

# Utjecaj upotrebe antibiotika kod prijevremenog prsnuća vodenjaka na neurološke posljedice djeteta

---

**Bulat, Stjepan**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*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:105:568311>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2023-10-02**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Stjepan Bulat**

**Utjecaj upotrebe antibiotika kod prijevremenog  
prsnuća vodenjaka na neurološke posljedice  
djeteta**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2020.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Josipa Juras, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

## **Abecedni popis korištenih kratica:**

ACOG – eng. American College of Obstetricians and Gynecologists

ADHD – Poremećaj pozornosti s hiperaktivnošću

AFI – eng. Amniotic fluid index

AFP – alfa-fetoprotein

$\beta$ -hCG – humani korionski gonadotropin

BHS-B – beta hemolitički streptokok grupe B

CRP – C-reaktivni protein

CTG – kardiotokografija

DVT – duboka venska tromboza

fFN – fetalni fibronektin

GM-CSF - Faktor stimulacije granulocitno–makrofagnih kolonija

IL - interleukin

ITM – indeks tjelesne mase

IVH – intraventrikularno krvarenje

JIL – jedinica intenzivnog liječenja

KKS – kompletna krvna slika

L-S omjer – omjer lecitina i sfingomijelina

MIK – minimalna inhibitorna koncentracija

MMP – matriks metaloproteinaze

mRNA – glasnička ribonukleinska kiselina

NEK – nekrotizirajući enterokolitis

PAMG-1 – placentalni alfa mikroglobulin

PE – plućna embolija

PPROM – eng. preterm premature rupture of membranes

PRVP – prerano prijevremeno prsnuće vodenjaka

PVL – periventrikularna leukomalacija

RCOG – Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

RDS – respiratorni distress sindrom

RR – relativni rizik

SŽS – središnji živčani sustav

TNF – čimbenik nekroze tumora

# SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

1. UVOD .....	1
2. PRVP.....	2
2.1. Opći i epidemiološki podaci.....	2
2.2. Patogeneza.....	2
2.3. Rizični čimbenici .....	4
2.4. Klinička slika i dijagnostika .....	6
2.5. Diferencijalna dijagnoza PRVP-a.....	9
2.6. Pristup liječenju trudnica s dijagnosticiranim PRVP-om.....	10
2.6.1. Pristup liječenju trudnicama s PRVP-om prije 24. tjedna trudnoće .....	10
2.6.2. Pristup liječenju trudnicama s PRVP-om između 24. i 37. tjedna trudnoće .....	11
2.7. Ishodi trudnoća s PRVP-om.....	20
3. UTJECAJ UPOTREBE ANTIBIOTIKA NA NEUROLOŠKE POSLJEDICE DJECE .....	21
3.1. Povezanost infekcije/upale i neuroloških oštećenja kod PRVP-a .....	21
3.2. Kratkoročni neurološki ishodi djece majki liječenih antibioticima pri PRVP-u.....	23
3.3. Dugoročni neurološki ishodi djece majki liječenih antibioticima pri PRVP-u .....	25
4. ZAKLJUČAK.....	27
5. ZAHVALE .....	29
6. LITERATURA .....	30
7. ŽIVOTOPIS.....	43

## SAŽETAK

Prerano prijevremeno prsnuće vodenjaka (PRVP) javlja se u 3% svih trudnoća i odgovorno je za trećinu prijevremenih porođaja, uzrokujući značajni perinatalni morbiditet i smrt fetusa. U značajnom broju slučajeva PRVP-a prisutna je infekcija, iako je to klinički ponekad teško odrediti. Malo se zna o patofiziologiji intrauterine infekcije/upale te utjecaju antibiotika na istu. Poznato je da je intrauterina infekcija/upala značajan čimbenik rizika za razvoj neuroloških oštećenja u djece. Preventivna primjena antibiotika mogla bi eradicirati infekciju i djelovati pozitivno na ishode djece trudnica s PRVP-om, dok bi s druge strane mogla samo produljiti vrijeme latencije te suprimirati infekciju do subkliničke razine bez eradiciranja infekcije, što ostavlja fetus u nepovoljnom intrauterinom „okolišu“. Ipak, europske i američke smjernice preporučuju rutinsku primjenu antibiotika pri PRVP-u. Istraživanja pokazuju kako primjena antibiotika produljuje vrijeme latencije i poboljšava određene kratkoročne neurološke ishode poput smanjenja učestalosti abnormalnog ultrazvučnog nalaza mozga novorođenčeta pri otpustu iz bolnice, ali ne utječe značajno na perinatalni mortalitet, ne dovodi do smanjenja učestalosti prijevremenih porođaja te nema utjecaja na dugoročne neurološke posljedice kod djece. Također, smjernice za upotrebu antibiotika kod PRVP-a su u velikoj mjeri bazirane na oskudnim, niskokvalitetnim i moguće zastarjelim dokazima. Optimalni antibiotski režim i duljina trajanja primjene antibiotika još uvijek nisu ustanovljeni te su potrebna daljnja istraživanja koja bi svakako uzela u obzir promjenu u bakterijskoj rezistenciji te učestalije korištenje cefalosporina u kliničkom liječenju PRVP-a.

Ključne riječi: Prerano prijevremeno prsnuće vodenjaka (PRVP), antibiotici, korioamnionitis, neurološki ishodi

# SUMMARY

## **The impact of antibiotic use in premature rupture of membranes on the neurological outcomes on children**

Preterm premature rupture of membranes (PPROM) occurs in 3% of all pregnancies and is responsible for approximately one-third of all preterm births, causing significant perinatal morbidity and fetal death. In significant number of PPRM cases there is infection present although these are sometimes difficult to determine clinically. Our knowledge of pathophysiology of intrauterine infection/inflammation and impact of antibiotic therapy on clinical course of it is elementary. It is known that intrauterine infection/inflammation is significant risk factor for developing neurological impairment in children. Prophylactic administration of antibiotics might eradicate infection in women with PPRM and improve neonatal outcomes, on the other hand it could only increase period of latency and suppress infection to subclinical level without eradicating underlying infection, leaving fetus in unfavorable intrauterine environment. Still, the European and the American guidelines recommend routine administration of antibiotic therapy in women presenting with PPRM. Studies have shown that administration of antibiotics increases period of latency and improves certain short-term neurological outcomes such as reducing the rate of abnormal cerebral ultrasound scan prior to discharge from hospital, but it does not reduce perinatal mortality, rate of preterm births and does not have effect on long-term neurological outcomes. Furthermore, guidelines for antibiotics administration on PPRM are largely based on deficient, low quality and possibly outdated evidence. Optimal regimen and duration of antibiotic therapy are not clear and new studies estimating changes in bacterial resistance and more common clinical use of cephalosporines in clinical management of PPRM are necessary.

Key words: Preterm premature rupture of membranes (PPROM), antibiotics, chorioamnionitis, neurological outcomes



# 1. UVOD

Prerano prijevremeno prsnuće vodenjaka prije termina (PRVP) javlja se u 3% svih trudnoća i odgovorno je za približno trećinu svih prijevremenih porođaja (1). PRVP uzrokuje značajni perinatalni morbiditet i smrt fetusa te je povezano s više od 50% dugoročnog morbiditeta uključujući cerebralnu paralizu, kroničnu plućnu bolest, gluhoću i sljepoću te se zbog svega toga smatra značajnim kliničkim problemom (2). Smatra se da je podležeci uzrok ovog stanja infekcija (3). Nadalje, ozbiljne infekcije poput korioamnionitisa, endometritisa i septičkog šoka su glavne komplikacije u trećine žena s PRVP-om, a izloženost fetusa intrauterinoj upali i korioamnionitisu povezano je s neurorazvojnim poteškoćama, respiratornim distres sindromom (RDS), intraventrikularnim krvarenjem (IVH), periventrikularnom leukomalacijom (PVL), nekrotizirajućim enterokolitisom (NEK), sepsom te liječenjem u jedinici intenzivnog liječenja (JIL). Iako sve više prijevremeno rođene djece preživljava, ona su pod povećanim rizikom za razvoj neuroloških komplikacija te je, dugoročno gledano, još veći izazov stavljen pred liječnike u liječenju takve djece (4). Zbog svega nabrojanog, upotreba antibiotika kod PRVP-a nalazi se u većini smjernica i predstavlja standard liječenja tog stanja. Ipak, brojni antibiotici i njihove kombinacije su uspoređivani s placeboom i međusobno te se u metaanalizi objavljenoj 2013. godine zaključilo da antibiotik izbora nije jasno definiran (5), a u metaanalizi objavljenoj 2020. godine pokazano je da je nekoliko antibiotika učinkovitije nego placebo u smanjenju stope korioamnionitisa nakon PRVP-a, ali da niti jedan od njih nije jasno i konzistentno superioran prema drugim antibioticima i većina ih nije superiorna placebo za druge ishode osim korioamnionitisa (6). PRVP je jedan od najsloženijih problema u perinatalnoj medicini te je pristup liječenju izrazito složen zbog više izazova, neki od njih su sljedeći: postavljanje točne dijagnoze u problematičnim slučajevima, ekspektativni pristup nasuprot aktivnog liječenja, upotreba tokolitika, duljina trajanja primjene antibiotske profilakse, vrijeme primjene antenatalnih kortikosteroida, metoda za utvrđivanje infekcije fetusa/majke te vrijeme dovršetka trudnoće. U ovom ću radu opisati te izazove s posebnim osvrtom na antibiotsku terapiju i neurološke posljedice kod djece u skladu s najnovijim saznanjima suvremene medicine o tom kliničkom problemu.

