zdravih nulipara sa jednoplodnim trudnoćama, te su ishodi pokazali povezanost dobi 35-40 godina sa značajno većim rizikom ekstremno ili vrlo male porođajne mase i prijevremenog poroda, kao i poroda novorođenčeta malog za gestacijsku dob (SGA). (132)

U našem istraživanju nismo imali slučajeve mrtvorodenosti, no nekoliko velikih studija diljem svijeta izlažu značajan rizik mrtvorodenosti u žena starijih od 35 godina. (79,129,133) Istraživanje Goisis i sur. u Finskoj pokazalo je 65% veću vjerojatnost mrtvorodenosti kod djece žena starijih od 35 godina, sa većim relativnim rizikom u dobi od 40 godina. (133) Rizik je najprisutniji „u terminu“, tj. nakon 37. tjedna gestacije. (134)

S obzirom na visoko postavljenu dobnu granicu te smanjeni broj poroda u Klinici za ženske bolesti i porode 2023. godine obzirom na trenutačnu rekonstrukciju, velik broj rezultata razlikuje se od studija napravljenim na većem uzorku žena. Uz mali uzorak, glavni nedostatak ovog istraživanja su nepotpuni anamnestički i demografski podatci ispitanica jer nam nisu bili dostupni.

7. Zaključak

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da trudnice starije životne dobi (≥ 44 godine) imaju veću incidenciju preegzistirajućih komorbiditeta i komplikacija povezanih s trudnoćom, te da se perinatalni ishodi nisu razlikovali u usporedbi s kontrolnom skupinom trudnica.

Nađena je značajna razlika u trajanju trudnoće i većem udjelu carskog reza u promatranoj skupini. Porodajna masa novorođenčadi promatrane skupine bila je značajno niža. Ovi rezultati upućuju da, iako je uznapredovala životna dob majke povezana sa specifičnim rizicima u trudnoći, perinatalni ishodi mogu biti dobri ukoliko se trudnoća vodi u centrima treće razine skrbi. S obzirom na mali uzorak ovog istraživanja, potrebna su daljnja istraživanja na većoj grupi trudnica starije životne dobi kako bi se standardizirala i prilagodila specifična zdravstvena skrb i osigurao dobar perinatalni ishod.

8. Zahvale

Prvenstveno bih se željela zahvaliti svojoj mentorici, prof. dr. sc. prim. Vesni Elveđi-Gašparović, na pruženom povjerenju te strpljenju, savjetima i vremenu izdvojenom za mentoriranje ovog diplomskog rada. Svojim pristupom, stručnošću i ljudskošću na mene ste ostavili trajan utisak te postavili primjer liječnice kakvom jednog dana želim postati.

Veliko hvala i dr. Lei Ledinščak na nesebičnoj pomoći pri prikupljanju podataka za potrebe ovog rada, te spremnosti da odgovori na sva moja pitanja. Nadalje, hvala Nini na izdvojenom vremenu i trudu kako bi ovaj rad poprimio svoj završni oblik.

U svom pismu Robertu Hookeu 1675. godine, Isaac Newton napisao je: „Ako sam uspio vidjeti dalje, to je zato što sam stajao na ramenima divova.” Niti jedno od mojih postignuća, a posebice završetak akademskog obrazovanja, ne bi bilo moguće bez bezrezervne podrške moje obitelji i prijatelja. Vaša me nemjerljiva ljubav i potpora oblikovala u osobu koja sam danas.

Hvala baki Nadi što je oduvijek vjerovala u mene, dedi Branku i baki Dragici na svakom danu brige, smijeha i bodrenja u ovih šest godina, teti Ivi što uvijek kuha sa mnom na umu, i dedi Vladi što me i dalje čuva odozgo.

Hvala mojoj Rapunzel, bez koje bi život bio nezamisliv, a odrastanje nemoguće.

Hvala prijateljima s faksa na svim lijepim, teškim, smiješnim, strašnim i sretnim trenutcima tijekom studija. Hvala mom dečku na neizmjerljivoj potpori, ljubavi, strpljivosti, kao i motivaciji da postanem bolja osoba i liječnica.

