

Udio prijevremenog porođaja uzrokovanog bakterijskim infekcijama u perinatalnom mortalitetu i morbiditetu od 2016. - 2020. na Klinici za ginekologiju i porodništvo Kliničke bolnice Sveti Duh

Vrdoljak, Paola

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:368461>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-19**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Paola Vrdoljak

**Udio prijevremenog porođaja uzrokovanog
bakterijskim infekcijama u perinatalnom
mortalitetu i morbiditetu od 2016. do 2020. na
Klinici za ginekologiju i porodništvo Kliničke
bolnice Sveti Duh**

Diplomski rad



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za ginekologiju i porodništvo Kliničke bolnice „Sveti Duh“ pod vodstvom doc.dr.sc. Vladimira Blagaića, prim.dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

POPIS KRATICA

ACTH – adenokortikotropni hormon

BHSB – streptokok grupe B

CRH – kortikotropin – oslobađajući hormon

DALY – godina zdravog života izgubljena radi prijevremene smrti ili narušenog zdravlja
(engl. *disability - adjusted life year*)

DHEA-S – dehidroepiandrosteron – sulfat

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

FIRS – sindrom fetalnog upalnog odgovora (engl. *fetal inflammatory response syndrome*)

HIE – hipoksično – ishemična encefalopatija

IUGR – intrauterini zastoj u rastu (engl. *intrauterine growth restriction*)

IVH – intraventrikularno krvarenje (engl. *intraventricular hemorrhage*)

NEC – nekrotizirajući enterokolitis

NICHD - Nacionalni institut za zdravlje djece i ljudski razvoj (engl. *National Institute of Child Health and Human Development*)

PID – zdjelična upalna bolest (engl. *pelvic inflammatory disease*)

PP – prijevremeni porod

PRVP – prijevremeno prsnuće vodenjaka prije termina

RDS – respiratorni distress sindrom

ROP – prematurna retinopatija (engl. *retinopathy of prematurity*)

SIAI – sindrom intraamnijske infekcije

SPP – spontani prijevremeni porod

SAŽETAK

Udio prijevremenog porođaja uzrokovanog bakterijskim infekcijama u perinatalnom mortalitetu i morbiditetu od 2016. do 2020. na Klinici za ginekologiju i porodništvo Kliničke bolnice Sveti Duh

Paola Vrdoljak

Prijevreteni porod je svaki porod koji se dogodi prije navršenih 37 tjedana gestacije. Godišnje se oko 15 milijuna djece rodi prijevremeno, dok u Hrvatskoj taj broj iznosi oko 2500 novorođenčadi, tj. oko 6 % živorođenih. Jedan od važnih uzroka prijevremenog poroda su infekcije, posebno bakterijske, koje svojstvenom patogenezom uzrokuju prijevremeno prsnuće vodenjaka prije termina ili intraamnijsku infekciju. Prijevremeni porod predstavlja velik javnozdravstveni problem - uzrok je oko 75 % perinatalne smrtnosti i oko dvije trećine neonatalnog morbiditeta. Prijevremeno rođena djeca imaju povećan rizik za različite komplikacije netom nakon rođenja uzrokovane nedovoljnom razvijenošću višestrukih organskih sustava. Također, povećan je rizik i za dugoročne posljedice u vidu neurorazvojnih poremećaja. Cilj ovog retrospektivnog istraživanja provedenog na Klinici za ginekologiju i porodništvo Kliničke bolnice „Sveti Duh“ u razdoblju od 1. siječnja 2016. g. do 31. prosinca 2020. g. bio je detektirati najznačajnije bakterijske uzročnike povezane s prijevremenim porodom te ustanoviti utjecaj na ishod trudnoće, odnosno perinatalni mortalitet i morbiditet. U tom periodu bilo je 13 922 poroda, od kojih je 953 (6,85 %) bilo prijevremenih, a u njih 123 (12,91 %) mikrobiološki je izoliran bakterijski uzročnik u produktima začeca, cerviksu ili kavumu maternice. Najčešće izolirani uzročnici bili su *Escherichia coli* (16,67 %), *Staphylococcus koagulaza neg.* (16,67 %), te *Enterococcus faecalis* (15,48 %). Isti uzročnici gotovo u potpunosti odgovaraju onima detektiranim u (rano) neonatalno umrle novorođenčadi - *Escherichia coli* (53,05 %), *Staphylococcus koagulaza neg.* (23,08 %), te *Enterococcus faecalis* (38,46 %), kao i perinatalno oboljele novorođenčadi. Najčešća oboljenja povezana s infekcijom bila su respiratorni distres sindrom (42,86 %), intrakranijalno krvarenje (20,88 %), konatalna pneumonija (10,99 %), sepsa (9,89 %), prematurna retinopatija (7,69 %), konjunktivitis (6,59 %) te nekrotizirajući enterokolitis (1,10 %).

Ključne riječi: prijevremeni porod, bakterijska infekcija, perinatalni morbiditet, perinatalni mortalitet

SUMMARY

Proportion of preterm birth caused by bacterial infection in perinatal mortality and morbidity at Gynecology and Obstetrics Clinic, Clinical Hospital Sveti Duh for the 2016 – 2020 period

Paola Vrdoljak

Premature birth is any birth that occurs before 37 weeks of gestation. Annually, about 15 million children are born prematurely, while in Croatia that number is about 2,500 newborns, i.e., about 6% of live births. One of the important causes of premature birth are infections, especially bacterial ones, which, due to their specific pathogenesis, cause preterm premature rupture of membranes or intra-amniotic infection. Premature birth is a major public health problem - it is the cause of about 75% of perinatal mortality and about two thirds of neonatal morbidity. Premature children have an increased risk for various short-term complications due to immaturity of multiple organ systems. Also, there is an increased risk for long-term consequences in the form of neurodevelopmental disorders. The aim of this retrospective study conducted at the Gynecology and Obstetrics Clinic, Clinical Hospital "Sveti Duh" in the period from January 1, 2016, to December 31, 2020, was to detect the most significant bacterial pathogens associated with premature birth and to determine the impact on pregnancy outcome, namely perinatal mortality and morbidity. In that period, there were 13,922 births, of which 953 (6.85%) were premature, and in 123 (12.91%) the bacterial pathogen was microbiologically isolated in the products of conception, cervix, or uterine cavity. The most frequently isolated bacteria were *Escherichia coli* (16.67%), *Staphylococcus coagulase neg.* (16.67 %), and *Enterococcus faecalis* (15.48 %). The same pathogens almost completely correspond to those detected in newborns who died in the early neonatal period - *Escherichia coli* (53.05%), *Staphylococcus coagulase neg.* (23.08 %), and *Enterococcus faecalis* (38.46 %), as well as perinatally ill newborns. The most common diseases associated with infection were respiratory distress syndrome (42.86%), intracranial hemorrhage (20.88%), conatal pneumonia (10.99%), sepsis (9.89%), premature retinopathy (7.69%), conjunctivitis (6.59%) and necrotizing enterocolitis (1.10%).

Key words: preterm birth, bacterial infection, perinatal morbidity, perinatal mortality

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1 Terminologija.....	1
1.2 Epidemiologija.....	2
1.3 Patogeneza prijevremenog poroda.....	4
1.3.1 Spontani prijevremeni porod	4
1.3.2 Prijevremeno prsnuće vodenjaka prije termina (PRVP)	7
1.3.3 Ijatrogeni uzroci prijevremenog poroda	7
1.4 Bakterijske infekcije u trudnoći	7
1.4.1 Streptokokne infekcije	8
1.4.2 Infekcija <i>Chlamydia trachomatis</i>	8
1.4.3 Gonoreja.....	8
1.4.4 Infekcija <i>Mycoplasma hominis</i> i <i>Ureaplasma urealyticum</i>	8
1.4.5 Korioamnionitis.....	9
1.5 Komplikacije prijevremenog poroda.....	11
1.5.1 Mortalitet.....	11
1.5.2 Morbiditet	11
2. CILJEVI RADA	13
3. ISPITANICE I METODE	13
4. REZULTATI	14
5. RASPRAVA	27
6. ZAKLJUČAK.....	30
7. ZAHVALE.....	31
8. REFERENCE	32
9. ŽIVOTOPIS.....	38

1. UVOD

1.1 Terminologija

Trudnoća ima trajanje od 280 dana, odnosno 40 tjedana ukoliko se računa od prvog dana zadnje menstruacije, pod uvjetom da žena ima regularno trajanje menstrualnog ciklusa – (28 ± 3 dana). Prijevremeni je porod svaki koji se, bez obzira na porodnu težinu ploda, dogodi prije navršanih 37 tjedana gestacije [1].

Prijevremeni porod možemo podijeliti u tri skupine:

- 1) Spontani prijevremeni porod (SPP) koji počinje kontrakcijama maternice bez prethodnog puknuća vodenjaka. SPP čini 70 – 80 % svih prijevremenih poroda.
- 2) Prijevremeno puknuće vodenjaka prije termina (PRVP): porod koji počinje puknućem plodovih ovoja prije početka kontrakcija maternice, a događa se prije termina.
- 3) Ijatrogeni – elektivni prijevremeni porod; medicinski indicirani porod radi maternalnih ili fetalnih indikacija – npr. abrupcija posteljice, placenta previa, preeklampsija, intrauterini zastoj u rastu (engl. *IUGR*) [1].

Također, možemo ga podijeliti i prema gestacijskoj dobi:

- 1) Prijevremeni porod ekstremno niske gestacije (manje od 28 tjedana) koji čini oko 5 %,
- 2) Vrlo niske gestacije (28 do 31 tjedan) koji čini oko 15 %,
- 3) Rani prijevremeni porod (32 do 33 tjedna) koji čini oko 20 % te
- 4) Kasni prijevremeni porod (34 do 36 tjedana) koji čini 60 do 70 % [1] [2].

Perinatalno razdoblje započinje s 22 tjedna (154 dana) gestacije, a traje do navršanih šest dana života (uključno i 167 sati života) [1].

Perinatalni mortalitet je broj fetalnih smrti nakon 22 (ili 28) tjedana gestacije zbrojen s brojem smrti živorođene djece do navršanih 7 dana života, na 1000 ukupno rođenih [3].

1.2 Epidemiologija

Podatci o učestalosti prijevremenih poroda variraju obzirom na rasu, etničku skupinu, klimu, lokaciju i bolničku ustanovu [1]. Godišnje se oko 15 milijuna djece rodi prijevremeno; najveće su stope uočene u Africi i Sjevernoj Americi [4]. Stopa prijevremenih poroda u Europi i drugim razvijenim područjima iznosi 5 – 9 %, dok je u SAD-u ona nešto veća; 12 – 13 % [2]. U Hrvatskoj se godišnje prijevremeno rodi oko 2500 novorođenčadi, tj. oko 6 % živorođenih, ali je važno napomenuti da je taj udio u zadnjih nekoliko godina u neprekidnom porastu. Od navedenog ukupnog broja ih 60 – 80 umre u prvom tjednu života zbog posljedičnih komplikacija nezrelosti [5].

Prijevremani porodi uzrok su oko 75 % perinatalne smrtnosti i oko dvije trećine neonatalnog morbiditeta [1]. Prijevremeno rođena djeca imaju povećan rizik za različite komplikacije netom nakon rođenja uzrokovane nedovoljnom razvijenošću višestrukih organskih sustava. Također, povećan je rizik i za dugoročne posljedice u vidu neurorazvojnih poremećaja; npr. intelektualne poteškoće, cerebralna paraliza i oštećenja sluha i vida. Prijevremeni porod vodeći je uzrok DALY-ja (*disability - adjusted life year*) – godina zdravog života izgubljena zbog narušenog zdravlja, onesposobljenosti ili prijevremene smrti, na što SAD godišnje troši više od 26 milijardi dolara [4].

Tablica 1. Rizični čimbenici za prijevremeni porod. Modificirano prema: Charles J Lockwood, MD, MHCM. Preterm labor: Clinical findings, diagnostic evaluation, and initial treatment [Internet] 2022. Available from www.uptodate.com

Maternalna ginekološko – opstetrička anamneza
• Prethodni prijevremeni porod (posebno ako ih je bilo više ili u ranoj gestacijskoj dobi)
• Višestruke kiretaže
• Anomalije maternice
• Prethodna konizacija ili LLETZ
Maternalna demografija
• Dob < 17 ili > 35 godina
• Nizak stupanj obrazovanja
• Nizak socioekonomski status
• Samohrane majke
• < 18 mjeseci između dviju trudnoća
• Ostali socijalni faktori: fizičko nasilje, nedostupnost zdravstvene skrbi
Fizička aktivnost i uhranjenost
• ITM < 18,5 kg/m ² ili < 50 kg prije trudnoće
• Težak fizički rad (dugo stajanje, rad u smjenama)

<ul style="list-style-type: none"> • Dugotrajan rad (> 80 sati tjedno)
<ul style="list-style-type: none"> • Loša uhranjenost
Karakteristike tekuće trudnoće i trudnice
<ul style="list-style-type: none"> • Medicinski potpomognuta oplodnja (IVF)
<ul style="list-style-type: none"> • Višeplodna trudnoća
<ul style="list-style-type: none"> • Vaginalno krvarenje (u 1. i 2. tromjesečju, placenta previa ili abrupcija posteljice)
<ul style="list-style-type: none"> • Fetalni poremećaji (IUGR, kromosomske anomalije, smrt i dr.)
<ul style="list-style-type: none"> • Polihidramnij ili oligohidramnij
<ul style="list-style-type: none"> • Bolesti majke (hipertenzija, dijabetes, bolest štitnjače, astma itd.)
<ul style="list-style-type: none"> • Psihološki problemi (stres, depresija, neplanirana trudnoća)
<ul style="list-style-type: none"> • Uporaba sredstava ovisnosti: pušenje, alkoholizam, kokain, heroin
<ul style="list-style-type: none"> • Infekcija (bakterijska vaginoza, trihomonijaza, klamidija, gonoreja, sifilis, infekcije urinarnog trakta, teške virusne infekcije, intrauterine infekcije)
<ul style="list-style-type: none"> • Kratak cerviks između 14. i 28. tjedna
<ul style="list-style-type: none"> • Pozitivan fFN između 22. i 34. tjedna
<ul style="list-style-type: none"> • Kontrakcije maternice

1.3 Patogeneza prijevremenog poroda

Kao što je rečeno, većina prijevremenih porođaja događa se kao posljedica spontanog prijevremenog poroda ili zbog prijevremenog puknuća membrana. S manjom učestalošću događa se zbog fetalnih ili maternalnih indikacija.