## **2. PRVP**

### **2.1. Opći i epidemiološki podaci**

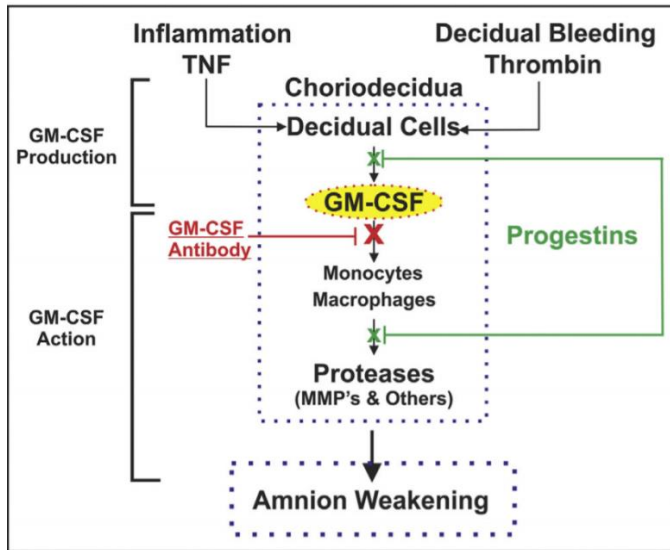
PRVP se definira kao puknuće plodovih ovojnica koje nije praćeno kontrakcijama maternice, a događa se prije 37+0 tjedana gestacije. Odmah na početku bitno je napraviti distinkciju između prijevremenog prsnuća vodenjaka (RVP) i PRVP-a jer to zna biti izvorom zabune. RVP također označava puknuće plodovih ovoja koje nije praćeno kontrakcijama maternice, ali se događa unutar termina, odnosno s  $\geq 37$  tjedana gestacije.

Prerano prijevremeno prsnuće vodenjaka prije termina (PRVP) javlja se u 3% svih trudnoća i odgovorno je za približno trećinu svih prijevremenih porođaja (1). Kada govorimo o tjednima gestacije, zahvaća 0.5% trudnoća prije 27. tjedna gestacije, 1% trudnoća od 27. - 34. tjedna i 1% trudnoća od 34. - 37. tjedna. U nekim zemljama učestalost PRVP-a je veća, pa je tako učestalost PRVP-a 5.3% u Egiptu (7), 19.2% u Kini (8), 7.5% u Ugandi (9) i 13.7% u Etiopiji (10).

### **2.2. Patogeneza**

Patogeneza spontane rupture kod PRVP-a nije do kraja razjašnjena. Plodove ovojnice grade tanki amniji i višeslojni korion između kojih je tanki sloj gustog vezivnog tkiva. Ovojnice nemaju krvnih žila te se prehranjuju difuzijom iz decidue. Slabljenjem te prehrane napredovanjem trudnoće, zbog sve slabijih veza ovojnica i decidue, dolazi i do slabljenja čvrstoće i integriteta ovojnica te je to u normalnim trudnoćama jedan od mehanizama prsnuća ovojnica u terminu. Takve ovojnice su histološki najčešće normalne, dok su one kod kojih se dogodilo PRVP degenerativno promijenjene. Vjeruje se da bi neki od mehanizama spontane rupture ovojnica mogli biti i učestale kontrakcije maternice i višestruko povećan intrauterini tlak. Nadalje, u nekih žena postoji manjkavost kolagenskih struktura pa su zbog manjkavog kolagena pod većim rizikom za prsnuće vodenjaka. Izvanstanični proteini, uključujući kolagen, fibronektin i laminin daju čvrstoću i integritet plodovim ovojnicama. Metaloproteinaze matriksa (MMP) smanjuju čvrstoću plodovih ovoja povećavajući razgradnju kolagena (11). Tkivni inhibitori MMP-a vežu se za MMP i

inhibiraju proteolizu posredovanu tim proteazama i na taj način pridonose očuvanju integriteta plodovih ovojnica (12). Nadalje, i odnos među ostalim čimbenicima koji razgrađuju kolagen (kolagenaza, leukocitna esteraza) i onih koji ga sprječavaju ( $\alpha$ 1-antitripsin), također utječe na stabilnost ovojnica. Mnogo patogenetskih procesa (npr. subklinička ili manifestna infekcija, upala, mehanički stres, krvarenje) može voditi u, na kraju svima zajednički, proces u smislu kaskade biokemijskih promjena koji rezultira slabljenjem i spontanom rupturom plodovih ovojnica. Također, neke bakterije mogu uzrokovati i stvaranje čimbenika koji potiču motoričku aktivnost maternice (endotelin, endotoksini bakterija), a koji također doprinose prsnuću plodovih ovojnica. Prsnuće plodovih ovojnica događa se u onom trenutku kada sile rastezanja nadjačaju tkivo oslabljeno određenim biokemijskim procesima. Plodove ovojnice u terminu imaju paracervikalnu slabiju zonu karakteriziranu remodeliranjem kolagena i apoptozom stanica gdje zapravo počinje ruptura. Za razliku od njih, plodove ovojnice prije termina također imaju slabu zonu, ali su u cjelini čvršće. Upala, infekcija, decidualno krvarenje i abrupcija posteljice su snažno povezani s PRVP-om. Proteolitički enzimi i aktivacija citokina koji su povezani s upalom imaju važnu ulogu u PRVP-u te se smatra da je korioamnionitis prisutan u 26-50% PRVP-a (13). Stope bakterijske kolonizacije placentalnog parenhima u drugom trimestru iznose do 79% u porođajima s navršena 23 tjedna gestacije te se smanjuje na 43% s navršenih 27 tjedana gestacije (14). Donedavno se mislilo da je upala uvijek majčinog podrijetla kod prijevremenih porođaja, ali novije studije pokazuju da značajnu ulogu ima i upala fetalnog podrijetla (15). Tumor nekrotizirajući faktor (TNF) koji modulira upalu i trombin koji modulira krvarenje su dva glavna precipitatora PRVP-a. Stanja koja povećavaju proizvodnju tih čimbenika su svakako upalna i infektivna stanja. Oni djeluju na decidualne stanice te ih potiču na proizvodnju granulocitno-makrofagnih faktora stimulacije kolonija (GM-CSF). GM-CSF potiču dolazak mononuklearnih stanica te stimuliraju njihovu preobrazbu u makrofage. Nadalje, oni također aktiviraju makrofage, što rezultira povećanom proizvodnjom proteaza u tkivu, a što slabi čvrstoću i integritet plodovih ovojnica (16). Ovaj mehanizam prikazan je na slici 1. U zadnje vrijeme se kao snažan patofiziološki čimbenik za razvoj PRVP-a spominje i oksidativni stres. Još se naziva i mehanizmom senescencije u kojem povećani oksidativni stres pridonosi patološkom starenju plodovih ovojnica prije termina, a on zapravo dovodi do sterilne inflamacije koja vodi u daljnje oštećenje i rupturu plodovih ovojnica (17). Na kraju, bitno je spomenuti i PRVP uzrokovan ijatrogenim postupcima poput amniocenteze i fetoskopske operacije.



Slika 1: Mehanizam slabljenja plodovih ovojnica.

Preuzeto iz rada Kumar D i sur. (16).

### 2.3. Rizični čimbenici

Iako mnogi čimbenici mogu povećati rizik za PRVP (tablica 1), uzrok PRVP-a još uvijek nije do kraja razjašnjen. Među socioekonomskim i demografskim rizičnim čimbenicima istaknuti su nizak socioekonomski status, niska razina edukacije, otežani uvjeti rada i afrička narodnost (18). Također, spominju se još neki rizični čimbenici kao što su starost majke te povećan ili smanjen indeks tjelesne mase (ITM) majke, a kao predominantni rizični čimbenici za nastanak PRVP-a navode se PRVP u povijesti bolesti, infekcija genitalnog trakta, antepartalno krvarenje i pušenje (18). Nadalje, rizični čimbenici poput nulpariteta, kronične kortikosteroidne terapije, zloupotrebe droga (kokain), anemije, blizanačke trudnoće, intervala između trudnoća (<6 i >60), abnormalnosti vrata maternice, polihidramniona, oligohidramniona, akutne traume te nekoliko genetskih polimorfizama u genima koji su povezani s upalom, infekcijom i degradacijom kolagena opisani su kod nastanka PRVP-a (18).