Na kraju – Mama, ni tisuću hvala ne bi bilo dovoljno, ovaj je uspjeh jednako moj kao i tvoj. Volim te.

9. Literatura

1. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). SF2.3: Age of mothers at childbirth [Internet]. Paris: OECD; [citirano 19. srpnja 2024.]. Dostupno na: https://www.oecd.org/els/soc/sf_2_3_age_mothers_childbirth.pdf.
2. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2023. g. – tablični podaci [Internet]. [citirano 19. srpanj 2024.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2023-g-tablicni-podaci/>
3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2000. godinu [Internet]. Strnad-Pešikan M, Kuzman M, ur. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2001 [pristupljeno 1.9. 2024.]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2015/07/Ljetopis_2000.pdf
4. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Porodi u zdravstvenim ustanovama u Hrvatskoj 2015. godine [Internet]. Rodin U., ur. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2016 [pristupljeno 1.9. 2024.]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2016/10/Porodi_2015.pdf
5. Carlson DL. Explaining the curvilinear relationship between age at first birth and depression among women. *Soc Sci Med.* veljača 2011.;72(4):494–503.
6. Fertility statistics - Statistics Explained [Internet]. [citirano 19. srpanj 2024.]. Dostupno na: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Fertility_statistics#Women_in_the_EU_are_becoming_mothers_later_in_life
7. Demography of Europe – 2023 edition - Eurostat [Internet]. [citirano 19. srpanj 2024.]. Dostupno na: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/interactive-publications/demography-2023>
8. Državni zavod za statistiku - Majčin dan [Internet]. [citirano 19. srpanj 2024.]. Dostupno na: <https://dzs.gov.hr/vijesti/majcin-dan/1542>
9. Cooke A, Mills TA, Lavender T. ‘Informed and uninformed decision making’—Women’s reasoning, experiences and perceptions with regard to advanced maternal age and delayed childbearing: A meta-synthesis. *Int J Nurs Stud.* listopad 2010.;47(10):1317–29.
10. Mills M, Rindfuss RR, McDonald P, Te Velde E, on behalf of the ESHRE Reproduction and Society Task Force. Why do people postpone parenthood? Reasons and social policy incentives. *Hum Reprod Update.* 01. studeni 2011.;17(6):848–60.
11. Chambers GM, Hoang VP, Illingworth PJ. Socioeconomic disparities in access to ART treatment and the differential impact of a policy that increased consumer costs. *Hum Reprod.* 01. studeni 2013.;28(11):3111–7.
12. Van Roode T, Sharples K, Dickson N, Paul C. Life-Course Relationship between Socioeconomic Circumstances and Timing of First Birth in a Birth Cohort. *Van Wouwe JP, urednik. PLOS ONE.* 13. siječanj 2017.;12(1):e0170170.