1.3.1 Spontani prijevremeni porod

Četiri osnovna razloga koji uzrokuju spontani prijevremeni porođaj su:

- Aktivacija osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda u majke ili fetusa,
- Infekcija,
- Decidualno krvarenje (abrupcija posteljice),
- Patološka distenzija maternice [6].

1.3.1.1 Spontani prijevremeni porod uzrokovan aktivacijom osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda u majke ili fetusa

Uzrok fetalnom stresu je uteroplacentalna vaskularna insuficijencija, koja se, ovisno o težini može prezentirati kao preeklampsija ili IUGR [7] [8]. Kod trudnoća s ovim stanjima veća je vjerojatnost spontanog ili indiciranog prijevremenog poroda. U odnosu na nekomplikirane prve trudnoće, trudnoće koje završe spontanim prijevremenim porodom imaju povećan rizik IUGR, preeklampsiju i prijevremeni porod u svakoj sljedećoj trudnoći. Također, rizik za navedene komplikacije povećava se što je prijevremeni porod raniji [8].

Copper R.L. i sur. u svom su istraživanju pokazali da uz rasu, majčinu dob, bračni status, posjedovanje osiguranja, stupanj obrazovanja, uživanje duhana, alkohola ili droge stres najznačajnija psihosocijalna karakteristika povezana s prijevremenim porodom ili niskom porođajnom težinom [9]. Ozbiljni maternalni psihosocijalni stres (kao primjerice depresija, PTSP ili anksioznost) može aktivirati majčinu os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda. Pokazana je povezanost s otprilike dva puta povećanim rizikom za spontani prijevremeni porod, no rizik je manji u odnosu na onaj koji nosi fetalni stres [8].

Fetalni ili rjeđe maternalni stres može potaknuti prijevremenu aktivaciju fetalne osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda, za koju se smatra da u normalnoj trudnoći, kao i sama nadbubrežna žlijezda, sazrijeva od 25. tjedna gestacije, a na taj način počinje hormonska kaskada koja pokreće prijevremeni porod [8].

Prijevremeni porod određen je „placentalnim satom“ koji je potaknut povećanom placentalnom proizvodnjom i otpuštanjem kortikotropin – oslobađajućeg hormona (CRH). Ubrzanje tzv. sata može potaknuti i povišena razina maternalnog CRH. U majke CRH koji se otpušta iz hipotalamusa potiče lučenje adenokortikotropni hormon (ACTH) iz hipofize, koji potiče lučenje

kortizola u nadbubrežnoj žlijezdi. Kortizol zatim negativnom povratnom spregom inhibira lučenje CRH i ACTH. Tijekom trudnoće placentalni CRH luči se iz decidualnih stanica, trofoblasta, amniona i koriona. Preuranjenom aktivacijom fetalne osi dolazi do značajnog povećanja lučenja fetalnog kortizola koji, zbog pozitivne povratne sprege, potiče lučenje placentalnog CRH koji potiče amniokorion i deciduu na lučenje prostaglandina. Prostaglandini zatim putem pozitivne povratne sprege potiču lučenje placentalnog CRH [8].

Konačni učinak navedenih povratnih sprega je povećana razina CRH kako trudnoća napreduje, odnosno visoke koncentracije u majčinoj i fetalnoj krvi kao i plodnoj vodi, kao i povećana koncentracija glukokortikoida i prostaglandina. Prostaglandini potiču sazrijevanje cerviksa i materničnih kontrakcija [8].

Stresom potaknuta aktivacija fetalne osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda potiče pojačanu sintezu dehidroepiandrosteron – sulfat (DHEA-S) u nadbubrežnoj žlijezdi koji se u fetalnoj jetri pretvara u 16-hidroksi-DHEA-S. Placentalni CRH povećava i fetalnu proizvodnju DHEA u nadbubrežnoj žlijezdi. Posteljica pretvara DHEA-S i DHEA u estron, estradiol i estriol koji složenim procesima povećavaju broj oksitocinskih receptora, aktivnost prostaglandina i enzima koji reguliraju koordinirane mišićne kontrakcije [8].

1.3.1.2 Spontani prijevremeni porod uzrokovan pretjeranim upalnim odgovorom ili infekcijom ili promijenjenom florom genitalnog trakta

Mnoge studije ukazuju na to da abnormalna vaginalna flora u ranoj trudnoći povećava rizik za prijevremeni porod, prijevremeno prsnuće vodenjaka i nisku porođajnu težinu. Utjecaj na to ima i prerastanje, odnosno prevladavanje anaerobnih bakterija, kao npr. u bakterijskoj vaginozi ili pak prerastanje aerobnih bakterija [10]. No, liječenje bakterijske vaginoze ne smanjuje broj prijevremenih poroda kod niskorizičnih pacijentica [8]. Također, bakterijska vaginoza i abnormalna vaginalna flora povezuju se i s korioamnionitisom, fetalnom infekcijom i cerebralnom paralizom [10].

Kod većine žena u vaginalnoj flori prevladava rod *Lactobacillus*. Antibakterijski učinak smanjen je kod žena kod kojih postoji manjak tog roda, a povezan je s prijevremenim porodom [8] [4]. Više studija pokazalo je protektivan učinak *Lactobacillus crispatus* protiv spolnih bolesti, vulvovaginalne kandidijaze te bakterijske vaginoze zbog sposobnosti proizvodnje mliječne kiseline kao i baktericina [11].

Smatra se da je podležeća patogenezu sljedeća: bakterije proizvode fosfolipazu A2 koja stimulira sintezu prostaglandina i endotoksine koji stimuliraju maternične kontrakcije i na taj način dovode do prijevremenog poroda. Bakterije kao što su *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Bacteroides*, *Enterobacter* proizvode

proteaze, kolagenaze i elastaze koje razaraju fetalne membrane i dovode do prijevremenog prsnuća vodenjaka prije termina s posljedičnim spontanom ili induciranim prijevremenim porodom [8].

1.3.1.3 Decidualno krvarenje

Trudnoća zahtijeva opsežnu hemostazu kako bi se spriječilo krvarenje tijekom invazije decidualiziranog endometrija ekstraviloznim trofoblastom, modifikacija spiralnih arterija i tijekom postpartalnih procesa. Decidualno krvarenje, odnosno abrupcija može se dogoditi bilo kad tijekom trudnoće zbog neadekvatno promijenjenih spiralnih arterija, što dovodi do spontanog prijevremenog poroda ili čak fetalne smrti. Također, dovodeći do stvaranja viška trombina i aktivacije kemokina, ono može potaknuti aberantnu, tj. plitku placenciju koju pronalazimo kod stanja kao što su preeklampsija i IUGR, a koja su značajni uzroci maternalnog ili perinatalnog morbiditeta kao i mortaliteta [12].

Nadalje, aktivacija trombina koja se mjeri serumskim trombin – antitrombin kompleksom uočena je kod trudnica koje su rodile prijevremeno, ali i kod asimptomatskih trudnica čija je trudnoća završila prije termina [8].

Salafia i suradnici u retrospektivnom istraživanju pretermijskih posteljica pokušali su dokazati povezanost odlaganja decidualnog hemosiderina u posteljici ili plodovim ovojkama s prijevremenim porodom. Utvrdili su da 43 % pretermijskih posteljica ili ovoja sadrži depozite hemosiderina, dok svega 0,8 % termijskih posteljica sadrži iste depozite. Decidualno krvarenje može prouzročiti visoke koncentracije slobodnog željeza te hema. To je važno jer se nekoliko proteina i gena povezanih s prijevremenim porodom preklapaju s onima reguliranim željezom koje oksidira lipide i proteine i na taj način uzrokuje oštećenje deoksiribonukleinske kiseline (DNK) i same stanice [13].

1.3.1.4 Patološka distenzija maternice

Višeploidna trudnoća, polihidramnija, anomalije maternice kao npr. uterus unicornis i drugi uzroci pretjerane distenzije maternice već su dobro poznati rizični čimbenici za spontani prijevremeni porod [8] [14]. Kako trudnoća napreduje, miociti maternice prolaze hipertrofiju i hiperplaziju kako bi stvorili prostor za rastući fetus, posteljicu i plodnu vodu, no pretpostavlja se da se maternica može povećati do određene razine te da nemogućnost daljnje volumne prilagodbe predstavlja rizik za prijevremeni porod [14]. Pojačano rastezanje miometrija potiče stvaranje propusnih veza, povećanje broja oksitocinskih receptora, prostaglandina, upalnih citokina te miozin kinaze lakih lanaca koji su ključni za dilataciju vrata maternice i maternične kontrakcije [8].

1.3.2 Prijevremeno prsnuće vodenjaka prije termina (PRVP)

U normalnom porođaju, vodenjak spontano prsne tek kada je ušće maternice potpuno otvoreno. Ako vodenjak prsne prije nego što počnu trudovi, govorimo o prijevremenom prsnuću vodenjaka (RVP). Dogovorno se smatra da je porod započeo prijevremenim prsnućem vodenjaka ako se to zbilo dva ili više sati prije početka trudova. U terminskim trudnoćama RVP se primjećuje u oko 25 % trudnoća, dok se do 37. tjedna gestacije (tada se zove prijevremeno prsnuće vodenjaka prije termina - PRVP) susreće u svega manje od 3 % trudnoća i to najčešće između 34. i 36. tjedna gestacije. Unatoč tomu, čak trećina prijevremenih poroda nastupa nakon PRVP [1] [15]. Globalna prevalencija PRVP-a iznosi između 5 % i 15 %. Učinak PRVP-a najizraženiji je u područjima niskog i srednjeg socioekonomskog statusa, gdje je najveća prevalencija smrti djece povezane s prematuritetom. Rizični faktori za PRVP jesu infekcija, placentalno krvarenje, distenzija maternice, prijevremeni porod u prethodnim trudnoćama, kao i prethodni pobačaji, hipertenzija, crna rasa, prethodno dijagnosticiran dijabetes, dob < 20 g. ili > 35 g. te pušenje u trudnoći [15]. Povećan je rizik za razvoj komplikacija kod fetusa i novorođenčeta za razvoj hijalinomembranske bolesti, intraventrikularnog krvarenja, periventrikularne leukomalacije, raznih neuroloških oštećenja, infekcija i nekrotizirajućeg enterokolitisa. Također, u trudnoćama kompliciranim PRVP-om povećan je rizik za ispadanje pupkovine, abrupciju posteljice, hipoplaziju fetalnih pluća, anomalije lica i ortopedske deformacije fetusa [1]. Najčešća komplikacija u majki je infekcija koja ponekad može završiti smrću majke. Komplikacije uslijed PRVP-a u snažnoj su ovisnosti o gestacijskoj dobi i znatno su češće u usporedbi s prijevremenim porodom s intaktnim membranama [15].

1.3.3 Ijatrogeni uzroci prijevremenog poroda

Značajan udio u porastu prijevremenih poroda u proteklom desetljeću ima medicinski indicirani prijevremeni porod (PP) [16]. Medicinski indicirani PP čini oko trećinu uzroka prijevremenih poroda u visoko razvijenim zemljama. Izvodi se kad rizik za majku ili fetus prevladava korist nastavka trudnoće, kao što je to slučaj u preeklampsiji ili dijabetesu [17]. Uzroke indiciranih prijevremenih poroda možemo podijeliti na maternalne i fetalne, među kojima su najznačajniji preeklampsija, abrupcija posteljice, ruptura maternice, kolestaza, IUGR i fetalni distress. Uz to, predisponirajući čimbenik za prijevremeni porod i maternalne komplikacije predstavljaju podležeće bolesti majke; bubrežna bolest, hipertenzija, dijabetes i pretilost [18].

1.4 Bakterijske infekcije u trudnoći

Trudnica i dijete mogu tijekom trudnoće oboljeti od niza bakterijski uzrokovanih bolesti. Iako majčin imunološki sustav prepoznaje i tolerira fetalni alograft, a vrijednosti imunoglobulina i učinkovitost leukocita nešto su smanjeni, imunološki sustav trudnice može se uspješno

obraniti od infekcije. Za razliku od majke, fetus je imunokompromitiran – njegove su mogućnosti uklanjanja antigena ograničene. Infekcija može uzrokovati gubitak trudnoće, oštećenje djeteta ili niz različitih sindroma. Neke od najčešćih infekcija opisanih u literaturi navedene su u daljnjem tekstu [1].

1.4.1 Streptokokne infekcije

Često su streptokoki skupine B (BHS) dio komenzalne flore urogenitalnog sustava i mogu se izolirati iz rodnice u oko 10 – 15 % klinički zdravih žena [1]. U trudnica čija trudnoća završi prijevremeno ili imaju PRVP, incidencija kolonizacije BHS bakterija iznosi oko 15 %. Kolonizacija ploda može se odviti ascendentnom infekcijom iz majčinog genitalnog trakta ili izravnim kontaktom prolaskom kroz porođajni kanal. Na jedan od dva navedena načina dolazi do kolonizacije u oko 75% novorođenčadi [19]. Unatoč tome, manifestna će se infekcija razviti u svega 2 do 3 od tisuću koloniziranih, i to, u pravilu, samo u prijevremeno rođene djece. BHS skupine B tip III, najčešće je izolirani uzročnik u dječjoj sepsi i u 90 % infekcija kompliciranih meningitisom. Streptokoki skupine A danas su rijetko patogeni izolirani u trudnoći, a vrlo rijetko u upali maternice. Također, *Streptococcus viridans* i *Streptococcus pneumoniae* rijetki su uzročnici intraamnijskih infekcija, ali mogu biti patogeni i vrlo opasni za novorođenče [1].