Čimbenici rizika za nastanak PRVP-a	
<b>Predominantni čimbenici rizika</b>	PRVP u povijesti bolesti, infekcije genitalnog trakta, antepartalno krvarenje, pušenje
<b>Ostali čimbenici rizika</b>	Nizak socioekonomski status, niska razina edukacije, otežani uvjeti rada, afrička narodnost, starost majke, povećan ili smanjen ITM, nulparitet, interval između trudnoća (<6 i >60), abnormalnosti vrata maternice, polihidramnion, kronična kortikosteroidna terapija, anemija, zloupotreba droga (kokain), oligohidramnion, akutna trauma, blizanačka trudnoća, genetski polimorfizmi u genima koji su povezani s upalom, infekcijom i degradacijom kolagena, abnormalnosti uterusa, abrupcija posteljice, insuficijencija cerviksa, višestruki bimanualni pregledi, poremećaji sinteze kolagena (npr. Ehlers-Danlosov sindrom)

Tablica 1: Prikaz čimbenika rizika za nastanak PRVP-a

U daljnjem tekstu slijedi opis predominantnih rizičnih čimbenika. PRVP u povijesti bolesti je velik čimbenik rizika za ponovno javljanje takve patologije. U velikoj prospektivnoj studiji koja je obuhvatila 1711 žena pokazano je da žene koje su doživjele PRVP imaju trostruko veći rizik za ponovni PRVP u sljedećim trudnoćama (19). Infekcija genitalnog trakta je najčešći rizični čimbenik koji se može ustanoviti kod žena s PRVP-om. Različiti dokazi govore o tome, pa je tako značajno veća mogućnost da žene s PRVP-om imaju patogene mikroorganizme u amnionskoj tekućini od žena s očuvanim plodovim ovojnicama, nadalje, žene s PRVP-om imaju značajno veće stope histološki ustanovljenog korioamnionitisa od žena koje rode prijevremeno, ali bez prsnuća ovojnice te naposljetku, učestalost PRVP-a je značajno veća u žena koje imaju određene infekcije donjeg genitalnog trakta (osobito bakterijska vaginoza) nego u žena koje su bez infekcije (12). Ta

povezanost nije čudna jer mikroorganizmi koji naseljavaju donji genitalni trakt mogu proizvoditi fosfolipaze, što može potaknuti proizvodnju prostaglandina i time dovesti do kontrakcija maternice. Za razliku od krvarenja u prvom tromjesječju koje malo, ali statistički značajno povećava rizik za PRVP (20), antepartalno krvarenje povećava rizik za PRVP 3-7 puta (21). Krvarenje može biti povezano s PRVP-om tako što povećava tkivnu koncentraciju trombina, a koji preko određenih biokemijskih putova, opisanih u prethodnom tekstu, može biti odgovoran za smanjenje čvrstoće i integriteta plodovih ovojnica. Pušenje povećava rizik za PRVP 2-4 puta u usporedbi s nepušačima, no povezanost između pušenja i nastanka PRVP-a još uvijek nije jasna. Niti jedan od ovih rizičnih čimbenika nije prognostički pouzdan pa se intenzivno traga za biokemijskim pokazateljima rizika za razvoj PRVP-a. Neki od njih su pokazatelji kolonizacije bakterijama te pokazatelji proteolitičke degradacije tkiva koji se mogu dokazati u krvi majke i vaginalnom iscjetku prije prsnuća ovojnica (metaboliti kolagena, alfa-1 antitripsin, fetalni fibronektin), a možemo se i koristiti procjenom duljine i konzistencije materničnog vrata, odnosno fluorescentnom spektrofotometrijom materničnog vrata.

## **2.4. Klinička slika i dijagnostika**

Dijagnoza PRVP-a uglavnom se postavlja klinički. Na ovu dijagnozu ćemo posumnjati kada pacijentica u anamnezi navodi vodenasti vaginalni iscjedak. Neke pacijentice navode slabo kontinuirano ili intermitentno curenje malih količina iscjetka, dok druge opisuju osjećaj abnormalne vlažnosti vagine i perinealnog područja. Pri fizikalnom pregledu radimo pregled u spekulima te potvrđujemo pacijentičine navode o vodenastom vaginalnom iscjetku. Bimanualni pregled bi se trebao izbjegavati zbog toga što povećava rizik za intrauterinu infekciju te bi mogao dovesti do skraćanja vremena latencije (22). Minimalno invazivni zlatni standard za postavljanje dijagnoze prsnuća ovojnica je tradicionalno sposobnost kliničara da uoči tri klinička znaka pri pregledu u spekulima. Prvi je uočavanje nakupljanja čiste tekućine u posteriornom fornixu vagine ili otjecanje tekućine iz cervikalnog ušća. Drugi je alkalni pH cervikovaginalnog iscjetka koji se uobičajeno određuje lakmus papirom u smislu nitrazinskog testa koji mijenja boju iz žute u plavu pri izlaganju alkalnoj tekućini. Treći znak je sušenje iscjetka i promatranje fenomena paprati pod mikroskopom, tzv. „ferning“. Smanjenje ili nestanak amnijske tekućine koji se ustanove Leopold-Pavlikovim hvatovima ili ultrazvukom samo po sebi ne može potvrditi dijagnozu prsnuća

ovojnica, ali može potaknuti kliničara na razmišljanje o istoj. S druge strane, ultrazvuk će potvrditi dijagnozu ako uz pozitivnu anamnezu, te uočavanja otjecanja plodove vode niz stražnji forniks rodnice na njemu vidimo smanjenje količine plodove vode odnosno oligohidramnij (23). Ako direktno ne vidimo otjecanje tekućine iz cervikalnog ušća, svi ovi klinički znakovi su ograničeni u smislu dijagnostičke točnosti, cijene i tehničke izvedivosti. Nadalje, ovi testovi progresivno gube na točnosti nakon što prođe 1 sat od prsnuća plodovih ovojnica. Kada se kliničar oslanja samo na te rezultate pojavljuje se mnogo lažno pozitivnih i lažno negativnih dijagnoza PRVP-a. Kao primjer ću navesti nitrazinski test koji potvrđuje alkalni pH cervikovaginalnog iscjetka. Alkalni pH cervikovaginalnog iscjetka govori u prilog prsnuća ovojnica jer je normalan pH vaginalnog iscjetka 4.5-6, dok amnionska tekućina ima pH od 7.1-7.3. Ovaj test je povezan s visokim postotkom lažno pozitivnih rezultata jer je pH rodnice podložan promjenama pa tako cervicitis, vaginitis (bakterijska vaginoza), kontaminacija s krvlju, urinom, ejakulatom ili antiseptičnim sredstvima može dovesti do promjene pH (24). „Fering“ odnosno sušenje i promatranje iscjetka pod mikroskopom može dati lažno pozitivne rezultate zbog otisaka prstiju na predmetnom stakalcu ili kontaminacije s ejakulatom, krvlju i cervikalnom sluzi. Također, može dati i lažno negativne rezultate zbog tehničke pogreške pri uzimanju uzorka (korištenje suhog vatenog štapića pri uzimanju brisa). Zbog ograničenosti testova zlatnog standarda pri postavljanju dijagnoze PRVP-a, razvijani su testovi koji bi mogli s većom specifičnošću i osjetljivošću dijagnosticirati PRVP. Ti testovi se prvenstveno temelje na utvrđivanju biokemijskog biljega u cervikovaginalnom iscjetku koji su prisutni u pacijentica s prsnutim ovojnicama, dok u onih s intaktnim ovojnicama nisu. Neki od tih biljega su alfa-fetoprotein (AFP), fetalni fibronektin (fFN), vezujući protein inzulinu sličnom čimbeniku rasta (IGFBP-1), prolaktin, humani beta korionski gonadotropin ( $\beta$ -hCG), kreatinin, urea, laktati, placentalni alfa-mikroglobulin (PAMG-1). Ipak, rezultati ovih testova su varijabilni te pokazuju i različitu specifičnost i različitu osjetljivost. Također, postoje još neki testovi na koje se možemo osloniti pri postavljanju dijagnoze PRVP-a, a to su test kompresom, injiciranje indigokarmina ili fluoresceina intraamnijski te praćenjem boje cervikalnog iscjetka i citološki pregledom iscjetka po Kittrichu. Test koji ima visoku specifičnost i osjetljivost te se pokazao iznimno korisnim je AmniSure test pri kojem se određuje  $\alpha$ 1-mikroglobulin u vaginalnom iscjetku (25). Također pri sumnji na mogućnost ili potvrđenoj dijagnozi PRVP-a važno je ustvrditi gestacijsku dob trudnoće, zrelost djeteta (L/S omjerom i dokazom fosfatidilglicerola u plodovoj vodi kao pokazatelja plućne zrelosti, oksigenaciju djeteta (CTG kontinuirano tijekom 12-24h, te

određivanje biofizikalnog profila te doplerske pretrage), stanje majke (klinički i laboratorijski pokazatelji infekcije). U tablici 2 prikazani su prednosti i nedostaci testova za dijagnosticiranje PRVP-a.

Testovi za dijagnosticiranje PRVP-a		
Naziv testa	Prednosti	Nedostaci
<u>Amnisure test</u>	Neinvazivan, sve je više u upotrebi, 98% osjetljivost i 88-100% specifičnost	Nedostupan u manjim klinikama ili ruralnim područjima.
<u>Fetalni fibronektin test (fFN)</u>	Vrlo točan za predviđanje poroda unutar 2 tjedna i PRVP-a nakon 34 tjedna, 97-98% osjetljivost i 70-90% specifičnost	Kontraindiciran u pacijenata s PRVP-om i pacijenata s dilatacijom cerviksa većom od 3 cm
<u>Nitrazinski test</u>	Lagan i brzo dostupan za izvođenje	Relativno visok postotak lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata, 16-70% specifičnost
<u>„Ferning“ test</u>	Lagan i brzo dostupan za izvođenje	Relativno visok postotak lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata, 51-98% osjetljivost i 70-88% specifičnost
<u>Pegled u spekulima</u>	Lagan i brzo dostupan za izvođenje	Nekada nije moguće vizualizirati otjecanje vode, rizik infekcije
<u>Ultrazvuk</u>	Neinvazivan ako se izvodi transabdominalno, nakon postavljanja dijagnoze mogu se redovito provjeravati razine tekućine i fetalni status	Mogućnost da nalaz ne korelira s otjecanjem plodove vode, različite metode mjerenja (indeks amnijske tekućine (AFI) i najdublji okomiti džep)
<u>Kitrichov test</u>	Visoka točnost unutar 24 sata od prsnuća	Rizik infekcije, mogućnost lažno negativnih rezultata ako je prošlo više od 24 sata od prsnuća
<u>Injiciranje indigokarmina</u>	Potvrdit će spontano spajanje plodovih ovojnica	Rizik za potpuno prsnuće, infekciju, krvarenje

Tablica 2: Prikaz prednosti i nedostataka testova za dijagnosticiranje PRVP-a

Podaci iz tablice preuzeti iz rada El-Messidi A i suradnici (26).