13. Abdou CM. Age-Based Reproductive Healthcare Stereotype Threat (HCST) as a Stressor Affecting Prenatal Mental Health in Pregnant Women of Advanced Maternal Age: Measurement, Process, Outcomes, and Interactions with Ethnicity/Race, SES, and Other Social Identities. *Curr Epidemiol Rep.* lipanj 2017.;4(2):133–44.
14. Carolan MC, Davey MA, Biro M, Kealy M. Very advanced maternal age and morbidity in Victoria, Australia: a population based study. *BMC Pregnancy Childbirth.* prosinac 2013.;13(1):80.
15. Kanmaz AG, İnan AH, Beyan E, Ögür S, Budak A. Effect of advanced maternal age on pregnancy outcomes: a single-centre data from a tertiary healthcare hospital. *J Obstet Gynaecol.* 17. studeni 2019.;39(8):1104–11.
16. Claramonte Nieto M, Meler Barrabes E, Garcia Martínez S, Gutiérrez Prat M, Serra Zantop B. Impact of aging on obstetric outcomes: defining advanced maternal age in Barcelona. *BMC Pregnancy Childbirth.* prosinac 2019.;19(1):342.
17. Howell A, Blott M. Very advanced maternal age. *Obstet Gynaecol.* siječanj 2021.;23(1):38–47.
18. Hook EB. Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. *Obstet Gynecol.* rujan 1981.;58(3):282–5.
19. Cleary-Goldman J, Malone FD, Vidaver J, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, i ostali. Impact of Maternal Age on Obstetric Outcome: *Obstet Gynecol.* svibanj 2005.;105(5, Part 1):983–90.
20. Gill SK, Broussard C, Devine O, Green RF, Rasmussen SA, Reefhuis J, i ostali. Association between maternal age and birth defects of unknown etiology — United States, 1997–2007. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* prosinac 2012.;94(12):1010–8.
21. Rademaker D, Hukkelhoven CWPM, Van Pampus MG. Adverse maternal and perinatal pregnancy outcomes related to very advanced maternal age in primigravida and multigravida in the Netherlands: A population-based cohort. *Acta Obstet Gynecol Scand.* svibanj 2021.;100(5):941–8.
22. Schimmel MS, Bromiker R, Hammerman C, Chertman L, Ioscovich A, Granovsky-Grisaru S, i ostali. The effects of maternal age and parity on maternal and neonatal outcome. *Arch Gynecol Obstet.* travanj 2015.;291(4):793–8.
23. Arya S, Mulla ZD, Plavsic SK. Outcomes of Women Delivering at Very Advanced Maternal Age. *J Womens Health.* studeni 2018.;27(11):1378–84.
24. Marozio L, Picardo E, Filippini C, Mainolfi E, Berchialla P, Cavallo F, i ostali. Maternal age over 40 years and pregnancy outcome: a hospital-based survey. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 19. svibanj 2019.;32(10):1602–8.
25. Smithson SD, Greene NH, Esakoff TF. Pregnancy outcomes in very advanced maternal age women. *Am J Obstet Gynecol MFM.* siječanj 2022.;4(1):100491.
26. Dongarwar D, Tahseen D, Aliyu MH, Salihu HM. Pregnancy outcomes among Asian Americans of advanced maternal age, 1992–2018. *J Obstet Gynaecol Res.* lipanj 2021.;47(6):2117–25.

27. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod.* studeni 1992.;7(10):1342–6.
28. Block E. QUANTITATIVE MORPHOLOGICAL INVESTIGATIONS OF THE FOLLICULAR SYSTEM IN WOMEN. *Cells Tissues Organs.* 1952.;14(1–2):108–23.
29. A quantitative and cytological study of germ cells in human ovaries. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 22. listopad 1963.;158(972):417–33.
30. Shenk MK. Fertility and fecundity. U: Bolin A, Whelehan P, urednici. *The International Encyclopedia of Human Sexuality* [Internet]. 1. izd. Wiley; 2015 [citirano 18. srpanj 2024.]. str. 369–426. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781118896877.wbiehs153>
31. Buck Louis GM, Platt RW. *Reproductive and Perinatal Epidemiology* [Internet]. Oxford University Press; 2011 [citirano 18. srpanj 2024.]. Dostupno na: <http://www.oxfordscholarship.com/view/10.1093/acprof:oso/9780195387902.001.0001/acprof-9780195387902>
32. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. *Fertil Steril.* ožujak 2014.;101(3):633–4.
33. How long does it take to get pregnant? - Clearblue [Internet]. 2019 [citirano 28. kolovoz 2024.]. Dostupno na: <https://au.clearblue.com/how-to-get-pregnant/how-long-does-it-take>
34. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update.* 01. prosinac 2006.;12(6):685–718.
35. Simpson JL. Genetic Programming in Ovarian Development and Oogenesis. U: *Treatment of the Postmenopausal Woman* [Internet]. Elsevier; 2007 [citirano 18. srpanj 2024.]. str. 29–47. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123694430500053>
36. Šimunić V. *Ginekologija*. Ciglar S, Suchanek E, urednici. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001.
37. CECOS Fédération, Schwartz D, Mayaux MJ. Female Fecundity as a Function of Age: Results of Artificial Insemination in 2193 Nulliparous Women with Azoospermic Husbands. *N Engl J Med.* 18. veljača 1982.;306(7):404–6.
38. Mardovich S, Jewett A, Zhang Y, Sunderam M, Buxton C, Kissin DM. 2021 Assisted Reproductive Technology Fertility Clinic and National Summary Report.
39. Wallach EE, Stillman RJ, Rosenberg MJ, Sachs BP. Smoking and reproduction. *Fertil Steril.* listopad 1986.;46(4):545–66.
40. Haydardedeoglu B, Zeyneloglu HB. The Impact of Endometriosis on Fertility. *Womens Health.* rujan 2015.;11(5):619–23.
41. Pavletic AJ, Wölner-Hanssen P, Paavonen J, Hawes SE, Eschenbach DA. Infertility Following Pelvic Inflammatory Disease. *Infect Dis Obstet Gynecol.* siječanj 1999.;7(3):145–52.