1.4.2 Infekcija *Chlamydia trachomatis*

Infekcija *C. trachomatis* najčešća je spolno prenosiva bolest [1]. Pacijentice s ovom infekcijom imaju povećan rizik za zdjeličnu upalnu bolest (PID), ektopičnu trudnoću i neplodnost [20]. Problem nadzora nad zarazom je slabo uočljiva i nespecifična klinička slika [1]. Ukoliko se ne liječi tijekom trudnoće, infekcija može dovesti do niske porođajne težine, prijevremenog poroda ili mrtvorodenosti [20]. Oko 50 % novorođenčadi inficiranih majki zarazit će se tijekom porođaja – razvit će konjunktivitis (*lat. ophthalmia neonatorum*) ili upalu pluća koja se obično prepoznaje nakon prvog tjedna života [1].

1.4.3 Gonoreja

Neisseria gonorrhoeae je spolno prenosiva bakterija koja je ponovno učestala, posebno u adolescenata. U žena uzrokuje cervicitis, uretritis, endometritis i salpingitis, a ako se ne liječi može uzrokovati iste probleme kao i infekcija *C. trachomatis* [1] [20]. Uz to konjunktivitis uzrokovan ovom bakterijom u novorođenčadi može uzrokovati sljepoću [1].

1.4.4 Infekcija *Mycoplasma hominis* i *Ureaplasma urealyticum*

Uloga u komplikacijama u trudnoći uzrokovanim ovim bakterijama predmet je rasprave već niz godina [21]. *U. urealyticum* i *M. hominis* često se otkivaju usporedno u genitalnoj flori žena i zato se termin „genitalne mikoplazme“ često koristi u literaturi misleći pritom na prisutnost obje

vrste. Genitalne mikoplazme mogu se detektirati u 67 % seksualno aktivnih žena, 40 % seksualno neaktivnih i 25 % postmenopauzalnih žena. Kolonizacija tijekom trudnoće ovim dvjema bakterijama varira, i to 35 – 90 % *U. urealyticum* i 7 – 75 % *M. hominis* [22]. Genitalne mikoplazme najčešće se povezuju s bolestima pluća, pogotovo kod prijevremeno rođene novorođenčadi. *M. hominis* povezuje se s rizikom od prijevremenog poroda, no svi se autori ne slažu [21].

1.4.5 Korioamnionitis

Infekcija maternice tijekom trudnoće, intraamnijska infekcija ili korioamnionitis postoje kad postoji infekcija plodne vode, plodovih ovoja i/ili decidue. Razlikujemo klinički korioamnionitis ako je bilo kad tijekom trudnoće tjelesna temperatura $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$, postoji maternalna ili fetalna tahikardija, leukocitoza, osjetljivost maternice, PRVP ili gnojna infekcija. Subklinički korioamnionitis definiramo kao postojanje samo laboratorijskih, ali ne i kliničkih znakova infekcije te je češći od kliničkog. Histološki korioamnionitis definiramo kao patohistološki potvrđene znakove upale plodovih ovoja i nerijetko se javlja uz infiltraciju pupkovine (funisitis) koji može postojati i bez kliničkih simptoma upale, no može biti i neinfektivnog porijekla [1] [23]. Pojam sindrom intraamnijske infekcije - SIAI podrazumijeva istodobno postojanje infekcije plodovih ovoja i djeteta [1]. Kako bi se omogućila bolja maternalna, fetalna i neonatalna skrb, odnosno razvili stroži dijagnostički kriteriji za prepoznavanje pacijentica i novorođenčadi koji će profitirati od antibiotske terapije i kako bi se smanjila nepotrebna upotreba iste, 2015. g. Nacionalni institut za zdravlje djece i ljudski razvoj (NICHD) u SAD-u predložio je termin „trostruko I“ (engl. „*intrauterine inflammation or infection or both*“), odnosno „intrauterina upala, infekcija ili oboje“ kao zamjenu za izraz korioamnionitis, ostavljajući taj izraz samo za patohistološku dijagnozu [23]. Sustavnim pregledom globalne incidencije maternalnih peripartalnih infekcija procjenjuje se da se korioamnionitis javlja u 3,9 % roditelja. Najvažniji rizični čimbenici za SIAI su duže vrijeme trajanje poroda i vrijeme proteklo od ruptur membrane. Također, spominju se i višestruki manualni pregledi tijekom poroda, manualni pregled, a ne pregled u spekulima kod pacijentica s PRVP, cervikalna insuficijencija, intracervikalni balon kateter, kolonizacija genitalnog trakta patogenima (spolno prenosive bolesti, BHSB, bakterijska vaginoza), nuliparitet, tragovi mekonija u plodnoj vodi, pušenje i konzumacija alkohola te SIAI u anamnezi. Potencijalne posljedice za majku su sljedeće: 1) disfunkcionalni porod – povećan rizik za porod carskim rezom, atoniju maternice i postpartalno krvarenje; 2) lokalizirana postpartalna infekcija – infekcija rane nakon carskog reza, endometritis, septički zdjelični tromboflebitis i zdjelični apsces; 3) sepsa – populacijska istraživanja detektirala su da je oko 20 – 30 % maternalnih sepsi povezano s korioamnionitisom i da isti povećava rizik za sepsu 8 – 12 puta. Rizik za životno ugrožavajuće posljedice za majku kao što je koagulopatija, sepsa i akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) je nizak ukoliko se

antibiotici širokoga spektra primijene odmah nakon što se utvrdi infekcija [24]. U normalnim uvjetima, plodna je voda gotovo uvijek sterilna. Predložena su 4 načina na koji mikroorganizmi dolaze do amnionske šupljine; 1) ascendentnim putem iz donjeg genitalnog trakta – ujedno i najčešći način, 2) hematogeno tijekom bakterijemije u majke koja prelazi u fetalni krvotok (*Listeria monocytogenes*, *Treponema pallidum*, *Yersinia pestis*, *Cytomegalovirus* (CMV), *Plasmodium species*, periodontalne infekcije), 3) tijekom invazivnih postupaka kao npr. amniocenteze, kordocenteze, fetoskopije i dr., 4) iz peritoneuma retrogradno putem jajovoda, no za ovaj način postoji ograničen broj dokaza. Intraamnijska infekcija zapažena je kod trudnica s prijevremenim porodom s intaktnim membranama, zatim u trudnica s PRVP, cervikalnom insuficijencijom, asimptomatskim kratkim cerviksom,, idiopatskim vaginalnim krvarenjem, placentom previom i terminskim korioamnionitisom. Bakterijama nisu potrebne rupturirane membrane da bi dospjele u amnijsku šupljinu, dapače, eksperimentalni dokazi upućuju na to da bakterije mogu proći kroz intaktnu membranu, a većina takvih infekcija je subklinička. Dakle, takve infekcije se ne prepoznaju ukoliko se ne analizira plodna voda. Najčešći mikroorganizmi nađeni u amnijskoj šupljini su mikoplazme (posebno *Ureaplasma spp.*), *Gardnerella vaginalis* i *Fusobacterium spp.* Gljive također mogu biti uzročnici; žene koje zatrudne za vrijeme korištenja intrauterinih kontraceptiva imaju velik rizik za infekciju *Candida albicans*. Polimikrobna invazija prisutna je u oko 30 % slučajeva. Infekcija vodenjaka može prijeći u fetalnu invaziju i to putem respiratornog trakta, gastrointestinalnog trakta, kože ili kroz uho [25]. Sindrom fetalnog upalnog odgovora (FIRS) stanje je karakterizirano sustavnom aktivacijom fetalnog imunološkog odgovora. Smatra se da FIRS putem aktivacije citokina potiče upalni odgovor koji može dovesti do fetalnog vaskulitisa, kongenitalnih anomalija, smrti fetusa, fetalnog hidropsa, spontanog pobačaja, prijevremenog poroda ili prijevremene rupture membrana prije termina. Korioamnionitis povezuje se s povećanim rizikom za bronhopulmonalnu displaziju, nekrotizirajući enterokolitis (NEC), intraventrikularno krvarenje (IVH), perzistentni duktus arteriosus, neonatalnu sepsu i neurorazvojne poremećaje [23].

1.5 Komplikacije prijevremenog poroda

1.5.1 Mortalitet

Diljem svijeta PP je najčešći uzrok neonatalne smrti, čak 3,1 milijun djece godišnje umire uslijed istog. [26] Stopa perinatalnog mortaliteta koristi se kako bi se procijenila kvaliteta antenatalne i neonatalne skrbi te ishod trudnoće [27]. Za međunarodne usporedbe koriste se kriteriji: porodna težina ≥ 1000 grama ili trajanje trudnoće ≥ 28 navršenih tjedana. Za nacionalno praćenje koriste se kriteriji: porodna težina ≥ 500 grama ili trajanje trudnoće ≥ 22 navršena tjedna [28]. Mnogi faktori utječu na povećani rizik za mortalitet u prijevremeno rođene djece. Neki od najvažnijih su: 1) porodna težina i gestacijska dob – stopa mortaliteta u prijevremeno rođene djece obrnuto je proporcionalno povezana s porodnom težinom i gestacijskom dobi; 2) spol – muška novorođenčad ima veći rizik za ranu neonatalnu smrt u odnosu na žensku; 3) rasa – novorođenčad crne rase ima veći rizik za smrt u bilo kojoj kategoriji porodne težine i gestacijske dobi u odnosu na druge rase, što se može objasniti razlikom u zdravstvenoj skrbi; 4) kongenitalne anomalije – trisomija 21, 18 i 13, pogotovo kod djece s porodnom masom < 1500 g; 5) IUGR; 6) kvaliteta neonatalne skrbi [27]. U Hrvatskoj su vodeći uzroci mrtvorodenja u 2020.g. bili komplikacije u trudnoći u 39,6% (komplikacije prijevremenog poroda, komplikacije posteljice), potom slijede: skupina različitih uzroka (bolesti majke poput gestacijske hipertenzije i dijabetesa, fetalni gubitak krvi, nepoznati uzrok mrtvorodenja) u 21,5% (pri čemu u ovoj skupini prevladava fetalna smrt nepoznatog uzroka u 15 slučajeva ili 10,4% ukupnog broja mrtvorodenih), asfiksija u 13,9% (pupkovina oko vrata, aspiracija amnijske tekućine i drugi uzroci), perinatalna infekcija u 13,9%, kongenitalne malformacije u 11,1%. Vodeći uzroci ranih neonatalnih smrti u 2020.g. u Hrvatskoj bili su: prematuritet s posljedičnim respiracijskim distresom i/ili intraventrikularnim krvarenjem u 33,7%, kongenitalne malformacije u 28,3%, perinatalne infekcije u 18,5%; poremećaji povezani s komplikacijama u trudnoći u 10,9%, skupina drugih različitih uzroka (bolesti majke) u 7,6% i asfiksija u 1,1% [28].

1.5.2 Morbiditet

Prijevremeno rođena djeca imaju povećan rizik za kratkoročne i dugoročne zdravstvene probleme [26]. Kratkoročne posljedice odnose se na one u novorođenačkom razdoblju, a dugoročne na one koje nastaju nakon otpuštanja iz neonatalne jedinice intenzivnog liječenja. Komplikacije i njihova učestalost uvelike ovise o porodnoj težini i gestacijskoj dobi pa tako kod djece ekstremno niske (<28 tjedana) i vrlo niske (<32 tjedna) gestacijske dobi česti su bronhopulmonalna displazija, prematura retinopatija (ROP), NEC i oštećenja mozga kao npr. intraventrikularno krvarenje. Također, djeca crne rase i Hispanoamerikanci imaju veći rizik za navedena stanja u odnosu na bijelce [29]. Djeca rođena prije 28. tjedna imaju 6 puta veći rizik

za razvoj miopije i hipermetropije, pri čemu 25 % počne nositi naočale do 6. godine. Iako tek oko 3 % djece vrlo niske gestacijske dobi ima problema sa slušnim aparatom, imaju 25 puta veći rizik za iste u odnosu na djecu iz opće populacije. Hipoksično – ishemična encefalopatija (HIE) javlja se u 1,5/1000 živorođenih [26]. Inicijalno zbrinjavanje prijevremeno rođenog novorođenčeta u rađaoni od iznimne je važnosti jer adekvatna skrb može smanjiti rizik za kratkotrajne komplikacije. Osim navedenih, u kratkotrajne komplikacije ubrajamo i hipotermiju, RDS, apneju prematuriteta, plućno krvarenje, perzistentni duktus arteriosus, sustavnu hipotenziju, hipo/hiperglikemiju i infekcije – između ostalog i rana novorođenačka sepsa (*Staphylococcus* i *Candida albicans* kao česti patogeni). U dugoročne posljedice ubrajamo dalje navedene. Prijevremeno rođena djeca u odnosu na terminsku imaju povećan rizik za neurorazvojne poremećaje u vidu smanjenih kognitivnih vještina – imaju 1,3 – 2,8 puta veću šansu za potrebom školovanja po prilagođenom programu, motoričkog deficita (blago i teško zaostajanje u motoričkom razvoju te cerebralna paraliza), gubitka vida i sluha, problema u ponašanju te psiholoških problema. U oko 31 % prijevremeno rođene djece prisutna je epilepsija [26] [29]. Prematuritet povezan je i s kroničnim oboljenjima kao što su kronična bubrežna bolest i hipertenzija. Nadalje, djeca vrlo niske gestacijske dobi češće ne ostvaruju svoju punu visinu i nižeg su rasta u odnosu na terminsku djecu te mogu imati smanjeni plućni kapacitet za vježbanje i astmu [29] [30].