## 2.5. Diferencijalna dijagnoza PRVP-a

U diferencijalnu dijagnozu PRVP-a ubrajaju se urinarna inkontinencija, ekscesivan vaginalni iscjedak (može ili ne mora biti povezan s infekcijom), fiziološki iscjedak kao posljedica mukozne sekrecije endocervikalnih žlijezda, vezikovaginalna i/ili rektovaginalna fistula, znojenje te egzogeni uzroci poput vaginalnog ispiranja i sjemena. Da bi se moglo razlikovati ove entitete od PRVP-a bitno je navesti razlike između plodove vode i tih entiteta. Te razlike su: izgled amnionske tekućine je proziran ili blijedo-žut te može biti sličan urinu, ali amnionska tekućina je bez mirisa (u odsutnosti infekcije); otjecanje plodove vode je kontinuirano ili intermitentno, dok je otjecanje urina kod urinarne inkontinencije smanjeno nakon što se mokraćni mjehur isprazni te je malen volumen tekućine u njemu; kako je navedeno u prijašnjem tekstu pH plodove tekućine iznosi 7.1-7.3, što je različito od normalnog vaginalnog pH koji iznosi 3.8-4.2 i često je različit od pH urina, koji je uobičajeno manji od 6, ali može biti i viši (govori u prilog bubrežnih kamenaca, infekcija urinarnog trakta, te poremećaja povezanih s bubregom); plodova voda i urin imaju različit kemijski sastav (urin ima više razine kreatinina i ureje), ali se rijetko rade takvi testovi. Nadalje, i vaginalni iscjedak može biti žut ili proziran, sličan plodovoj vodi i urinu, ali je obično viskoziji, nije vodenast te mijenja svoja obilježja u ovisnosti o stanjima u kojim se analizira poput trihomonijaze, bakterijske vaginoze i vulvovaginalne kandidijaze, a na osnovi tih obilježja se mogu razlikovati navedena stanja međusobno i od PRVP-a. Vaginalni iscjedak kao posljedica sekrecije endocervikalnih žlijezda ima visok pH kao i plodova voda, ali se pojavljuje u puno manjim nakupinama tekućine u vagini te je otjecanje samoograničavajuće, također, „ferning“ test najčešće potvrđuje razliku između iscjetka i plodove vode. Smanjenje količine plodove vode ili oligohidramnij nespecifičan je ultrazvučni nalaz koji može biti uzrokovan PRVP-om, ali i abnormalnostima bubrega ili urinarnog trakta u djece, zastojem u rastu fetusa, opstruktivnom uropatijom, a razlika između PRVP-a i tih stanja je ta što je kod njih najčešće prisutna druga fetalna patologija te je odsutno otjecanje tekućine u vaginu. Znojenje može uzrokovati perinealnu vlažnost u trudnoći, ali nije praćeno otjecanjem plodove vode niz stražnji forniks vagine. Mogućnost postojanja vezikovaginalne i rektovaginalne fistule treba uzeti u obzir kod žena koje su već rodile, koje imaju Chronovu bolest i koje su imale traumu te operacije na urogenitalnom području.

## **2.6. Pristup liječenju trudnica s dijagnosticiranim PRVP-om**

Nakon što je dijagnosticiran PRVP valjalo bi procijeniti nekoliko čimbenika o kojima ovisi pristup liječenju trudnica s PRVP-om, a koji uključuju gestacijsku dob djeteta, prisutnost ili odsutnost fetalne/majčine infekcije, prisutnost ili odsutnost trudova, prezentaciju ili stav fetusa, stanje fetusa, očekivanost razvijenosti pluća s obzirom na gestacijsku dob, vizualnu inspekciju cerviksa te dostupnost liječenja u centrima tercijarne razine zdravstvene zaštite. Liječenju se može pristupiti na aktivni i ekspektativni način. Prilikom vođenja trudnice s PRVP-om potrebno je odmjeravanje opasnosti od infekcije nasuprot opasnostima od nezrelosti fetusa kad je porođaj neodgodiv. Pristup u liječenju trudnice s PRVP-om u određenim slučajevima koje ću opisati u sljedećem tekstu izaziva velike kontroverze jer još nema pravog odgovora što je najbolje učiniti za majku ili dijete unatoč svim kliničkim, laboratorijskim, ili biometrijskim pokazateljima te treba li pristupiti aktivno ili ekspektativno. S obzirom na vrijeme kada nastupa PRVP, možemo ga podijeliti na PRVP koji se događa prije 24. tjedna trudnoće te se naziva još i previjabilnim PRVP-om, PRVP koji se događa između 24. tjedna i 34. tjedna trudnoće te kasni PRVP koji se javlja od 34. do 37. tjedna trudnoće.

### **2.6.1. Pristup liječenju trudnicama s PRVP-om prije 24. tjedna trudnoće**

Previjabilna trudnoća označava trudnoću u kojoj fetus ne može živjeti izvan majčinog tijela. U ovakvim slučajevima, a posebno ako postoji sumnja na infekciju ili krvarenje i ako su počeli trudovi najčešće se dovršava trudnoća jer povećavaju morbiditet i majke i fetusa. Naravno, postoje i situacije u kojima obitelj i trudnica svjesno prihvaćaju rizik te inzistiraju na nastavku liječenja u smislu davanja antibiotika, tokolitikata te kortikosteroida za ubrzavanje plućne maturacije (27) iako nije dokazana njihova korisnost u toj gestacijskoj dobi. U tim slučajevima potrebno je organizirati premještaj trudnice u ustanovu na tercijarnoj razini zdravstvene zaštite kako bi se osigurala skrb za trudnicu i nezrelo novorođenče. Većina studija koje su provedene o upotrebi antibiotika kod trudnica s PRVP-om uključivale su trudnoće nakon 24. tjedna te zbog toga nema dovoljno podataka o primjeni antibiotika u trudnoćama prije 24. tjedna trudnoće (27). Antibiotici se mogu davati tek s navršениh 20 tjedana gestacijske dobi (28), ali je njihova primjena u ovom razdoblju kontroverzna i nije dokazano učinkovita. Europske smjernice za davanje antenatalnih kortikosteroida (RCOG) govore da postoje dokazi o korisnosti primjene antenatalnih

kortikosteroida tek s navršenim 23. tjednom gestacijske dobi, a i tada bi se trebalo razmisliti o njihovoj primjeni te konzultirati iskusnog kliničara. Dok američke smjernice (ACOG) govore o primjeni antenatalnih kortikosteroida sredinom 22. tjedna gestacijske dobi (29). Magnezijev sulfat za neuroprotekciju bi trebalo primjenjivati kada je porođaj izgledan. Ako je prisutna serklaža, a dogodilo se prsnuće vodenjaka u ovom razdoblju, serklaža se najčešće ostavlja ako nema znakova početka porođaja i infekcije, ali je to kontroverzna tema jer prisutnost stranog tijela u cerviksu može doprinijeti razvoju infekcije (30). Amnionska zakrpa, fibrinsko ljepilo te amnioinfuzija nisu dokazano učinkovite metode pri PRVP-u prije 24. tjedna trudnoće.

### **2.6.2. Pristup liječenju trudnicama s PRVP-om između 24. i 37. tjedna trudnoće**

Prije 34. tjedna trudnoće fetus je još uvijek nezreo, te je pod velikim rizikom za komplikacije prematuriteta pa ako nema znakova abrupcije posteljice i/ili infekcije preporuča se ekspektativni stav (28). Naprotiv, ako primijetimo znakove koji bi nam potvrdili te dijagnoze potrebno je dovršiti trudnoću, jer se stanje fetusa može brzo pogoršati te se niti jedna druga terapijska opcija osim dovršenja trudnoće nije pokazala prihvatljivom (31). Medijan vremena latencije kod PRVP-a je 7 dana te se skraćuje što je viša gestacijska dob (32). Žena se tijekom tog razdoblja treba hospitalizirati da bi se pažljivo pratili znakovi infekcije, abrupcije posteljice, kompresije/ispadanja pupčane vrpce i druge patologije u svrhu ranog otkrivanja te mogućnosti brze reakcije. Svakih 12 sati bi trebalo provjeravati razvija li se klinički korioamnionitis. Znakovi koji govore u prilog infekcije odnosno korioamnionitisa su povišenje temperature, tahikardija, tahikardija kod djeteta prljavi iscjedak iz rodnice, leukocitoza majke te osjetljivost maternice. Ako je temperatura majke iznad 37.8 °C uz prisutan obilan prljavi vaginalni iscjedak te tahikardiju fetusa iznad 160 otkucaja/minuti može se s velikom vjerojatnošću klinički posumnjati na korioamnionitis. Dakako, rade se i laboratorijski nalazi, ali njihova pouzdanost je različita. Specifičnost C-reaktivnog proteina (CRP) iznosi 77.1%, a osjetljivost 68.7% (33) dok je leukocitoza kao čimbenik u postavljanju dijagnoze korioamnionitisa također dvojbeni jer je osjetljivost leukocitoze 51%, a specifičnost 65% te je do 20% testova lažno pozitivno (33). Treba naglasiti kako se serijska testiranja razine leukocita nisu pokazala korisnim ako nema kliničkih znakova infekcije, posebno nakon što su primijenjeni kortikosteroidi (34). Valjalo bi i obavljati kardiokotografski (CTG)