42. Attali E, Yogev Y. The impact of advanced maternal age on pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* siječanj 2021.;70:2–9.
43. Schenker JG, Ezra Y. Complications of assisted reproductive techniques. *Fertil Steril.* ožujak 1994.;61(3):411–22.
44. Correa-De-Araujo R, Yoon SS. Clinical Outcomes in High-Risk Pregnancies Due to Advanced Maternal Age. *J Womens Health.* 01. veljača 2021.;30(2):160–7.
45. National Vital Statistics Reports Volume 69, Number 2 January, 2020 Maternal Mortality in the United States:
46. Kim SY, Park JY, Bak SE, Jang YR, Wie JH, Ko HS, i ostali. Effect of maternal age on emergency cesarean section. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 01. prosinac 2020.;33(23):3969–76.
47. Creanga AA, Syverson C, Seed K, Callaghan WM. Pregnancy-Related Mortality in the United States, 2011–2013. *Obstet Gynecol.* kolovoz 2017.;130(2):366–73.
48. McCall S, Nair M, Knight M. Factors associated with maternal mortality at advanced maternal age: a population-based case–control study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* srpanj 2017.;124(8):1225–33.
49. Sauer MV. Reproduction at an advanced maternal age and maternal health. *Fertil Steril.* svibanj 2015.;103(5):1136–43.
50. Rowsey R, Gruhn J, Broman KW, Hunt PA, Hassold T. Examining variation in recombination levels in the human female: a test of the production-line hypothesis. *Am J Hum Genet.* 03. srpanj 2014.;95(1):108–12.
51. Josip Đelmiš, Slavko Orešković, Suradnici. *Fetalna medicina i opstetricija.* 2nd edition. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. 718.
52. Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J. *Porodništvo.* Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
53. Timofeev J, Reddy UM, Huang CC, Driggers RW, Landy HJ, Laughon SK. Obstetric Complications, Neonatal Morbidity, and Indications for Cesarean Delivery by Maternal Age: *Obstet Gynecol.* prosinac 2013.;122(6):1184–95.
54. Barton JR, Sibai AJ, Istwan NB, Rhea DJ, Desch CN, Sibai BM. Spontaneously conceived pregnancy after 40: influence of age and obesity on outcome. *Am J Perinatol.* listopad 2014.;31(9):795–8.
55. Sheen JJ, Wright JD, Goffman D, Kern-Goldberger AR, Booker W, Siddiq Z, i ostali. Maternal age and risk for adverse outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 01. listopad 2018.;219(4):390.e1–390.e15.
56. Ss O, Jb G, Aj B, A YM, Yy ES. Labor outcome at extremely advanced maternal age. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. ožujak 2016. [citirano 21. kolovoz 2024.];214(3). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26454124/>
57. Pinheiro RL, Areia AL, Pinto AM, Donato H. Advanced maternal age: Adverse outcomes of pregnancy, a meta-analysis. *Acta Med Port.* 01. ožujak 2019.;32(3):219–26.