2. CILJEVI RADA

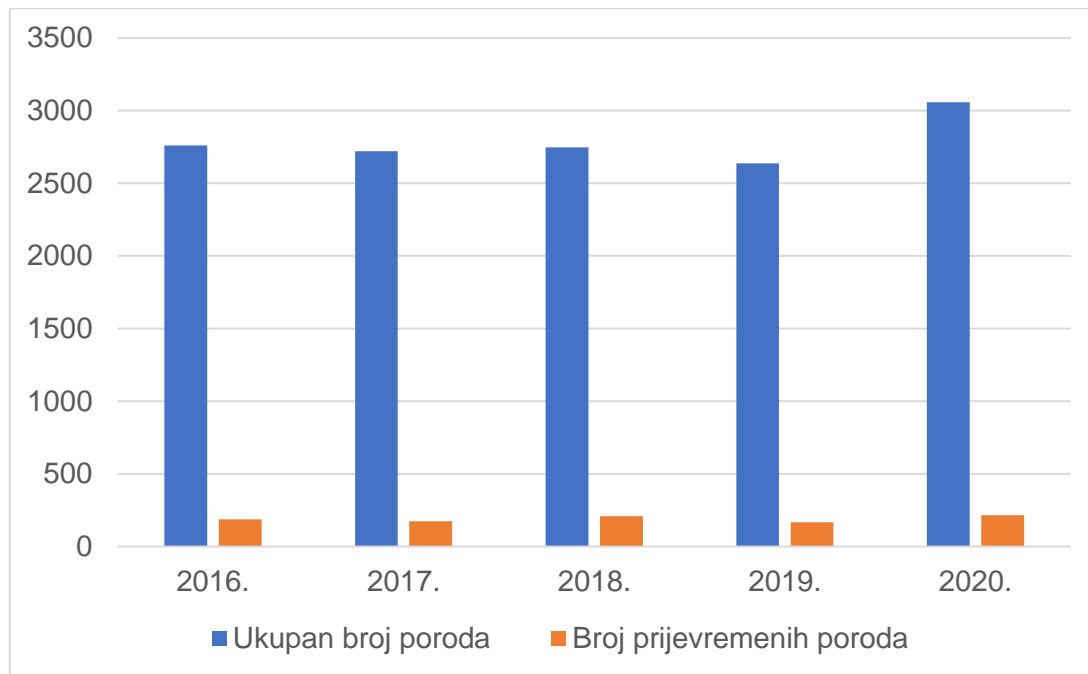
Cilj rada je ustanoviti bakterijske uzročnike povezane s prijevremenim porodom na Klinici za ginekologiju i porodništvo Kliničke bolnice „Sveti Duh“ u razdoblju od 2016. – 2020. g., kao i njihov utjecaj na ishod trudnoće.

3. ISPITANICE I METODE

Ovo retrospektivno istraživanje provedeno je na Klinici za ginekologiju i porodništvo KB „Sveti Duh“ u Zagrebu. Podatci su prikupljeni pregledom knjiga porođaja i bolničkog informatičkog sustava SPP. Istraživanje je obuhvatilo prijevremene porođaje u razdoblju od 1. siječnja 2016. g. do 31. prosinca 2020. g. Iz knjiga porođaja izdvojeno je 953 prijevremenih poroda te su prikupljeni podatci o majci (dob, paritet, podležeće bolesti), o samoj trudnoći (prirodno začeće ili medicinski potpomognuta oplodnja, jedноплодна ili višepлодна trudnoća, SIAI, PRVP, način dovršenja trudnoće) te o novorođenčetu (gestacijska dob, spol, masa, dužina, APGAR score). Za potrebe ovog rada izdvojeni su prijevremeni porodi gdje je bio prisutan PRVP i/ili SIAI, njih 355. Za 123 prijevremena poroda pronađeni su mikrobiološki nalazi uzorka posteljice, pupkovine, plodovih ovoja, plodne vode, brisa cerviksa, brisa vagine ili brisa kavuma maternice (ne nužno svih navedenih) te su oni uključeni u istraživanje. Za 232 prijevremena poroda nisu pronađeni pozitivni nalazi mikrobiologije (odnosno bili su sterilni ili su sadržavali fiziološku floru) te su oni isključeni iz istraživanja. Prikupljeni podatci uneseni su i obrađeni u programu Microsoft Excel 2019. Etičko povjerenstvo Kliničke bolnice „Sveti Duh“ odobrilo je provođenje ovog istraživanja te su podatci korišteni samo u svrhu ovoga rada, a u njemu će biti samo brojčano prikazani.

4. REZULTATI

U navedenom petogodišnjem razdoblju na Klinici za ginekologiju i porodništvo Kliničke bolnice „Sveti Duh“ bilo je 13 922 porođaja, od kojih je 953 (6,85 %) bilo prijevremenih.

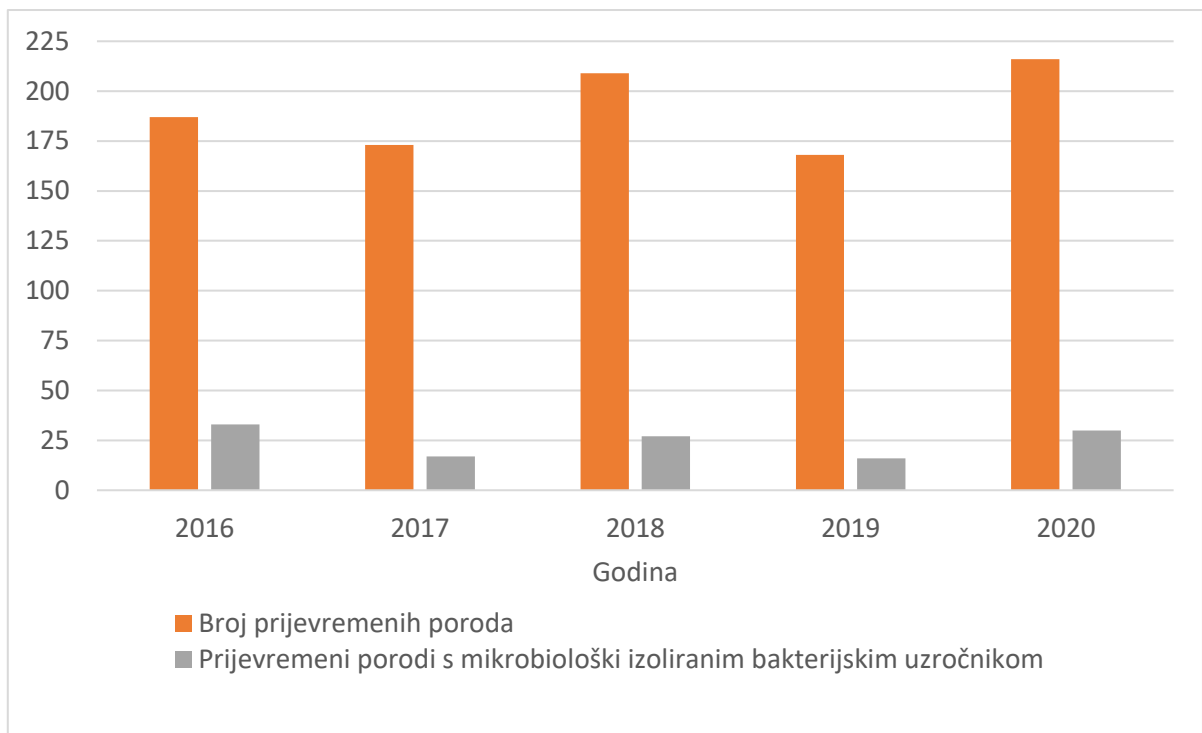


Slika 1. Broj prijevremenih poroda u odnosu na ukupan broj poroda u petogodišnjem razdoblju

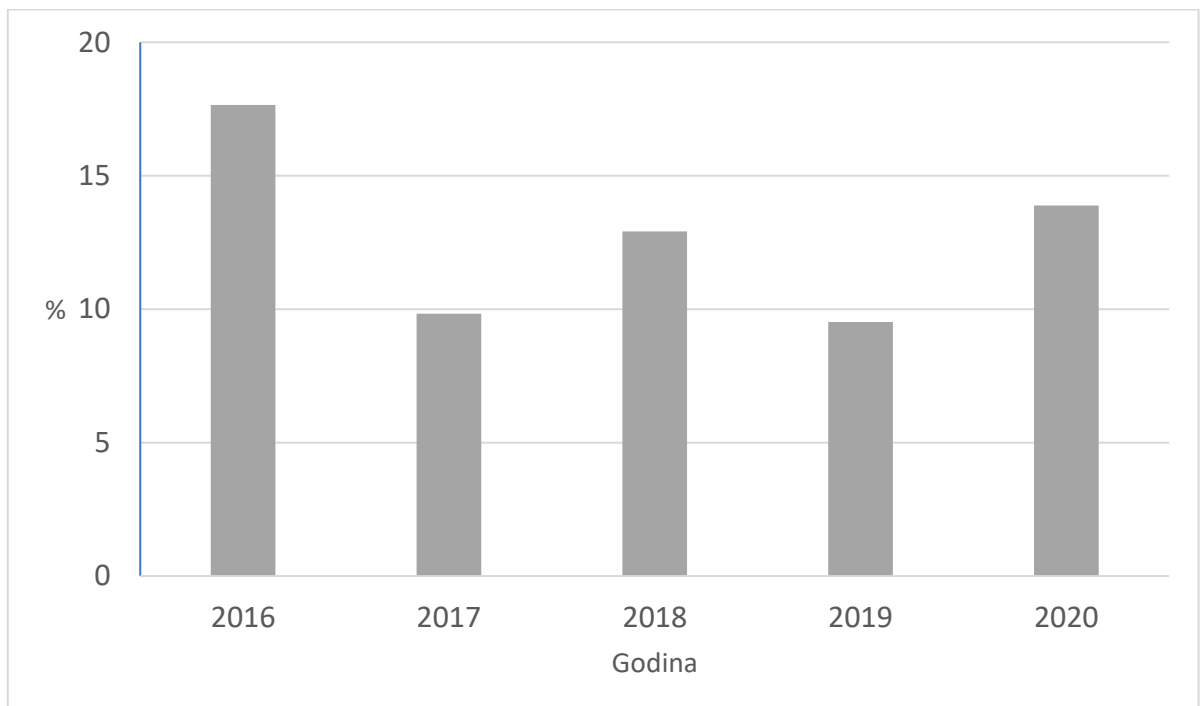
Od ukupnog broja prijevremenih poroda, u njih 123 (12,91 %) mikrobiološki je izoliran bakterijski uzročnik u produktima začeca, cerviksu ili kavumu maternice, što je udio od 34,65 % ispitanica koje su imale PRVP i/ili SIAI.

Tablica 2. Udio prijevremenih poroda i onih s izoliranim bakterijskim uzročnikom 2016.-2020.g.

Godina	Ukupan broj poroda	Prijevremeni porodi		Prijevremeni porodi s mikrobiološki izoliranim bakterijskim uzročnikom	
		BROJ	%	BROJ	%
2016.	2761	187	6,8	33	17,6
2017.	2721	173	6,4	17	9,8
2018.	2747	209	7,6	27	12,9
2019.	2636	168	6,3	16	9,5
2020.	3057	216	7,1	30	13,9



Slika 2. Broj prijevremenih poroda s mikrobiološki izoliranim bakterijskim uzročnikom u odnosu na ukupan broj prijevremenih poroda



Slika 3. Udio prijevremenih poroda s mikrobiološki izoliranim bakterijskim uzročnikom u ukupnom broju prijevremenih poroda

Tijekom pregleda mikrobioloških nalaza ispitanica, predmet interesa također je bilo podudaranje uzročnika u svim produktima začeca koji su analizirani kod iste ispitanice. U ovom prikazu izdvojena je 2018.g. i 25 ispitanica te mikrobiološki izolati iz uzoraka plodovih ovoja, plodne vode i pupkovine.