nadzor djeteta, koji je bitan jer ukazuje na prisutnost tahikardije kao kasni znak infekcije te služi za postavljanje dijagnoze kliničkog korioamnionitisa. Svaki tjedan je potrebno učiniti bakteriološku obradu obriska posteriornog forniksa vagine te kompletnu krvnu sliku (KKS). Bakteriološki brisevi mogu otkriti prisutnost BHSB-a što je korisno jer se onda daje antibiotska profilaksa tijekom porođaja. Biofizikalni profil i pretrage doplerom nisu tehnike izbora u nadzoru djeteta i prepoznavanju fetalne infekcije. Također, treba napraviti i skrining na infekcije što uključuje skrining na HIV, sifilis, klamidiju, gonoreju, hepatitis B i C, a neki autori navode da bi trebalo uključiti i testiranje na bakterijsku vaginozu i *Trichomonas vaginalis*, ali je to upitno (35). U trudnoćama s PRVP-om između 24. i 34. tjedna trudnoće daju se antenatalni kortikosteroidi. Postoje mnogi podaci koji podržavaju primjenu antenatalnih kortikosteroida u tom razdoblju. Sistematski pregledi randomiziranih kliničkih studija pokazuju značajno smanjenje neonatalnih smrti, respiratornog distres sindroma (RDS), intraventrikularnog krvarenja, nekrotizirajućeg enterokolitisa i skraćenje trajanja respiratorne potpore novorođenčetu pri primjeni antenatalnih kortikosteroida, bez da raste učestalost infekcija u majki i novorođenčadi (36). Smanjenje rizika za ove neželjene događaje pri primjeni antenatalnih kortikosteroida iznosi 30% do 60%. Primjena antenatalnih kortikosteroida kod trudnica s rizikom od prijevremenog porođaja je razuman potez s obzirom na mehanizam djelovanja kortikosteroida. Egzogeni kortikosteroidi djeluju na fetalna pluća kao i endogeni, a to znači da potiču proizvodnju surfaktanta te modeliraju strukturalne promjene pluća, utječu na metabolizam plućne tekućine i čimbenike rasta (37). Antenatalni kortikosteroidi vežu se za citoplazmatski receptor te tako vezani ulaze u jezgru stanice gdje reguliraju sintezu određenih proteina potičući glasničku mRNA (38). Također, treba navesti i nuspojave primjene antenatalnih kortikosteroida. Te nuspojave se mogu pojaviti i kod majke i kod fetusa. Nekada se smatralo da su majke pod povećanim rizikom od infekcija prilikom primjene antenatalnih kortikosteroida, ali novije studije pokazuju da to nije točno. Naime, Roberts D i sur. (36) u preglednom radu su pokazali kako jednokratna profilaksa antenatalnim kortikosteroidima ne povećava rizik za razvoj korioamnionitisa, endometritisa i ostalih infekcija u majke. Kratkoročne nuspojave kod fetusa su hiperglikemija, gastrointestinalne perforacije, inhibicija rasta, hipertenzija i hipertrofična kardiomiopatija (37). Dugoročne nuspojave nisu još sasvim jasne te su potrebna daljnja istraživanja u tom području kako bi se to razjasnilo. Postoje neke naznake da bi dugoročne posljedice primjene antenatalnih steroida mogle biti inhibicija rasta pluća i neurorazvojne abnormalnosti. Ukoliko se antenatalni kortikosteroidi daju u povećanim dozama,

mogli bi dovesti do supresije hipotalamičke-pituitarne osovine te razvika Cushingovog sindroma. Danas u kliničkoj praksi se najčešće koriste europske smjernice (RCOG – Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) i američke smjernice (ACOG – American College of Obstetricians and Gynaecologists). I prema europskim smjernicama i američkim smjernicama jednokratna profilaksa antenatalnim kortikosteroidima se daje trudnicama s PRVP-om između 24. tjedna i 34. tjedna gestacije, a može se razmotriti i primjena u trudnica s navršena 23 tjedna gestacije. Dok europske smjernice kažu da je primjena antenatalnih kortikosteroida najučinkovitija za smanjenje RDS-a u trudnoćama s porodom 24 sata nakon i do 7 dana nakon davanja druge doze antenatalnih kortikosteroida, američke smjernice kažu da je njihova primjena najoptimalnija unutar 2 do 7 dana nakon inicijalne doze. Što se tiče vrste kortikosteroida koji se primjenjuju, prema objema smjernicama treba koristiti betametazon u dozi od 12 mg intramuskularno u dvije doze s razmakom od 24 sata ili deksametazon u dozi od 6 mg intramuskularno u četiri doze s razmakom od 12 sati. U metaanalizama randomiziranih kliničkih pokusa koje su uspoređivale primjenu deksametazona i betametazona nije pronađena statistički značajna razlika u ubrzanju sazrijevanja fetalnih pluća (36) (39), također u randomiziranom kliničkom pokusu koji je direktno uspoređivao utjecaj upotrebe deksametazona i betametazona na incidenciju preživljenja bez neurosenzornog poremećaja do druge godine života te nije pronađena razlika između upotrebe ta dva lijeka (40). Ovi kortikosteroidi su u prednosti pred drugim kortikosteroidima zbog toga što se puno manje metaboliziraju placentalnom 11 beta-hidroksisteroid dehidrogenazom tipa 2. Američke smjernice navode da je ipak betametazon lijek izbora jer su podaci dobiveni dugoročnim praćenjem bolesnika o primjeni jedino deksametazona limitirani i ne pokazuju jasno jednakost ili superiornost deksametazona nad betametazonom kako za kratkoročne ishode, tako i za dugoročne ishode. Također, primjena betametazona zahtijeva manje uboda injekcijom nego primjena betametazona. Važno je naglasiti da se prema objema smjernicama ne preporučuje primjena višestrukih ciklusa antenatalnih kortikosteroida. Kada govorimo o kontraindikacijama dijabetes mellitus nije kontraindikacija za primjenu antenatalnih kortikosteroida, dok bi s oprezom trebalo davati kortikosteroide trudnicama sa sistemskom infekcijom poput tuberkuloze ili sepse te bi pri tome uvijek trebalo konzultirati iskusnog kliničara. Velike metaanalize pokazuju da je korioamnionitis povezan s periventrikularnom leukomalacijom (RR 2.6, 95% CI 1.7–3.9) i cerebralnom paralizom (RR, 1.9, 95% CI 1.5–2.5) (41) (42), te u tim stanjima kada je riječ o očitom korioamnionitisu također treba konzultirati iskusnog kliničara za produljenje vremena latencije i

primjenu kortikosteroida. Današnje europske i američke smjernice preporučuju davanje antibiotika trudnicama s PRVP-om. Infekcija može biti uzrok i posljedica PRVP-a. Cilj i svrha antibiotske terapije je smanjiti učestalost majčine i fetalne infekcije te tako odgoditi početak porođaja odnosno produljiti vrijeme latencije. Smanjenje učestalosti tih infekcija je važno jer istraživanja pokazuju povezanost između korioamnionitisa, trajanja prsnuća plodovih ovojnica i razvoja cerebralne paralize ili neurorazvojnih poremećaja. Sistematski pregled 22 placebo kontrolirane randomizirane studije koji je uključio više od 6800 žena vrjednovao je upotreba antibiotika prije 37. tjedna gestacijske dobi (5). Uspoređujući upotrebu antibiotika s placebo/ bez upotrebe, upotreba antibiotika je bila značajno povezana smanjenjem korioamnionitisa (RR 0.66, 95% CI 0.46-0.96), broja novorođenčadi rođenih unutar 48 sati (RR 0.71, 95% CI 0.58-0.87) i sedam dana (RR 0.79, 95% CI 0.71-0.89), novorođenačkih infekcija (RR 0.67, 95% CI 0.52-0.85), upotrebom surfaktanta (RR 0.83, 95% CI 0.72-0.96), neonatalne terapije kisikom (RR 0.88, 95% CI 0.81-0.96), abnormalnim ultrazvučnim nalazom mozga pri otpuštanju iz bolnice (RR 0.81, 95% CI 0.68-0.98). U studiji se na osnovi podataka koji su bili uzimani u obzir nije moglo zaključiti koji antibiotik, odnosno kombinacije antibiotika su terapija izbora te imaju prednost pred ostalim antibioticima. Također se nije moglo zaključiti koja doza i duljina primjene antibiotika imaju najoptimalniji učinak. Europske smjernice (RCOG) preporučuju izbjegavati primjenu koamoksilava, koji također može produljiti vrijeme latencije, zbog povećanog rizika za razvoj nekrotizirajućeg enterokolitisa (43). Prema europskim smjernicama preporučuje se primjena eritromicina u dozi od 250 mg četiri puta dnevno tijekom 10 dana ili dok ne započne porođaj. Ako žena ne podnosi eritromicin može se primijeniti penicilin. Antibiotike bi trebalo primjenjivati samo u žena s potvrđenim prsnućem ovojnica jer primjena koamoksiklava ili eritromicina ili oba antibiotika zajedno u žena s prijevremenim porođajem bez prsnuća vodenjaka nije pokazala bolje rezultate u odnosu na placebo glede odgađanja poroda, stope prijevremenog poroda i neonatalnog ishoda (5). Također, Kenyon i sur. su u metaanalizi objavili kako su djeca majki bez PRVP-a koje su u trudnoći primale eritromicin ili koamoksiklav više oboljevala od cerebralne paralize [eritromicin: 53 (3.3%) od 1611 nasuprot 27 (1.7%) of 1562, 1.93, 1.21–3.09; koamoksiklav: 50 (3.2%) od 1587 nasuprot 30 (1.9%) of 1586, 1.69, 1.07–2.67] (44). Nadalje, prema europskim smjernicama (RCOG) antibiotska profilaksa za BHS-B se ne bi trebala primjenjivati osim ako porođaj nije krenuo. Za profilasku BHS-B prema europskim smjernicama (RCOG) daje se benzil penicilin (penicilin G) odmah nakon što se ustanovi početak porođaja i najmanje 2 sata prije porođaja. Preporučena doza