58. Wang H, Li N, Chivese T, Werfalli M, Sun H, Yuen L, i ostali. IDF Diabetes Atlas: Estimation of Global and Regional Gestational Diabetes Mellitus Prevalence for 2021 by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group's Criteria. *Diabetes Res Clin Pract.* siječanj 2022.;183:109050.
59. Li Y, Ren X, He L, Li J, Zhang S, Chen W. Maternal age and the risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of over 120 million participants. *Diabetes Res Clin Pract.* travanj 2020.;162:108044.
60. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med.* 08. svibanj 2008.;358(19):1991–2002.
61. Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Agarwal M, Di Renzo GC, i ostali. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care #. *Int J Gynecol Obstet* [Internet]. listopad 2015. [citirano 18. srpanj 2024.];131(S3). Dostupno na: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/S0020-7292%2815%2930033-3>
62. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: A World Health Organization Guideline. *Diabetes Res Clin Pract.* ožujak 2014.;103(3):341–63.
63. Sweeting A, Wong J, Murphy HR, Ross GP. A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. *Endocr Rev.* 26. rujan 2022.;43(5):763–93.
64. Zhong C, Li X, Chen R, Zhou X, Liu C, Wu J, i ostali. Greater early and mid-pregnancy gestational weight gain are associated with increased risk of gestational diabetes mellitus: A prospective cohort study. *Clin Nutr ESPEN.* prosinac 2017.;22:48–53.
65. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 26. listopad 2018.;19(11):3342.
66. Rawal S, Olsen SF, Grunnet LG, Ma RC, Hinkle SN, Granström C, i ostali. Gestational Diabetes Mellitus and Renal Function: A Prospective Study With 9- to 16-Year Follow-up After Pregnancy. *Diabetes Care.* srpanj 2018.;41(7):1378–84.
67. Josip Đelmiš, Marina Ivanišević. *Hipertenzija u trudnoći.* Zagreb: Vlastita naklada; 2002. 247 str.
68. Cífková R. Hypertension in Pregnancy: A Diagnostic and Therapeutic Overview. *High Blood Press Cardiovasc Prev Off J Ital Soc Hypertens.* srpanj 2023.;30(4):289–303.
69. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, i ostali. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* listopad 2018.;36(10):1953–2041.
70. ACOG. *Obstet Gynecol.* siječanj 2019.;133(1):1–1.
71. Paulson RJ, Boostanfar R, Saadat P, Mor E, Tourgeman DE, Slater CC, i ostali. Pregnancy in the sixth decade of life: obstetric outcomes in women of advanced reproductive age. *JAMA.* 13. studeni 2002.;288(18):2320–3.

72. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res.* 29. ožujak 2019.;124(7):1094–112.
73. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Versari D, Salvetti A. Endothelium, aging, and hypertension. *Curr Hypertens Rep.* siječanj 2006.;8(1):84–9.
74. Poon LCY, Kametas NA, Chelemen T, Leal A, Nicolaides KH. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach. *J Hum Hypertens.* veljača 2010.;24(2):104–10.
75. Rabie N, Magann E, Steelman S, Ounpraseuth S. Oligohydramnios in complicated and uncomplicated pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* travanj 2017.;49(4):442–9.
76. Dashe JS, Pressman EK, Hibbard JU. SMFM Consult Series #46: Evaluation and management of polyhydramnios. *Am J Obstet Gynecol.* listopad 2018.;219(4):B2–8.
77. Bakhsh H, Alenizy H, Alenazi S, Alnasser S, Alanazi N, Alsowinea M, i ostali. Amniotic fluid disorders and the effects on prenatal outcome: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* prosinac 2021.;21(1):75.
78. Marina Kos, Tanja Leniček. *Osnove patologije posteljice.* Sv. 1. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. 186 str.
79. Lean SC, Derricott H, Jones RL, Heazell AEP. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Bhutta ZA, urednik. PLOS ONE.* 17. listopad 2017.;12(10):e0186287.
80. Lean SC, Heazell AEP, Dilworth MR, Mills TA, Jones RL. Placental Dysfunction Underlies Increased Risk of Fetal Growth Restriction and Stillbirth in Advanced Maternal Age Women. *Sci Rep.* 29. kolovoz 2017.;7(1):9677.
81. Anderson-Bagga FM, Sze A. Placenta Previa. U: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citirano 16. kolovoz 2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539818/>
82. Vandenbroucke L, Doyen M, Le Lous M, Beuchée A, Loget P, Carrault G, i ostali. Chorioamnionitis following preterm premature rupture of membranes and fetal heart rate variability. *Lavoie PM, urednik. PLOS ONE.* 25. rujan 2017.;12(9):e0184924.
83. Škrablin-Kučić S. SMJERNICE ZA PRERANO PRIJEVREMENO PRSNUĆE VODENJAKA (PRVP) Royal College of Obstetrics and Gynaecology. *Gynaecol Perinatol J Gynaecol Perinatol Reprod Med Ultrason Diagn.* 01. rujan 2009.;18(3):132–9.
84. Practice Bulletin No. 160: Premature Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol.* siječanj 2016.;127(1):e39–51.
85. Fowler JR, Simon LV. Chorioamnionitis. U: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citirano 19. srpanj 2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532251/>

86. Advanced maternal age and pregnancy outcomes: a multicountry assessment - Laopaiboon - 2014 - BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology - Wiley Online Library [Internet]. [citirano 22. kolovoz 2024.]. Dostupno na: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1471-0528.12659>
87. Does maternal age affect pregnancy outcome? - Cohen - 2014 - BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology - Wiley Online Library [Internet]. [citirano 22. kolovoz 2024.]. Dostupno na: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1471-0528.12563>
88. Practice Bulletin No. 183: Postpartum Hemorrhage. *Obstet Gynecol.* listopad 2017.;130(4):e168–86.
89. Getzgg. Association of maternal age with adverse pregnancy outcomes: A prospective multicenter cohort study in China [Internet]. *JOGH.* 2023 [citirano 24. kolovoz 2024.]. Dostupno na: <https://jogh.org/2023/jogh-13-04161/>
90. Thies-Lagergren L, Kvist LJ, Gottvall K, Jangsten E. A Swedish register-based study exploring primary postpartum hemorrhage in 405 936 full term vaginal births between 2005 and 2015. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 01. ožujak 2021.;258:184–8.
91. Punzon-Jimenez P, Machado-Lopez A, Perez-Moraga R, Llera-Oyola J, Grases D, Galvez-Viedma M, i ostali. Effect of aging on the human myometrium at single-cell resolution. *Nat Commun.* 31. siječanj 2024.;15(1):945.
92. Elmes M, Szyszka A, Pauliat C, Clifford B, Daniel Z, Cheng Z, i ostali. Maternal age effects on myometrial expression of contractile proteins, uterine gene expression, and contractile activity during labor in the rat. *Physiol Rep* [Internet]. travanj 2015. [citirano 24. kolovoz 2024.];3(4). Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4425948/>
93. Luca AM, Carvalho JCA, Ramachandran N, Balki M. The effect of morbid obesity or advanced maternal age on oxytocin-induced myometrial contractions: an in vitro study. *Can J Anesth Can Anesth.* 01. srpanj 2020.;67(7):836–46.
94. Nyfløt LT, Sandven I, Stray-Pedersen B, Pettersen S, Al-Zirqi I, Rosenberg M, i ostali. Risk factors for severe postpartum hemorrhage: a case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 10. siječanj 2017.;17(1):17.
95. Ratiu D, Sauter F, Gilman E, Ludwig S, Ratiu J, Mallmann-Gottschalk N, i ostali. Impact of Advanced Maternal Age on Maternal and Neonatal Outcomes. *In Vivo.* 2023.;37(4):1694–702.
96. Carolan M. Maternal age ≥ 45 years and maternal and perinatal outcomes: A review of the evidence. *Midwifery.* svibanj 2013.;29(5):479–89.
97. 278 Is age just a number? advanced maternal age and stillbirth risk - *American Journal of Obstetrics & Gynecology* [Internet]. [citirano 24. kolovoz 2024.]. Dostupno na: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(23\)01102-X/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(23)01102-X/fulltext)
98. Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol.* ožujak 2002.;99(3):490–6.
99. Simon LV, Shah M, Bragg BN. APGAR Score. U: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citirano 18. srpanj 2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470569/>