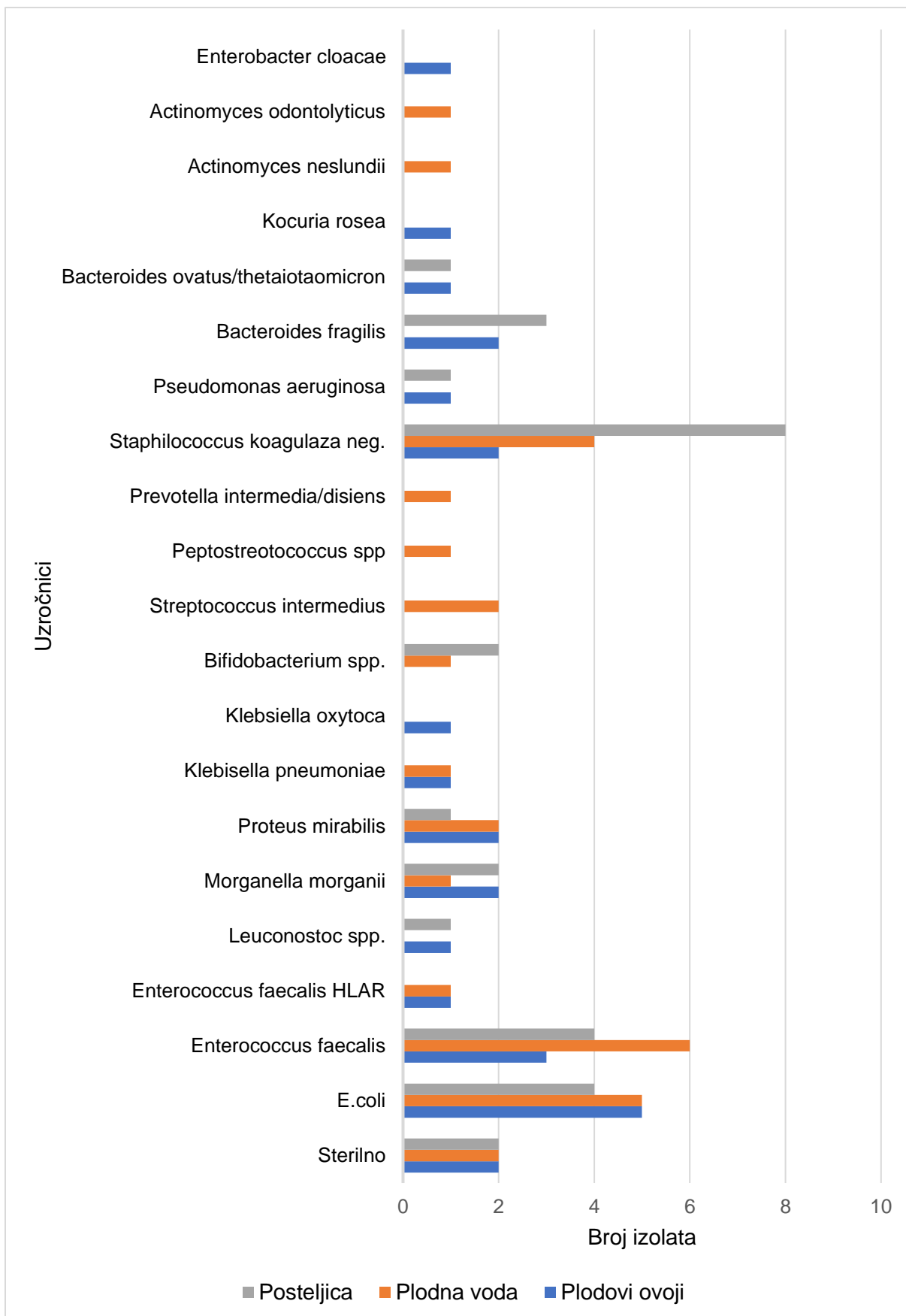
Tablica 3. Usporedba uzročnika izoliranih iz plodovih ovoja, plodne vode i posteljice u 2018.g.

Ispitanica	Plodovi ovoji	Plodna voda	Posteljica
1	<i>Sterilno</i>	<i>E.coli,</i> <i>Enterococcus</i> <i>faecalis</i>	<i>Sterilno</i>
2			<i>Staphylococcus</i> <i>koagulaza neg.</i>
3	<i>Leuconostoc spp.</i>		<i>Staphylococcus</i> <i>koagulaza neg.,</i> <i>Leuconostoc spp.</i>
4	<i>Sterilno</i>	<i>Sterilno</i>	<i>Sterilno</i>
5	<i>Enterococcus faecalis</i>		<i>Enterococcus faecalis,</i> <i>E.coli</i>
6	<i>Morganella morganii</i>	<i>Morganella</i> <i>morganii, Proteus</i> <i>mirabilis</i>	<i>Morganella morganii</i>
7	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus</i> <i>koagulaza neg.,</i> <i>Streptococcus</i> <i>intermedius</i>	<i>Klebsiella pneumoniae,</i> <i>Enterococcus faecalis</i>
8	<i>E. coli</i>	<i>Staphylococcus</i> <i>koagulaza neg.</i>	<i>E.coli</i>
9	<i>E.coli</i>	<i>Bifidobacterium</i> <i>spp.</i>	<i>Bifidobacterium spp.</i>
10	<i>Morganella morganii,</i> <i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>E.coli,</i> <i>Enterococcus</i> <i>faecalis, Klebsiella</i> <i>pneumoniae</i>	<i>Morganella morganii</i>
11	<i>E.coli, Enterococcus</i> <i>faecalis HLAR</i>	<i>E. coli,</i> <i>Enterococcus</i> <i>faecalis HLAR,</i>	<i>E.coli</i>

		<i>Prevotella intermedia/disiens, Peptostreotococcus spp, Streptococcus intermedius</i>	
12	<i>Enterococcus faecalis, Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
13		<i>Staphilococcus koagulaza neg.</i>	
14		<i>Enterococcus faecalis</i>	
15	<i>Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis</i>		<i>Klebsiella pneumoniae, Enterococcus faecalis, Proteus mirabilis</i>
16	<i>Bacteroides fragilis, Enterobacter cloacae</i>		<i>Bacteroides fragilis, Staphilococcus koagulaza neg.</i>
17	<i>Staphilococcus koagulaza neg.</i>		<i>Staphilococcus koagulaza neg., Bacteroides fragilis</i>
18	<i>Kocuria rosea</i>	<i>E.coli, Enterococcus faecalis</i>	<i>Klebseilla pneumoniae</i>
19	<i>E.coli</i>	<i>Actinomyces neslundii</i>	<i>Staphilococcus koagulaza neg., Bifidobacterium spp.</i>
20	<i>E.coli, Enterococcus faecalis, Bacteroides fragilis</i>	<i>Sterilno</i>	<i>E.coli, Enterococcus faecalis, Bacteroides fragilis</i>
21		<i>E.coli, Enterococcus faecalis</i>	
22	<i>Staphilococcus koagulaza neg.,</i>		<i>Staphilococcus koagulaza neg.,</i>

	<i>Bacteroides ovatus/thetaiotaomicron</i>		<i>Bacteroides ovatus/thetaiotaomicron</i>
23	<i>Klebsiella pneumoniae</i>		<i>Staphylococcus koagulaza neg.</i>
24	<i>Proteus mirabilis</i>		<i>Staphylococcus koagulaza neg.</i>
25		<i>Proteus mirabilis,</i> <i>Staphylococcus koagulaza neg.,</i> <i>Actinomyces odontolyticus</i>	

Slika 4. prikazuje učestalost pojedinih bakterijskih uzročnika izoliranih iz navedenih produkata začeca kod ispitanica kojima je dijagnosticiran PRVP i/ili SIAI.

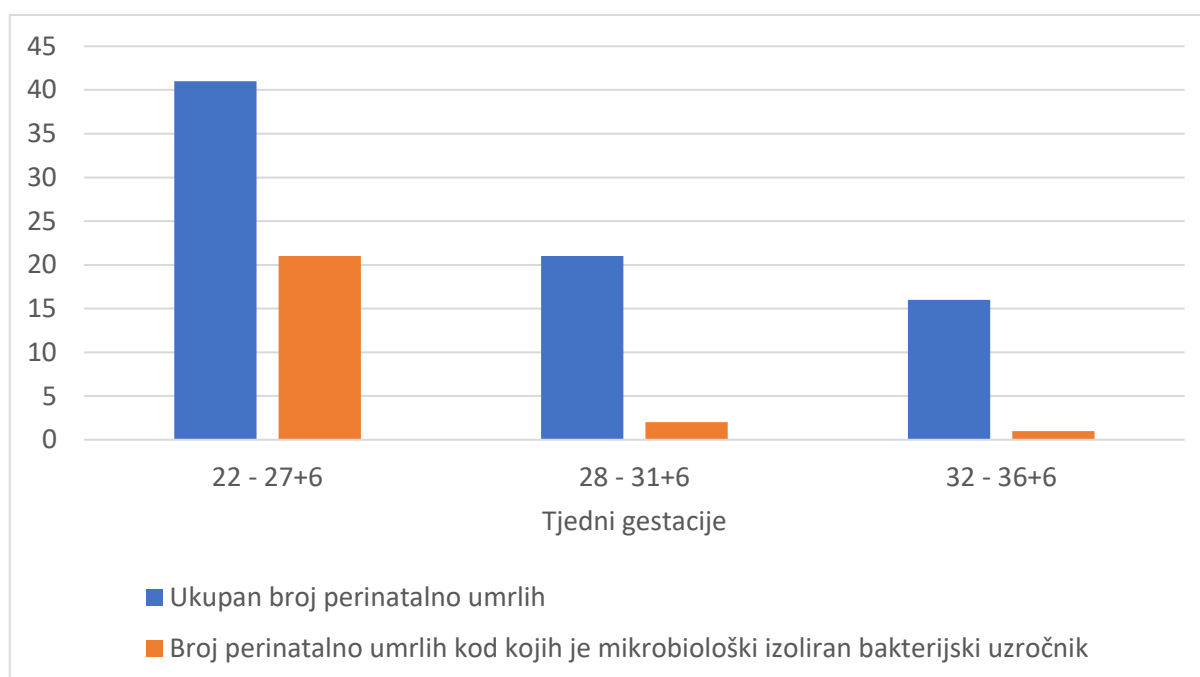


Slika 4. Broj pojedinih izoliranih uzročnika u produktima začeca

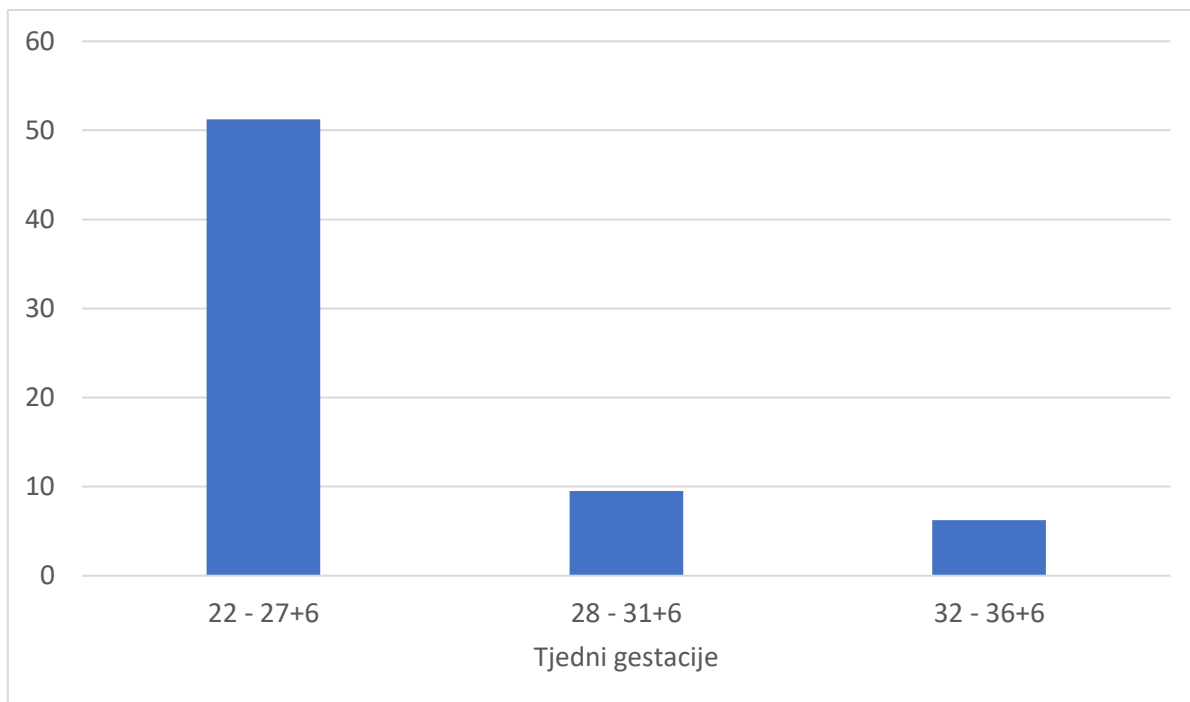
U petogodišnjem razdoblju perinatalno je umrlo 78 prijevremeno rođene djece – od čega je 52,56 % bilo ekstremno niske gestacije, 29,92 % vrlo niske gestacije te 20,51 % rano, tj. kasno prijevremeno rođenih. Također, u skupini djece ekstremno niske gestacije najveći je udio smrti povezanih s bakterijskom infekcijom – 51,22 %. U skupini vrlo niske gestacije taj udio iznosi 9,52 %, a kod rano, tj. kasno prijevremeno rođenih 6,25 %.