je 3 g intravenski praćeno s 1.5 grama svakih 4 sata tijekom porođaja. U žena koje su alergične na penicilin bi trebalo primijeniti 900 mg klindamicina intravenski svakih 8 sati. Pri sumnji na korioamnionitis, primjenjuje se antibiotska terapija širokog spektra koja zamjenjuje antibiotsku profilaksu BHS-B jer pokriva i BHS-B. Američke smjernice (ACOG) za lijećenje PRVP-a preporučuju davanje antibiotika 7 dana svim ženama koje se liječe ekspektativnim stavom te su u gestacijskoj dobi <34. tjedna. Preporučuju primjenu 2 g ampicilina intravenski (svakih 6 sati tijekom 48 sati) uz 250 g eritromicina (svakih 6 sati tijekom 48 sati) te nakon toga amoksicilin 875 g oralno (svakih 8 sati narednih 5 dana) i eritromicin 333 mg (svakih 8 sati narednih 5 dana). U nekim centrima se primjenjuje azitromicin umjesto eritromicina, što ovisi o dostupnosti, gastrointestinalnoj toleranciji lijeka, cijeni, lakšoj primjeni (azitromicin se primjenjuje u manje navrata) te je to odgovarajuća zamjena slične učinkovitosti kao i eritromicin (28). U retrospektivnim studijama žena s PRVP-om u kojima su uspoređivani azitromicin i eritromicin, oba lijeka su imala slične učinke u smislu produljenja vremena latencije, prosječne porođajne težine, stope korioamnionitisa, Apgar ocjene, novorođenačke sepse i RDS-a (45) (46). Iako još nije utvrđen optimalni režim antibiotske profilakse u PRVP-u (47) navedeni lijekovi koji se upotrebljavaju prema američkim smjernicama pokrivaju većinu glavnih patogena genitalnog trakta. Azitromicin/eritromicin je posebno namijenjen za *Ureaplasma*, koja je jedan od glavnih uzroka korioamnionitisa u PRVP-u (48). Azitromicin također pokriva *Chlamydia trachomatis* koja je čest uzročnik novorođenačkog konjunktivitisa i upale pluća. Ampicilin i amoksicilin su namijenjeni za BHS-B, mnoge aerobne gram negativne bacile i neke anaerobe. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se ustvrdio optimalni antibiotski režim imajući na umu promjene u bakterijskoj rezistenciji tijekom vremena (49). Antibiotski režim proširenog spektra koji su predložili Lee i sur. je kombinacija ceftriaksona, klaritromicina i metronidazola (48). Ovaj antibiotski režim je povezan s uspješnom eradikacijom intraamnijske infekcije u dva istraživanja, jednom kod žena s PRVP-om i drugom kod prijevremenog porođaja bez prsnuća plodovih ovojnica (48) (50). Prema američkim smjernicama (ACOG) kod žena s alergijom na penicilin bi trebalo postupati na sljedeći način. Ako trudnica prema povijesti bolesti ima nizak rizik za razvitak anafilaktičkog šoka primjenjuje se 1 g azitromicina oralno pri prijemu u bolnicu, 1 g cefazolina intravenski (svakih 8 sati naredna 2 dana) te potom 500 mg cefaleksina oralno (4 puta dnevno narednih 5 dana). Cefalosporini pokrivaju i BHS-B i *Escherichia coli*, dva učestala uzročnika novorođenačke infekcije. S druge strane, ako trudnica prema povijesti bolesti ima visok rizik za razvoj

anafilaktičkog šoka primjenjuje se 1g azitromicina oralno pri prijemu u bolnicu, 900 mg klindamicina intravenski (svakih 8 sati naredna 2 dana), 5 mg/kg gentamicina intravenski (svaka 24 sata naredna 2 dana) te potom 300 mg klindamicina oralno (svakih 8 sati narednih 5 dana). Ovaj antibiotski režim je prihvatljiv za trudnice koje imaju pozitivnu kultura na BHS-B te laboratorijskim nalazima koji potvrđuju osjetljivost BHS-B na klindamicin. U slučaju rezistencije na klindamicin ili nije moguća provjera osjetljivosti BHS-B na antibiotik preporučuje se primjena 1g azitromicina oralno pri prijemu u bolnicu te 20 mg/kg vankomicina svakih 8 sati (maksimalna jednostruka doza iznosi 2 g) naredna 2 dana. Nadalje, prema europskim smjernicama (RCOG) trebalo bi primijeniti magnezijev sulfat za neuroprotekciju trudnicama kojima je započeo porođaj ili se porođaj planira u iduća 24 sata. Metaanalize randomiziranih istraživanja su pokazale da primjena magnezijevog sulfata u tom razdoblju smanjuje incidenciju cerebralne paralize (RR 0.69, 95% CI 0.55–0.88) i motoričke disfunkcije u djece (RR 0.6, 95% CI 0.43–0.83) (51). Najveća korist primjene magnezijevog sulfata odnosi se na razdoblje prije 30. tjedna gestacijske dobi (52) te bi trebao biti primijenjen svim trudnicama s PRVP-om između 24. tjedna do 30. tjedna gestacijske dobi koje zadovoljavaju prethodno navedene kriterije, a može se razmotriti primjena magnezijevog sulfata u trudnica između 30. i 34. tjedna gestacijske dobi. Neuroprotektivan učinak magnezijevog sulfata u žena s PRVP-om je dokazan u kohortnom istraživanju (53). Prema američkim smjernicama (ACOG) magnezijev sulfat trebalo bi primijeniti u svih trudnica između 24. i 32. tjedna gestacijske dobi ako za to nema kontraindikacija i ako se porođaj očekuje u sljedeća 24 sata. Magnezijev sulfat se primjenjuje u bolus dozi od 6 g tijekom 40 min., a nakon toga slijedi doza održavanja koja se primjenjuje intravenski brzinom od 2 g/h do rođenja ili do 12 sati terapije odnosno ako je izgledno da neće doći do porođaja nakon 12 sati terapije, treba prekinuti terapiju. Mehanizam neuroprotektivnog učinka magnezijevog sulfata nije razjašnjen, neki od predloženih neuroprotektivnih mehanizama su: stabiliziranje cerebralnog protoka krvi, prevencija ekscitatornih ozljeda neurona stabiliziranjem neuronskih membrana i blokiranjem ekscitatornih neurotransmitera poput glutamata, antioksidativni učinak te protuupalni učinak (54) (55). Glavna indikacija za primjenu tokolitika u žena s PRVP-om je postojanje znakova aktivnosti maternice te se tada primjenjuju s namjerom kako bi odgodili porođaj za 48 sati i tako se omogućilo vrijeme za primjenu antenatalnih kortikosteroida. Tokolitici ne bi smjeli biti primjenjivani više od 48 sati, također ne bi smjeli biti primjenjivani u onih trudnica kod kojih je porođaj u tijeku (>4 cm dilatacija cerviksa) i onih koji imaju nalaze koji govore u prilog subkliničkom ili kliničkom