100. Balasch J, Gratacós E. Delayed childbearing: effects on fertility and the outcome of pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* lipanj 2012.;24(3):187–93.
101. Battaglia DE, Goodwin P, Klein NA, Soules MR. Fertilization and early embryology: Influence of maternal age on meiotic spindle assembly oocytes from naturally cycling women. *Hum Reprod.* 01. listopad 1996.;11(10):2217–22.
102. Pellestor F, Andréo B, Arnal F, Humeau C, Demaille J. Maternal aging and chromosomal abnormalities: new data drawn from in vitro unfertilized human oocytes. *Hum Genet.* veljača 2003.;112(2):195–203.
103. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. *Obstet Gynecol.* ožujak 2014.;123(3):719–21.
104. The correlation between maternal age and fetal sex chromosome aneuploidies: a 8-year single institution experience in China | *Molecular Cytogenetics* | Full Text [Internet]. [citirano 24. kolovoz 2024.]. Dostupno na: <https://molecularcytogenetics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13039-021-00545-2>
105. Reefhuis J, Honein MA. Maternal age and non-chromosomal birth defects, Atlanta—1968–2000: Teenager or thirty-something, who is at risk? *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* rujan 2004.;70(9):572–9.
106. Ciancimino L, Laganà AS, Chiofalo B, Granese R, Grasso R, Triolo O. Would it be too late? A retrospective case–control analysis to evaluate maternal–fetal outcomes in advanced maternal age. *Arch Gynecol Obstet.* prosinac 2014.;290(6):1109–14.
107. Hollier L. Maternal age and malformations in singleton births. *Obstet Gynecol.* studeni 2000.;96(5):701–6.
108. Shnorhavorian M, Bittner R, Wright JL, Schwartz SM. Maternal risk factors for congenital urinary anomalies: results of a population-based case-control study. *Urology.* studeni 2011.;78(5):1156–61.
109. Frederiksen LE, Ernst A, Brix N, Braskhøj Lauridsen LL, Roos L, Ramlau-Hansen CH, i ostali. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes at Advanced Maternal Age. *Obstet Gynecol.* ožujak 2018.;131(3):457–63.
110. Okmen Ozkan B, Köroğlu N, Turkgeldi LS, Cetin BA, Aslan H. Advanced maternal age and risk of non-chromosomal anomalies: data from a tertiary referral hospital in Turkey. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 04. ožujak 2019.;32(5):749–52.
111. Goetzinger K, Shanks A, Odibo A, Macones G, Cahill A. Advanced Maternal Age and the Risk of Major Congenital Anomalies. *Am J Perinatol.* 11. srpanj 2016.;34(03):217–22.
112. Best KE, Rankin J. Is advanced maternal age a risk factor for congenital heart disease? *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* lipanj 2016.;106(6):461–7.
113. Dover AR, urednik. Macleod’s clinical examination. 15th edition. London: Elsevier; 2024. 444 str.
114. Cunningham FG, Williams JW, urednici. Williams obstetrics. 22nd ed. New York: McGraw-Hill Professional; 2005. 1441 str.