Tablica 4. Perinatalne smrti u petogodišnjem razdoblju i udio onih gdje je izoliran bakterijski uzročnik (raspodjela prema tjednima gestacije)

GOD.	22 – 27+6 TJEDANA			28 – 31+6 TJEDANA			32 – 36+6 TJEDANA		
	UKUPNO	INFEKCIJA	%	UKUPNO	INFEKCIJA	%	UKUPNO	INFEKCIJA	%
2016.	12	7	58,33	5	1	20	5	0	0
2017.	9	4	44,44	2	0	0	1	0	0
2018.	10	4	40	8	0	0	3	0	0
2019.	7	5	71,43	2	0	0	6	0	0
2020.	3	1	33,33	4	1	25	1	1	100
Σ	41	21	51,22	21	2	9,52	16	1	6,25



Slika 5. Broj perinatalno umrlih kod kojih je mikrobiološki izoliran bakterijski uzročnik u odnosu na ukupan broj perinatalno umrlih



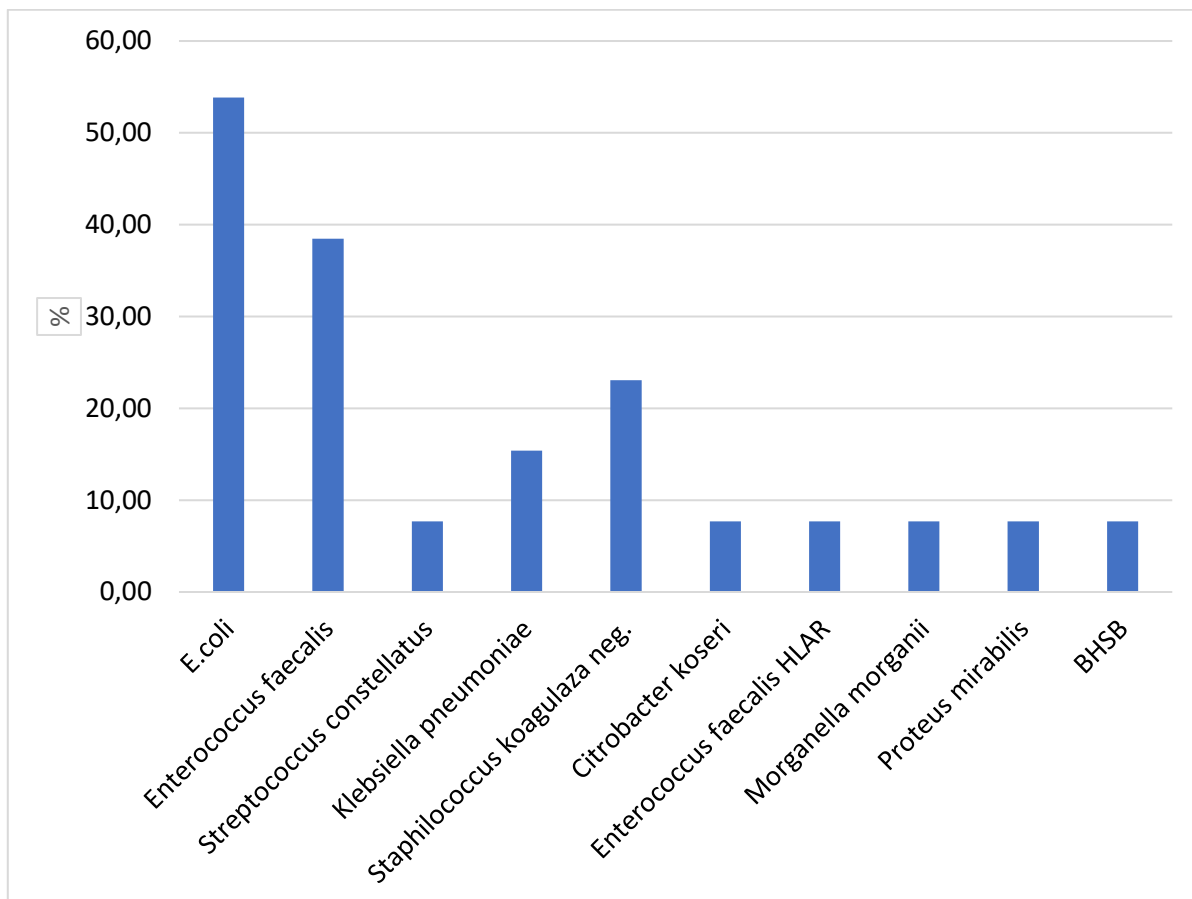
Slika 6. Udio perinatalno umrlih kod kojih je mikrobiološki izoliran bakterijski uzročnik u ukupnom broju perinatalno umrlih

U petogodišnjem razdoblju (uz napomenu da u 2020.g. nije bilo niti jednog slučaja rane neonatalne smrti) u ranom neonatalnom razdoblju (0-6 dana) umrlo je 16 djece. Za njih 13 pronađeni su mikrobiološki nalazi koji upućuju na bakterijsku infekciju. Prema podacima iz tablice i slika, uočljivo je da je najčešće izolirana bakterija *Escherichia coli* (53,85 %) te *Enterococcus faecalis* (46,15 %), zatim *Staphilococcus koagulaza neg.* (23,08 %) i *Klebsiella pneumoniae* (15,38 %).

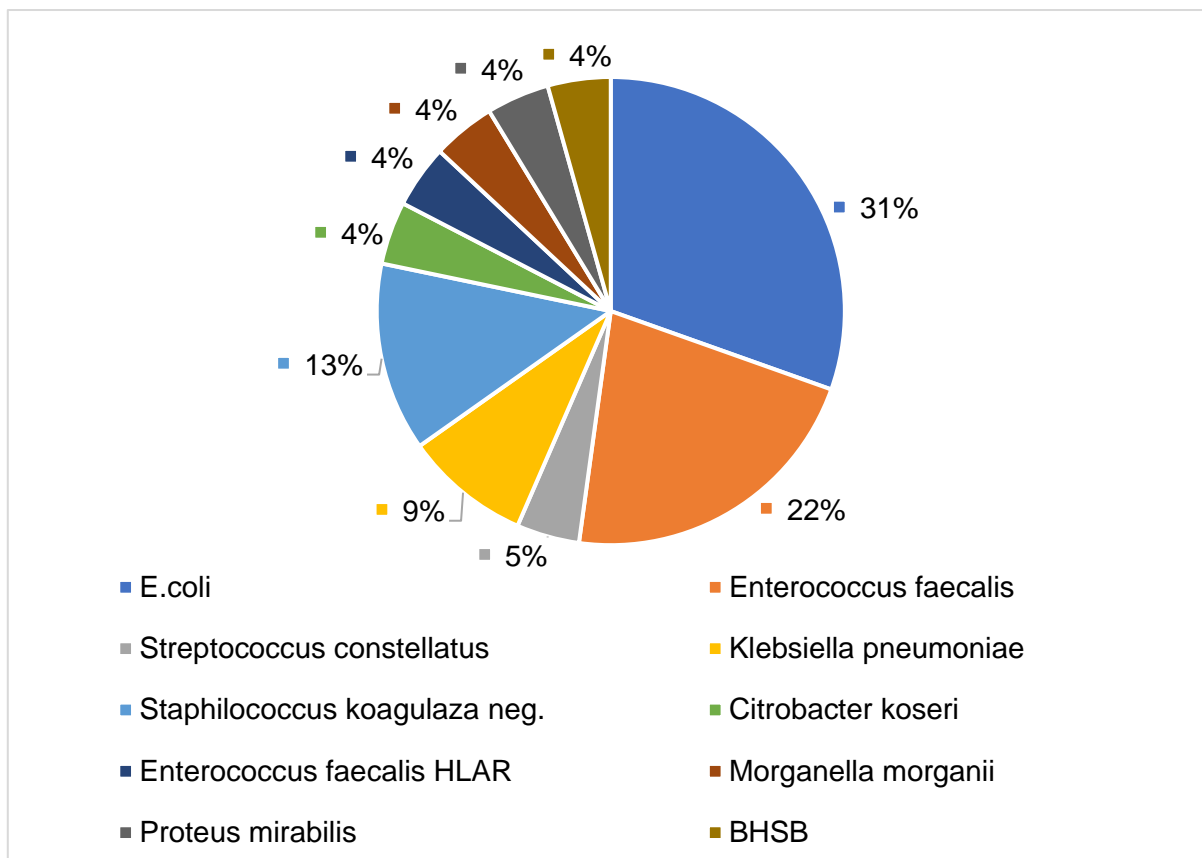
Tablica 5. Bakterijski uzročnici povezani s ranom neonatalnom smrću u razdoblju od 2016.-2020.g.

Slučaj	Izolirani uzročnici
1	<i>E.coli</i>
2	<i>E.coli</i>
3	<i>E.coli, Enterococcus faecalis, Streptococcus constellatus</i>
4	<i>E.coli</i>
5	<i>E.coli, Enterococcus faecalis, Klebsiella pneumoniae</i>
6	<i>E.coli, Enterococcus faecalis, Staphilococcus koagulaza neg., Citrobacter koseri</i>
7	<i>Staphilococcus koagulaza neg.</i>
8	<i>E.coli, Enterococcus faecalis HLAR</i>
9	<i>Morganella morganii, Proteus mirabilis</i>

10	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Staphilococcus koagulaza neg.</i>
11	BHSB
12	<i>Enterococcus faecalis</i>
13	<i>Klebsiella pneumoniae</i>



Slika 7. Udio pojedinih izoliranih uzročnika u slučajevima rane neonatalne smrti

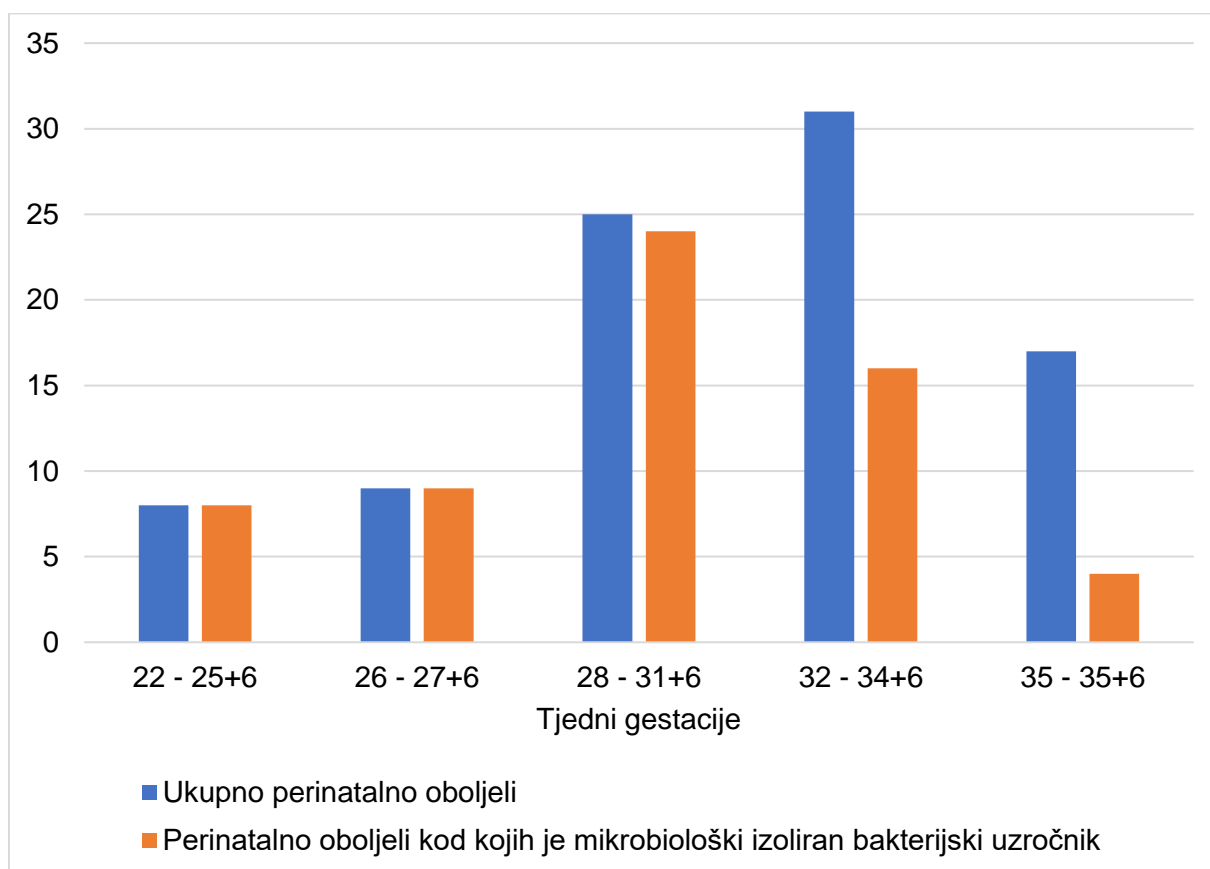


Slika 8. Učestalost pojedinih bakterijskih uzročnika u mikrobiološkim izolatima

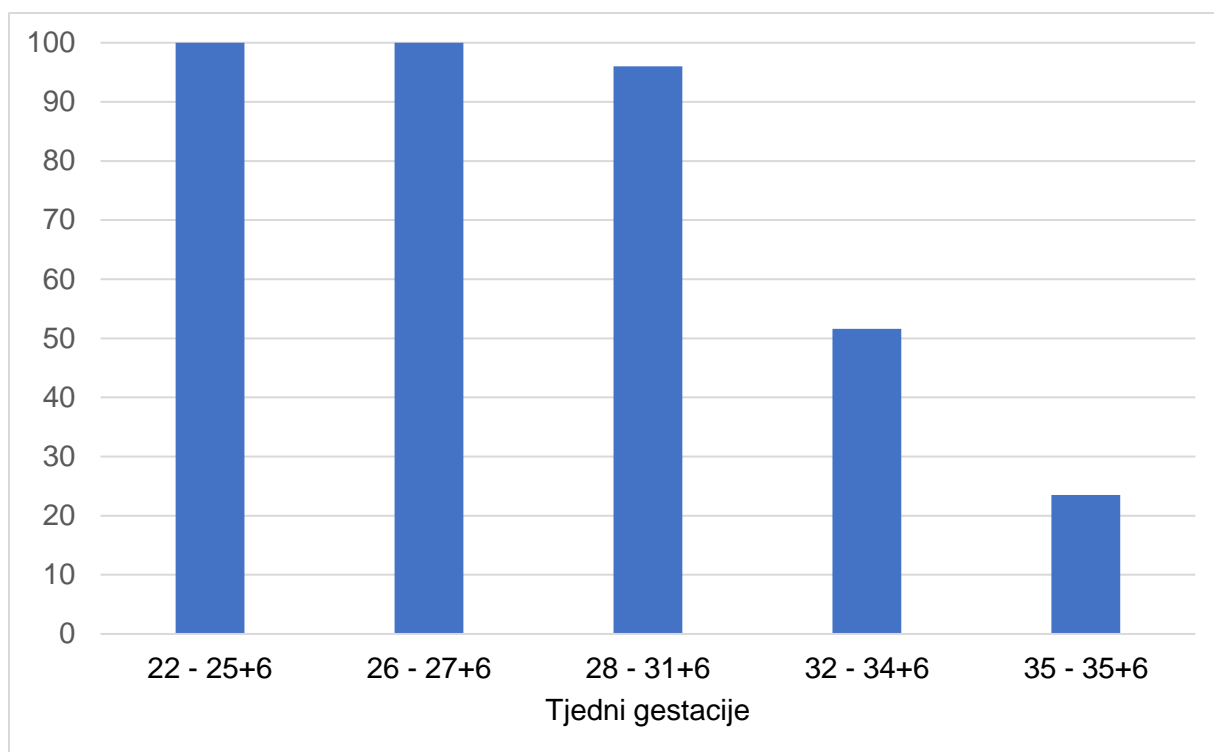
Za trudnice (njih 123) kojima je dijagnosticiran SIAI i/ili PRVP, mikrobiološki nalaz produkata začeca upućuje na bakterijsku infekciju, popraćena je i novorođenčad te je uvidom u njihovu medicinsku dokumentaciju s Odjela za neonatologiju KB „Sveti Duh“ analiziran pobol. Za 90 djece pronađena je medicinska dokumentacija. Novorođenčad je podijeljena u skupine prema gestacijskoj dobi, a potom se gledalo koliki je bio ukupni pobol u toj skupini te koji je udio tog pobola povezan s infekcijom (n=61). Najveći pobol povezan s infekcijama primijećen je u skupini 22 – 25+6 tjedana te skupini 26 – 27+6 gdje iznosi 100 % ukupnog pobola, a s povećanjem gestacijske dobi taj se udio smanjuje.