korioamnionitisu. Drugi potencijalne kontraindikacije su abrupcija posteljice, značajan rizik za prolaps pupkovine (dilatiran cerviks i fetalna malprezentacija) i nereaktivan test bez opterećenja. Primjena tokolitika u trudnica s PRVP-om nije preporučljiva. U Cochrane sistematskom pregledu je zaključeno kako je u usporedbi s placebo, primjena tokolize povezana s prosječnim produljenjem vremena latencije za 73 sata (95% CI 20.126) i manje porođaja unutar 48 sati (RR 0.55, 95% CI 0.32-0.95) (56). Tokoliza je također povezana s povećanim rizikom za Apgar ocjenu u 5 min. <7 i povećanu potrebu za respiratornom potporom. Nadalje, za žene u gestacijskoj dobi manjoj od 34. tjedna, tokoliza je povezana s povećanim rizikom za razvoj korioamnionitisa. Tokoliza u usporedbi s trudnicama koje nisu primile tokolitike nije povezana s poboljšanim novorođenačkim ishodima, te nema značajne dobrobiti za novorođenče (57) (58). Primjena amnioinfuzije u žena s PRVP-om bi mogla biti korisna jer bi mogla prevenirati pritisak na pupkovinu, posturalne deformitete, plućnu hipoplaziju i intrauterinu infekciju. Za sada nema dokaza koji bi to potvrdili te se primjena amnioinfuzije ne preporuča u trudnica s PRVP-om. Kako bi se bolje razumjelo je li amnioinfuzija korisna potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdili utjecaji specifičnih protokola za amnioinfuziju, poboljšao odabir pacijenata u smislu gestacijske dobi pri PRVP-u te utjecaj doze, tipa i trajanja primjene antibiotika i korištenja antenatalnih kortikosteroida na perinatalne ishode. Većina kliničara preferira zadržati žene s PRVP-om na bolničkom liječenju. Neki kliničari ograničavaju aktivnost trudnice samo na obavljanje fizioloških i higijenskih potreba iako utjecaj stupnja aktivnosti na tijek PRVP-a nije istraživani. U takvim situacijama potrebno je dati trombopofilaksu zbog mogućeg nastanka duboke venske tromboze (DVT) i posljedično tome plućne embolije (PE). Ipak, neki kliničari ne hospitaliziraju sve trudnice s PRVP-om te ih šalju na kućni nadzor. Odluka o tome trebali li zadržati trudnicu u bolnici ili je poslati na kućni nadzor treba biti donesena na individualnoj osnovi. Čimbenici poput povijesti bolesti, kućnih uvjeta, udaljenosti od bolnice, želja trudnice, te kliničkih pokazatelja (prisutnost antepartalnog krvarenja, volumen amnionske tekućine, gestacijska dob te klinički i laboratorijski znakovi infekcije) se trebaju uzeti u obzir pri donošenju konačne odluke (59). Također, bitno je razmotriti koliki je medijan vremena latencija za trudnicu u određenoj gestacijskoj dobi, pa tako ako se PRVP dogodio između 24. i 28. tjedna gestacijske dobi, medijan vremena latencije je 8-10 dana, nakon toga se smanjuje te u 31. tjednu gestacijske dobi iznosi 5 dana (32). Istraživanje slučajeva i kontrola pokazalo je kako su žene s klinički dijagnosticiranim PRVP-om koje imaju ultrazvučno utvrđen smanjen volumen amnionske tekućine pod većim rizikom za porođaj unutar

7 dana od prsnuća plodovih ovojnica (60). U retrospektivnom kohortnom istraživanju žena s PRVP-om koje su bile kućno nadzirane pokazano je kako su žene s PRVP-om prije 26. tjedna gestacije, malprezentacijom fetusa i oligohidramnionom po većim rizikom za nastanak komplikacija kao što su fetalna smrt, abrupcija posteljice, prolaps pupkovine, porođaj izvan bolnice i novorođenačka smrt (61). Žene s tim čimbenicima rizika bi svakako trebalo zadržati u bolnici. U Cochrane metaanalizi pronađena i uključena su samo 2 randomizirana istraživanja koja su evaluirala sigurnost kućnog nadzor nasuprot bolničkog liječenja, na malom uzorku od samo 116 ispitanica, te nije pronađena razlika među istraživanim grupama (62). Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdila sigurnost u kućnom nadzoru trudnica s PRVP-om prvenstveno u smislu rizika za kašnjenje u postavljanju dijagnoze infekcije majke, prolapsa pupkovine i porođaja. Sve dok se ne prikupi dovoljno dokaza koji bi podupirali sigurnost pri kućnom nadzoru pažljivo odabranih trudnica s PRVP-om, preporučljivo je te žene liječiti i nadzirati u bolnici. Važno je odabrati pravo vrijeme za porođaj djeteta, odnosno dovršetak trudnoće. Američke smjernice (ACOG) preporučuju dovršetak trudnoće kod svih pacijentica s PRVP-om gestacijske dobi  $\geq 37$  tjedana, ekspektativan stav ili aktivni dovršetak trudnoće kod pacijentica gestacijske dobi od 34. tjedna do 37. tjedna i ekspektativan stav kod onih pacijentica gestacijske dobi  $< 34$  tjedna (28). Prema europskim smjernicama (RCOG), kod svih trudnica s PRVP-om i navršena 24 tjedna do navršenih 37 tjedana gestacijske, preporučuje se ekspektativan stav osim ako nema kontraindikacija za takav pristup. Aktivan dovršetak trudnoće je indiciran zbog intrauterine infekcije, abrupcije posteljice, visokog rizika za prolaps pupkovine te nesigurnog kardiokografskog nalaza. Ako su majka i fetus stabilni i gestacijska dob  $\geq 34$  tjedna gestacije potrebno je iznijeti prednosti i nedostatke ekspektativnog stava i aktivnog dovršetka trudnoće obitelji trudnice. Nema kvalitetnih podataka koji bi jasno ukazali na trenutak u kojem je potencijalna korist ekspektativnog stava, u smislu veće gestacijske dobi pri rođenju, nadvladana potencijalnim rizicima povezanim s produljenim vremenom latencije kod PRVP-a kao što su: infekcija, abrupcija posteljice, prolaps/kompresija pupkovine. Optimalno vrijeme intervencije je različito od klinike do klinike i ovisi o ravnoteži između morbiditeta povezanog s nezrelošću novorođenčeta i morbiditeta povezanog s produljenim vremenom latencije odnosno komplikacijama PRVP-a koje mogu biti različite u različitim populacijama. U zapadnoeuropskim zemljama najčešći morbiditeti povezani s produljenim vremenom latencije u PRVP-u su korioamnionitis i antepartalno krvarenje. Bond i sur. U metaanalizi objavljenj 2017. godine

usporedili su ekspektativan pristup s aktivnim pristupom u trudnoćama do 37. tjedna gestacijske dobi. Autori su u metaanalizi koja je uključila 12 studija, 3617 žena i 3628 novorođenčadi zaključili da do 37. tjedna gestacijske dobi u odsutnosti fetalnih i majčinih komplikacija ekspektativan stav ima prednost pred aktivnim pristupom (63). U metaanalizi se pokazalo kako aktivan pristup nasuprot ekspektativnom, povećava rizik za nekoliko lošijih novorođenačkih ishoda poput RDS-a (RR 1.26, 95% CI 1.05-1.53), potreba za mehaničkom ventilacijom (RR 1.27, 95% CI 1.02-1.58), liječenje u JIL-u (RR 1.16, 95% CI 1.08-1.24), novorođenačka smrt (RR 2.55, 95% CI 1.17-5.56), također, pokazalo se kako nije povećan rizik za novorođenačku sepsu (RR 0.93, 95% CI 0.66-1.30), fetalnu smrt (RR 0.45, 95% CI 0.13-1.57), povećan novorođenački mortalitet (RR 1.76, 95% CI 0.89-3.50) te pozitivne hemokulture u novorođenčadi (RR 1.24, 95% CI 0.70-2.21). Kada govorimo o trudnici, aktivni pristup vođenja trudnoće rezultirao je sniženom stopom korioamnionitisa (RR 0.50, 95% CI 0.26-0.95), smanjenim trajanjem hospitalizacije (1.75 dana manje, 95% CI -2.45 to -1.05), povećanje stope porođaja carskim rezom (RR 1.26, 95% CI 1.11-1.44) te veću učestalost endometritisa (RR 1.61, 95% CI 1.00-2.59). U metaanalizi iz 2018. godine u kojoj su obrađivani „podaci o individualnim pacijentima“ iz metaanalize Bonda i sur. uključena su 3 istraživanja te se uspoređivao ekspektativan stav nasuprot aktivnom pristupu u kasnom PRVP-u (34. - 37. tjedan gestacijske dobi) (64). Aktivni pristup je kod majke smanjio rizik za antepartalno krvarenje, korioamnionitis, ali povećao rizik za porođaj carskim rezom. U ovoj metaanalizi nije pronađena značajna statistička razlika između grupa u smislu stopa endometritisa i duljine trajanja hospitalizacije. Također, i stope novorođenačke sepse, neonatalnog nekrotizirajućeg enterokolitisa, RDS-a, neonatalne smrti su također bile slične u oba pristupa. Ove metaanalize treba iščitavati s oprezom jer je više od 50% pacijenata uključeno iz jedne studije, a koja se odnosi na PRVP blizu termina (65). Nadalje, istraživanja uključena u metaanalizu su provođena u vremenskom intervalu od 9 godina. To je relativno dugačak period u kojem je došlo do napretka opstetricije i perinatalne medicine te poboljšanih ishoda novorođenčadi i majki pa rezultate treba vrjednovati i s tog aspekta. U tom vremenskom intervalu, kao i sada nije postojao usuglašen stav o načinu i režimu davanja antenatalnih kortikosteroida, tokolize te antibiotika što isto može utjecati na rezultate. Naposljetku, treba uzeti u obzir da je određeni dio pacijenata koje su uključene u istraživanja bio na kućnom nadzoru. Suplementacija progesteronom i amnionska zakrpa nisu dokazane intervencije u liječenju trudnica s PRVP-om i nakon navršenog 24. tjedna trudnoće. Ženama s PRVP-om i njihovim partnerima treba pružiti emocionalnu potporu tijekom

PRVP-a i nakon rođenja djeteta. Prospektivne kohortne studije su pokazale kako je učestalost posttraumatskog stresnog poremećaja veća u žena kod kojih se trudnoća komplicirala PRVP-om (14% antenatalno i 17% 6 tjedana nakon rođenja) za razliku žena koje nisu imale komplikacija tijekom trudnoće (2% antenatalno i 3% 6 tjedana nakon rođenja) (66). Nakon što je postavljena dijagnoza PRVP-a te se očekuje porođaj potrebno je o tome obavijestiti neonatologe kako bi se mogli pripremiti za porođaj i zbrinjavanje novorođenčeta. U odsutnosti kontraindikacija za porođaj vaginalnim putem, većina trudnica s PRVP-om se porađa spontanim ili induciranim vaginalnim porođajem (67).