115. Maslovich MM, Burke LM. Intrauterine Fetal Demise. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citirano 18. srpanj 2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557533/>
116. Pathirana J, Muñoz FM, Abbing-Karahagopian V, Bhat N, Harris T, Kapoor A, i ostali. Neonatal death: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. prosinac 2016.;34(49):6027–37.
117. Za E. Porodi u zdravstvenim ustanovama u Hrvatskoj 2013. godine.
118. Bianco A, Stone J, Lynch L, Lapinski R, Berkowitz G, Berkowitz RL. Pregnancy outcome at age 40 and older. *Obstet Gynecol*. lipanj 1996.;87(6):917–22.
119. Gordan Zlopaša. Metode asistirane reprodukcije (MAR) - ishodi trudnoća. *Gynaecol Perinatol*. 2006.;(15):59–65.
120. Luke B, Gopal D, Cabral H, Stern JE, Diop H. Pregnancy, birth, and infant outcomes by maternal fertility status: the Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technology. *Am J Obstet Gynecol*. rujan 2017.;217(3):327.e1-327.e14.
121. Leader J, Bajwa A, Lanes A, Hua X, Rennicks White R, Rybak N, i ostali. The Effect of Very Advanced Maternal Age on Maternal and Neonatal Outcomes: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can*. 01. rujan 2018.;40(9):1208–18.
122. Jolly M. The risks associated with pregnancy in women aged 35 years or older. *Hum Reprod*. 01. studeni 2000.;15(11):2433–7.
123. Sugai S, Nishijima K, Haino K, Yoshihara K. T a g g e d H 1 Pregnancy outcomes at maternal age over 45 years: a systematic review and meta-analysisT a g g e d E n d. 2023.; Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j>.
124. Richards MK, Flanagan MR, Littman AJ, Burke AK, Callegari LS. Primary cesarean section and adverse delivery outcomes among women of very advanced maternal age. *J Perinatol*. travanj 2016.;36(4):272–7.
125. Walker KF, Thornton JG. Timing and mode of delivery with advancing maternal age. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. siječanj 2021.;70:101–11.
126. Dietl A, Cupisti S, Beckmann MW, Schwab M, Zollner U. Pregnancy and Obstetrical Outcomes in Women Over 40 Years of Age. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. kolovoz 2015.;75(8):827–32.
127. Gilbert W. Childbearing beyond age 40: pregnancy outcome in 24,032 cases. *Obstet Gynecol*. siječanj 1999.;93(1):9–14.
128. Osterman MJ, Martin JA. Primary cesarean delivery rates, by state: results from the revised birth certificate, 2006-2012. *Natl Vital Stat Rep Cent Dis Control Prev Natl Cent Health Stat Natl Vital Stat Syst*. siječanj 2014.;63(1):1–11.
129. Saccone G, Gragnano E, Iardi B, Marrone V, Strina I, Venturella R, i ostali. Maternal and perinatal complications according to maternal age: A systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Obstet*. 2022.;

130. Cnattingius S, Forman MR, Berendes HW, Isotalo L. Delayed childbearing and risk of adverse perinatal outcome. A population-based study. *JAMA*. 19. kolovoz 1992.;268(7):886–90.
131. Lu L, Li JH, Dai XF, Wei JB, Chen LH, Hu JF. Impact of advanced maternal age on maternal and neonatal outcomes in preterm birth. *Ginekol Pol*. 2022.;93(2):134–41.
132. Sc T, C NC, Dw J, Lw S, S R, J B. Delayed childbearing and its impact on population rate changes in lower birth weight, multiple birth, and preterm delivery. *Pediatrics* [Internet]. ožujak 2002. [citirano 27. kolovoz 2024.];109(3). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11875131/>
133. Goisis A, Remes H, Barclay K, Martikainen P, Myrskylä M. Advanced Maternal Age and the Risk of Low Birth Weight and Preterm Delivery: a Within-Family Analysis Using Finnish Population Registers. *Am J Epidemiol*. 01. prosinac 2017.;186(11):1219–26.
134. Um R, Cw K, M W. Maternal age and the risk of stillbirth throughout pregnancy in the United States. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. rujun 2006. [citirano 27. kolovoz 2024.];195(3). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16949411/>