Tablica 6. Ukupni perinatalni morbiditet u petogodišnjem razdoblju i udio onih gdje je izoliran bakterijski uzročnik (raspodjela prema tjednima gestacije)

		2016	2017	2018	2019	2020	Ukupno
22 - 25+6 TJEDANA	Ukupno	1	1	2	0	4	8
	Infekcija	1	1	2	0	4	8
	%	100	100	100	-	100	100
26 - 27+6 TJEDANA	Ukupno	1	3	0	3	2	9
	Infekcija	1	3	0	3	2	9
	%	100	100	-	100	100	100
28 - 31+6 TJEDANA	Ukupno	6	6	0	2	11	25
	Infekcija	5	6	0	2	11	24
	%	83,33	100	-	100	100	96
32 - 34+6 TJEDANA	Ukupno	9	3	13	2	4	31
	Infekcija	2	3	8	0	3	16
	%	22,22	100	61,54	0	75	51,61
35 - 35+6 TJEDANA	Ukupno	15	0	1	1	0	17
	Infekcija	2	0	1	1	0	4
	%	13,33	-	100	100	-	23,53



Slika 9. Broj perinatalno oboljelih kod kojih je mikrobiološki izoliran bakterijski uzročnik u odnosu na ukupan broj perinatalno oboljelih

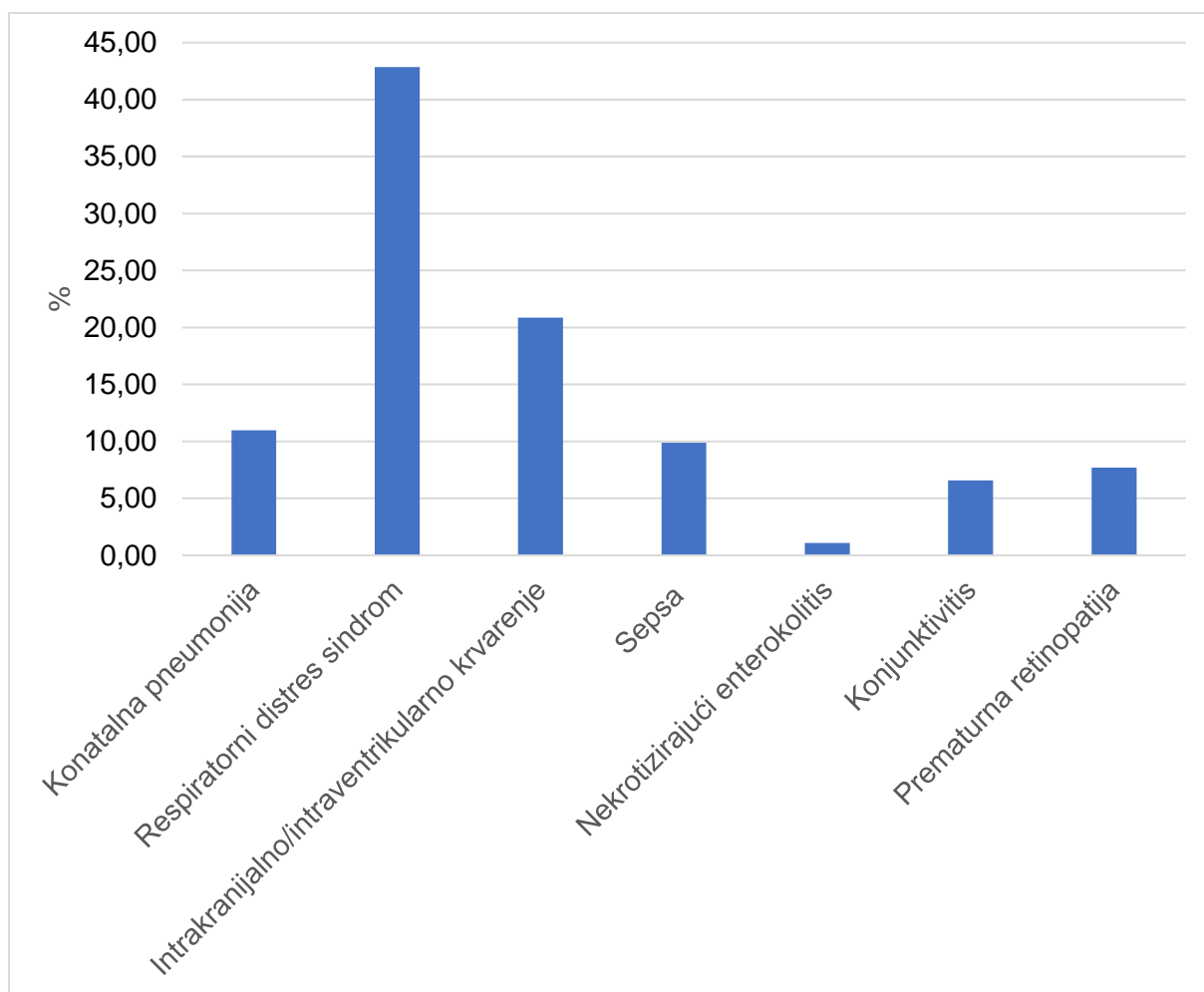


Slika 10. Udio perinatalno oboljelih kod kojih je mikrobiološki izoliran bakterijski uzročnik u ukupnom broju perinatalno oboljelih

Izdvojeno je 7 najznačajnijih dijagnoza koje se u literaturi povezuju s infekcijom u trudnoći. Analizom medicinske dokumentacije novorođenčadi utvrđena je učestalost pojave istih, uz napomenu da neki od njih imaju više od jedne dijagnoze.

Tablica 7. Ishodi prijevremenog poroda

Dijagnoza	Broj
Konatalna pneumonija	10
Respiratorni distress sindrom	39
Intrakranijalno/intraventrikularno krvarenje	19
Sepsa	9
Nekrotizirajući enterokolitis	1
Konjunktivitis	6
Prematurna retinopatija	7



Slika 11. Oboljenja povezana s prijevremenim porodom

5. RASPRAVA

U našem istraživanju promatrani su PP, a posebno oni kod kojih je dijagnosticiran SIAI i/ili PRVP te posljedični neonatalni ishodi za koje se smatra da su snažno povezani s infekcijom [31].

Udio PP na Klinici za ginekologiju i porodništvo KB „Sveti Duh“ u razdoblju od 2016. – 2020. g. iznosio je 6,85 %. Blencowe i suradnici u svojoj metaanalizi navode da je na globalnoj razini u 184 zemlje stopa PP 2010.g. iznosila 11,1 %, što daje brojku od 14,9 milijuna PP. Stope PP varirale su među različitim zemljama. Također, navode da od svih zemalja uključenih u istraživanje, samo Hrvatska, Ekvador i Estonija imaju trend smanjenja stope prijevremenih poroda u razdoblju od 1990. g. do 2010. g. [32]. Shi Wu Wen i sur. u svom pregledu navode da u industrijaliziranim zemljama udio PP iznosi 5 – 11 %, a da taj udio raste od 80-ih godina prošlog stoljeća, što znači da su naši rezultati prosječni [33].

Od ukupnog broja PP u navedenom petogodišnjem razdoblju, u 37,25 % dijagnosticiran je SIAI i/ili PRVP, a u 34,64 % tih slučajeva mikrobiološki dokazana je bakterijska infekcija. Tita i sur. navode da korioamnionitis (i klinički i histološki) potičući lokalni upalni odgovor, komplicira 40 – 70 % PP s PRVP, što naše rezultate smješta nešto niže od prosjeka, dok Bastek i sur. da 1/6 ima značajan doprinos razvoju neželjenih neonatalnih zdravstvenih posljedica [34] [35].

U našem istraživanju kod 123 ispitanice nađeni su mikrobiološki nalazi produkata začeca gdje je bio izoliran bakterijski uzročnik. Uloga bakterijske infekcije i kolonizacije fetalnih tkiva i s tim povezani majčin imunološki upalni odgovor sada se smatra kao potencijalni okidač za prijevremeni porod [36]. U našim uzorcima produkata začeca kod 25 ispitanica u 2018.g. detektirano je 84 izolata, među kojima je prevladavala *Escherichia coli* (16,67 %, n=14) i *Staphilococcus koagulaza neg.* (16,67 %, n=14), no također je značajan bio i broj izolata *Enterococcus faecalis* (15, 48 %, n=13). Uz njih izolirane su i bakterije iz roda *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Actinomyces*, *Enterobacter*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* te *Morganella morganii*. Uočljivo je da je isti uzročnik uglavnom prisutan u svim analiziranim produktima začeca kod iste ispitanice, no također se kod gotovo svake ispitanice pojavljuje još jedan ili više koji je izoliran samo iz pojedinog produkta začeca. Uzorak bakterija pronađenih u fetalnim tkivima skoro je u potpunosti odgovarao uzročnicima u placentalnom tkivu. Doyle R. M. i suradnici u svom istraživanju također navode da su bakterijski uzročnici slični u placentalnom tkivu i u fetalnim membranama, no uzročnici koje su detektirali razlikuju se od onih uočenih u ovom istraživanju. U fetalnim membranama pronašli su *Lactobacillus iners*, *Gardnerella vaginalis* i *Sneathia sanguinegens*, dok su u placentalnom tkivu detektirali su *Acinetobacter spp.* i *Enterobacteriaceae spp.* [36]. Prince A. L. i suradnici u istraživanju provedenom u Malaviju navode da se analizom produkata začeca u ispitanika s prijevremenim

porodom i teškim korioamnionitisom pronašao velik broj *Ureaplasma parvum*, *Fusobacterium nucleatum* i *Streptococcus agalactiae* [37].

U ovom istraživanju promatran je pobol novorođenčadi kod kojih su u produktima začeca bili izolirani bakterijski uzročnici. Uočeno je da je s infekcijom povezan značajan broj oboljenja, a taj je broj opadao s porastom gestacijske dobi - udio iznosio je 100 % u PP ekstremno niske gestacije, a 23,53 % u kasnom PP. Kod ukupno 61 promatrane novorođenčadi zapažena oboljenja bila su RDS (42,86 %), intraventrikularna hemoragija (IVH) (20,88 %), konatalna pneumonija (10,99 %), neonatalna sepsa (9,89 %), prematurna retinopatija (*engl.* ROP) (7,69 %), konjunktivitis (6,59%) te NEC (1,10 %). Liu Z. i suradnici u svom istraživanju promatrali su ishod pretermijske novorođenčadi s placentalom inflamacijom. Za razliku od rezultata našeg istraživanja, navode kako se placentalna inflamacija te maternalni upalni odgovor, sa ili bez fetalnog upalnog odgovora povezuje sa smanjenom incidencijom RDS-a. Također, navode kako maternalni upalni odgovor u kombinaciji s fetalnim povezan s većim rizikom za IVH u pretermijske novorođenčadi gestacijske dobi < 34 tjedna [38]. Kao što je već navedeno, bakterijski uzročnici izolirani iz produkata začeca u našem istraživanju gotovo su u potpunosti odgovarali fetalnim. DiGiulio D. B. i suradnici u svom su istraživanju promatrali uzročnike pronađene kultivacijom amnionske tekućine i PCR analizom iste. Pronašli su bakterije iz rodova *Bacteroides*, *Fusobacterica*, *Actinobacteria* i dr. te su pokazali da je negativna kultura amnionske tekućine, ali pozitivan PCR iste povezan s nižom porođajnom težinom i većom incidencijom respiratornog distres sindroma i nekrotizirajućeg enterokolitisa u usporedbi s onima koji su imali negativne kulture amnionske tekućine i negativan PCR test [39]. Nadalje, i Wang X. i sur. u svom istraživanju utvrdili su da je s ranom neonatalnom sepsom značajno povezana *Escherichia coli* kao i *Fusobacterium nucleatum* [40]. Bastek J. A. i suradnici pokušali su dokazati povezanost između prenatalne upale (klinički korioamnionitis, majčina tjelesna temperatura > 38 °C ili histološki korioamnionitis) i nepovoljnih učinaka na zdravlje novorođenčeta. Navode da se protektivan učinak gestacijske dobi smanjuje ukoliko je prisutna prenatalna upala – kod novorođenčadi gestacijske dobi 32 – 34 tjedna koja nisu bila izložena upali znatno je manja učestalost složenih neželjenih zdravstvenih ishoda (*engl. composite adverse neonatal outcome, COMP*) koje sumiraju kao sepsa, RDS, NEC, IVH i dugoročne posljedice kao što je cerebralna paraliza i neonatalna smrt [35]. U našem istraživanju, vidljivo je kako se udio oboljele novorođenčadi smanjuje s porastom gestacijske dobi.

U petogodišnjem razdoblju na KB „Sveti Duh“ perinatalno je umrlo 78 djece. Gledano za svaku godinu zasebno, u 2020. g. udio perinatalnih smrti povezanih s infekcijom iznosio je 37,50 %, u 2019. g. 33,33 %, u 2018. g. 19,05 %, u 2017. g. 33,33 % te u 2016. g. 36,36 %. Pregledom Hrvatskih zdravstveno – statističkih ljetopisa za navedene godine, dostupni podatci o perinatalnoj smrti na razini Republike Hrvatske navode sljedeće: u 2020. g. udio perinatalnih

smrti povezan s infekcijom iznosio je 15,74 %, u 2019. g. 20 %, a u 2018. g. 2,38 % [41] [42] [43]. U našem istraživanju pregledom izoliranih bakterijskih uzročnika povezanih s ranim perinatalnim mortalitetom u istraživanom petogodišnjem razdoblju, uočljivo je da također dominira *Escherichia coli* (31 %). Stoll B. J. i sur. u svom prospektivnom istraživanju opisuju kako je *Escherichia coli* uz streptokoke grupe B postala glavni patogen u ranoj neonatalnoj sepsi među prijevremeno rođenom djecom i da prijevremeno rođena djeca s tom infekcijom imaju najveći rizik za tešku bolest i smrt. Utvrdili su da prijevremeno rođena djeca s *E. coli* infekcijom imaju veći rizik za razvoj fulminantne bolesti i smrt u prva tri dana života (64 % od umrlih) [44]. Lehtonen i sur. u svom istraživanju o ranoj neonatalnoj smrti navode da su rane neonatalne infekcije jedan od vodećih uzroka rane neonatalne smrti, u zemljama s niskim i srednjim prihodima i da su uzrok 27% neonatalnih smrti u usporedbi s 3,4 % u zemljama koje ostvaruju visok prihod [45].

6. ZAKLJUČAK

U ovom retrospektivnom istraživanju provedenom na Klinici za ginekologiju i porodništvo Kliničke bolnice „Sveti Duh“ u razdoblju od 2016. g. do 2020. g. promatrani su prijevremeni porodi kod kojih je bio dijagnosticiran PRVP i/ili SIAI te su izolirani najčešći bakterijski uzročnici, a ti su bili *Escherichia coli*, *Staphylococcus koagulaza neg.* te *Enterococcus faecalis*. Rezultati ovog istraživanja ukazuju na određeno odstupanje u usporedbi s drugim provedenim istraživanjima. Jedan od uzroka tomu može biti razlika u prehrambenim, seksualnim i zdravstvenim navikama ispitanica. Također, promatran je utjecaj infekcije na ishod trudnoće, tj. perinatalna smrt i perinatalna oboljenja te se iz prikazanih rezultata može zaključiti da infekcija ima određen agravirajući učinak na oboje. Unatoč svemu, smatramo da je potrebno provesti dodatna istraživanja s većim brojem ispitanica, kao i uključiti kontrolnu skupinu kako bi se točnije utvrdila povezanost bakterijske infekcije, prijevremenog poroda i utjecaja na perinatalnu smrtnost i pobol.

7. ZAHVALE

Veliku zahvalu želim uputiti svom mentoru, doc. dr. sc. Vladimiru Blagaiću na pristupačnosti, spremnosti na pomoć i stručno savjetovanje.

Zahvaljujem svojoj obitelji i Nikoli na bezuvjetnoj podršci i vjeri u mene, kako tijekom pisanja ovog rada, tako i tijekom cijelog studija - bez njih bi to bilo nemoguće.

Zahvaljujem i svojim prijateljima na podršci i razumijevanju tijekom svih ovih godina, a posebno hvala mojim Anama s kojima sam prošla sve što su ove godine stavile pred nas – i teško i lijepo.

8. REFERENCE

[1] Đelmiš J, Orešković S. Fetalna medicina i opstetricija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.

[2] Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008 Jan 5;371(9606):75–84.

[3] Bakketeig LS, Bergsjø P. Perinatal epidemiology. *International Encyclopedia of Public Health*. 2008;:45–53.

[4] Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: One syndrome, many causes. *Science* (1979) . 2014 Aug 15;345(6198):760–5.

[5] Međunarodni dan svjesnosti o prijevremenom rođenju | Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. [pristupljeno 11.6.2022.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-javnozdravstvo/medunarodni-dan-svjesnosti-o-prijevremenom-rodenju/>

[6] Preterm birth: Definitions of prematurity, epidemiology, and risk factors for infant mortality -UpToDate [Internet]. [pristupljeno 9.6.2022.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/preterm-birth-definitions-of-prematurity-epidemiologyand-risk-factors-for-infant-mortality>

[7] Holzman C, Kelly R, Senagore P, Wang J, Tian Y, Rahbar MH, et al. Placental vascular pathology findings and pathways to preterm delivery. *Am J Epidemiol*. 2009 Jul;170(2):148–58.

[8] Preterm labor: Clinical findings, diagnostic evaluation, and initial treatment - UpToDate [Internet]. [pristupljeno 13.6.2022.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/preterm-labor-clinical-findings-diagnostic-evaluation-and-initial-treatment>

[9] Copper RL, Goldenberg RL, Das A, Elder N, Swain M, Norman G, et al. The preterm prediction study: maternal stress is associated with spontaneous preterm birth at less than thirty-five weeks' gestation. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175(5):1286–92.

- [10] Donders GG, van Calsteren K, Bellen G, Reybrouck R, van den Bosch T, Riphagen I, et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG* [Internet]. 2009 Sep [pristupljeno 10.6.2022.];116(10):1315–24. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19538417/>
- [11] Chee WJY, Chew SY, Than LTL. Vaginal microbiota and the potential of *Lactobacillus* derivatives in maintaining vaginal health. *Microb Cell Fact* [Internet]. 2020 Dec 1 [pristupljeno 11.6.2022.];19(1). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33160356/>
- [12] Schatz F, Guzeloglu-Kayisli O, Arlier S, Kayisli UA, Lockwood CJ. The role of decidual cells in uterine hemostasis, menstruation, inflammation, adverse pregnancy outcomes and abnormal uterine bleeding. *Hum Reprod Update*. 2016 Jun 21;22(4):497–515.
- [13] Lier MCI, Brosens IA, Mijatovic V, Habiba M, Benagiano G. Decidual Bleeding as a Cause of Spontaneous Hemoperitoneum in Pregnancy and Risk of Preterm Birth. *Gynecol Obstet Invest*. 2017 Jul 1;82(4):313–21.
- [14] Waldorf KMA, Singh N, Mohan AR, Young RC, Ngo L, Das A, et al. Uterine overdistention induces preterm labor mediated by inflammation: observations in pregnant women and nonhuman primates. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(6):830.e1-830.e19.
- [15] Hosny AEDMS, Fakhry MN, El-Khayat W, Kashef MT. Risk factors associated with preterm labor, with special emphasis on preterm premature rupture of membranes and severe preterm labor. *J Chin Med Assoc*. 2020;83(3):280–7.
- [16] Ananth C v., Vintzileos AM. Medically indicated preterm birth: recognizing the importance of the problem. *Clin Perinatol*. 2008 Mar;35(1):53–67.
- [17] Boyle AK, Rinaldi SF, Norman JE, Stock SJ. Preterm birth: Inflammation, fetal injury and treatment strategies. *J Reprod Immunol*. 2017 Feb 1;119:62–6.
- [18] Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013;10 Suppl 1(Suppl 1).

- [19] Winn HN. Group B streptococcus infection in pregnancy. *Clin Perinatol*. 2007 Sep;34(3):387–92.
- [20] Rac H, Gould AP, Eiland LS, Griffin B, McLaughlin M, Stover KR, et al. Common Bacterial and Viral Infections: Review of Management in the Pregnant Patient. *Ann Pharmacother*. 2019 Jun 1;53(6):639–51.
- [21] Donders GGG, Ruban K, Bellen G, Petricevic L. Mycoplasma/Ureaplasma infection in pregnancy: To screen or not to screen. *J Perinat Med*. 2017 Jul 26;45(5):505–15.
- [22] Capoccia R, Greub G, Baud D. Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis and adverse pregnancy outcomes. *Curr Opin Infect Dis*. 2013 Jun;26(3):231–40.
- [23] Peng CC, Chang JH, Lin HY, Cheng PJ, Su BH. Intrauterine inflammation, infection, or both (Triple I): A new concept for chorioamnionitis. *Pediatr Neonatol*. 2018 Jun 1;59(3):231–7.
- [24] Tita ATN, Andrews WW. Diagnosis and Management of Clinical Chorioamnionitis. *Clin Perinatol*. 2010;37(2):339.
- [25] Kim CJ, Romero R, Chaemsaithong P, Chaiyasit N, Yoon BH, Kim YM. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Oct 1;213(4 Suppl):S29–52.
- [26] Platt MJ. Outcomes in preterm infants. *Public Health*. 2014;128(5):399–403.
- [27] Preterm birth: Risk factors, interventions for risk reduction, and maternal prognosis - UpToDate [Internet]. [pristupljeno 16.6.2022.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/preterm-birth-risk-factors-interventions-for-riskreduction-and-maternal-prognosis>
- [28] Izvješće o porodima u zdravstvenim ustanovama u Hrvatskoj 2020. godine | Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. [pristupljeno 16.6.2022.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/periodicnepublikacije/izvjesce-o-porodima-u-zdravstvenim-ustanovama-u-hrvatskoj-2020-godine/>

[29] Short-term complications of the preterm infant - UpToDate [Internet]. [pristupljeno 17.6.2022].

Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/short-term-complications-of-the-preterminfant?source=related_link

[30] Long-term outcome of the preterm infant - UpToDate [Internet]. [pristupljeno 18.6.2022.].

Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/long-term-outcome-of-the-preterm-infant>

[31] Brown RG, Marchesi JR, Lee YS, Smith A, Lehne B, Kindinger LM, et al. Vaginal dysbiosis increases risk of preterm fetal membrane rupture, neonatal sepsis and is exacerbated by erythromycin. BMC Medicine [Internet]. 2018 Jan 24 [pristupljeno 20.6.2022.];16(1):1–15. Dostupno na:

<https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-017-0999-x>

[32] Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. Lancet. 2012;379(9832):2162–72.

[33] Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. Semin Fetal Neonatal Med. 2004;9(6):429–35.

[34] Tita ATN, Andrews WW. Diagnosis and Management of Clinical Chorioamnionitis. Clin Perinatol. 2010;37(2):339.

[35] Bastek JA, Weber AL, McShea MA, Ryan ME, Elovitz MA. Prenatal inflammation is associated with adverse neonatal outcomes. Am J Obstet Gynecol. 2014;210(5):450.e1-450.e10.

[36] Doyle RM, Harris K, Kamiza S, Harjunmaa U, Ashorn U, Nkhoma M, et al. Bacterial communities found in placental tissues are associated with severe chorioamnionitis and adverse birth outcomes. PLOS ONE [Internet]. 2017 Jul 1 [pristupljeno 20.6.2022.];12(7):e0180167. Dostupno na:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0180167>

[37] Prince AL, Ma J, Kannan PS, Alvarez M, Gisslen T, Harris RA, et al. The placental membrane microbiome is altered among subjects with spontaneous preterm birth with and without chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 May 1;214(5):627.e1-627.e16.

[38] Liu Z, Tang Z, Li J, Yang Y. Effects of placental inflammation on neonatal outcome in preterm infants. *Pediatr Neonatol*. 2014 Feb;55(1):35–40.

[39] DiGiulio DB, Romero R, Kusanovic JP, Gómez R, Kim CJ, Seok KS, et al. Prevalence and diversity of microbes in the amniotic fluid, the fetal inflammatory response, and pregnancy outcome in women with preterm pre-labor rupture of membranes. *Am J Reprod Immunol*. 2010 Jul;64(1):38–57.

[40] Wang X, Buhimschi CS, Temoin S, Bhandari V, Han YW, Buhimschi IA. Comparative microbial analysis of paired amniotic fluid and cord blood from pregnancies complicated by preterm birth and early-onset neonatal sepsis. *PLoS One* [Internet]. 2013 Feb 20 [pristupljeno 23.6.2022.];8(2). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23437088/>

[41] Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2020. – tablični podaci | Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. [pristupljeno 21.6.2022.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/hrvatskizdravstveno-statisticki-ljetopis/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2020-tablicni-podaci/>

[42] Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2019. – tablični podaci | Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. [pristupljeno 21.6.2022.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/periodicnepublikacije/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2019-tablicni-podaci/>

[43] Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2018. – tablični podaci | Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. [pristupljeno 21.6.2022.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/hrvatskizdravstveno-statisticki-ljetopis/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2018-tablicni-podaci/>

[44] Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, van Meurs KP, et al. Early Onset Neonatal Sepsis: The Burden of Group B Streptococcal and E. coli Disease Continues. *Pediatrics*. 2011 May; 127(5):817.

[45] Lehtonen L, Gimeno A, Parra-Llorca A, Vento M. Early neonatal death: A challenge worldwide. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017 Jun 1;22(3):153–60.

9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 11. listopada 1997. g. u Zagrebu. Osnovnu školu Antuna Gustava Matoša i II. gimnaziju završila sam u Zagrebu. Tijekom srednjoškolskog obrazovanja bavila sam se debatom, učenjem talijanskog jezika (certifikat *CILS B2*) te sam sa školskom dramskom skupinom sudjelovala na državnoj smotri LiDraNo. U akademskoj godini 2016./2017. upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Tijekom studiranja bila sam član udruge CroMSIC te Pjevačkog zbora studenata Medicinskog fakulteta „Lege artis“. Aktivno se služim engleskim i talijanskim jezikom u govoru i pismu.