## **2.7. Ishodi trudnoća s PRVP-om**

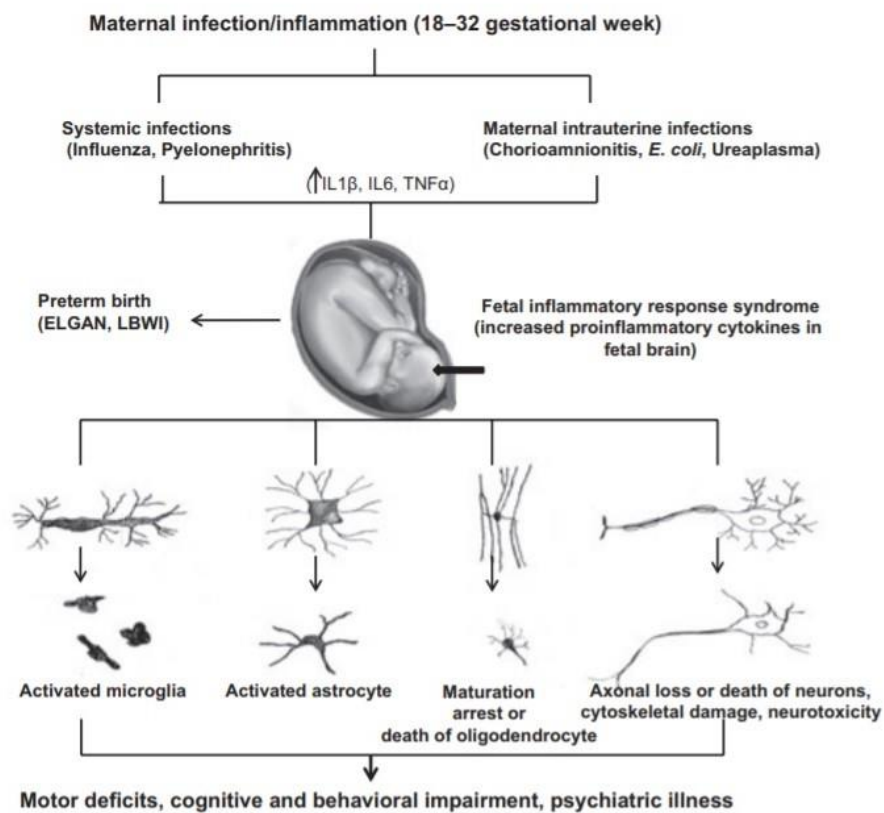
Fetusi su pod većim rizikom za morbiditet/mortalitet povezan s PRVP-om nego majke. Fetalni odnosno neonatalni ishodi su većinom vezani za prijevremeni porođaj dok su neki također povezani s rezidualnim oligohidramnijem (68). Vrsta i učestalost morbiditeta povezanog s prijevremenim rođenjem ovise gestacijskoj dobi pri rođenju te prisutnosti/odsutnosti korioamnionitisa (69). Fetalna izloženost intrauterinoj upali povećava rizik za neonatalnu sepsu i neurorazvojne poremećaje u djece, posebice cerebralnu paralizu. Produljena izloženost oligohidramniju dovodi se u vezu s hipoplazijom pluća, deformacijama lica i ortopedskim abnormalnostima. Takvi ishodi su to učestaliji što ranije nastupi prsnuće ovojnice odnosno PRVP. Ishodi povezani s prematuritetom ili nezrelošću novorođenčeta su respiratorne poteškoće, intraventrikularno krvarenje (IVH), nekrotizirajući enterokolitis (NEK), retinopatija kod prematurusa i perzistentni ductus arteriosus. Ako su komplikacija trudnoće s PRVP-om pritisak na pupkovinu, prolaps pupkovine te abrupcija posteljice tada je fetus pod velikim rizikom za nastanak fetalne asfiksije i smrti dok se u trudnica povećava mogućnost carskog reza. Fetalna malprezentacija također povećava mogućnost carskog reza, dok abrupcija posteljice može dovesti i do koagulopatije kod majke. U trećine trudnica s PRVP-om dolazi do razvoja ozbiljnih infekcija poput korioamnionitisa, endometritisa i sepse. Endometritis je učestaliji nakon carskog reza nego nakon porođaja vaginalnim putem. Učestalost ovih infekcija je također veća što je manja gestacijska dob pri kojoj nastupi PRVP (70).

### **3. UTJECAJ UPOTREBE ANTIBIOTIKA NA NEUROLOŠKE POSLJEDICE DJECE**

#### **3.1. Povezanost infekcije/upale i neuroloških oštećenja kod PRVP-a**

Subklinička infekcija je prisutna u velikom broju prijevremenih porođaja, pa bi tako teoretski, akutna upotreba antibiotika mogla eradicirati infekciju, produjiti vrijeme latencije i poboljšati neonatalne ishode. S druge strane, antibiotici bi mogli suprimirati infekciju, pa tako i prolongirati trudnoću, ali ostaviti fetus u upalnom „okolišu“ majke. Infekcija, odnosno upala je često povezana s PRVP-om, posebno kada se govori o gestacijskoj dobi manjoj od 30 tjedana te se smatra da zbog toga značajno pridonosi, direktno ili indirektno, visokom mortalitetu i neurološkom posljedicama u djece koja je zahvaćena ovom problematikom (71). Niža gestacijska dob pri PRVP-u te produjeno vrijeme latencije su statistički značajno povezani s nastankom cerebralne paralize (72). Visok rizik za neurološke posljedice te ozljede mozga kod prijevremeno rođene djece moglo bi biti direktno povezano s intrauterinom inflamacijom odnosno infekcijom, naravno uz sve negativne posljedice koje prijevremeno rođenje još nosi sa sobom (73). Slika 2 pokazuje mehanizme nastanka neuroloških oštećenja u djece koja su intrauterino izložena infekciji/upali. Infekcija potiče aktivaciju majčinog imunskog sustava što dovodi do upalnog odgovora fetusa posredovanog citokinima, što sve skupa dovodi ne samo do razvoja periventrikularne leukomalacije i cerebralne paralize nego i do ostalih poremećaja iz spektra neurorazvojne patologije, poput autizma i shizofrenije (73). Proupalni citokini mogu uzrokovati direktnu ozljedu oligodendrocita i neurona, indirektnu ozljedu putem aktivacije mikroglialnih stanice koje su prisutne u bijeloj tvari tijekom rasta i remodeliranja mozga, aktivirane mikroglialne stanice proizvode proupalne citokine i slobodne radikale što oštećuje susjedne stanice. Također, mikroglialne stanice mogu producirati toksične metabolite poput glutamata i kinolinske kiseline. TNF- $\alpha$  se pokazao kao citokin koji smanjuje broj oligodendrocitnih progenitorskih stanica uzrokujući apoptozu oligodendrocita. Ipak, neke studije ne podupiru tezu da je infekcija, odnosno infekcija/upala odgovorna za ozljedu središnjeg živčanog sustava (74). Studiju Reiman M. i sur. treba uzeti u obzir s oprezom jer ima relativno mali broj ispitanika te veliki broj ispitanika koji su isključeni iz istraživanja. Također, istraživanja pokazuju da su novorođenčad rođena prijevremeno spontanom porođajem pod većim rizikom za razvoj ozljede mozga (veća učestalost infekcija) za

razliku od novorođenčadi koja su rođena liječničkom intervencijom (manja učestalost infekcija). Nadalje, upala pupkovine, visoki porast IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  i IL-1 $\beta$  u amnijskoj tekućini i krvi fetusa povezani su sa oštećenjem bijele tvari mozga i cerebralnom paralizom (75). Sistematski pregled radova (76) u koji je uključeno 15 studija pokazala je kako je klinički korioamnionitis povezan s ozljedom bijele tvari i cerebralnom paralizom (12 studija, RR 1.9, 95% CI 1.5–2.5), dok je histološki korioamnionitis povezan s periventrikularnom leukomalacijom (PVL) (3 studije, RR 1.6, 95% CI 1.0-2.5). Infekcija/upala možda sama ne dovodi direktno do neželjenih neuroloških ishoda, ali kliničke studije pokazuju kako bi mogla posrednim putem prouzročiti iste. Naime, infekcija/upala može učiniti nezrelo moždano tkivo osjetljivijim na hipoksiju ili ishemiju te tako dovesti do oštećenja mozga već pri djelovanju štetnog čimbenika u manjoj količini (77) što svakako pokazuje složenost patofizioloških mehanizama pri nastanku neuroloških oštećenja.



Slika 2: Mehanizmi nastanka neuroloških oštećenja u djece koja su izložena intrauterinoj infekciji/upali.

Preuzeto iz rada Burd I i sur. (73).

### **3.2. Kratkoročni neurološki ishodi djece majki liječenih antibioticima pri PRVP-u**

Sistematski pregled radova koji je razmatrao upotrebu antibiotika u trudnica s PRVP-om analizirao je 22 istraživanja, koja su zajedno uključivala 6800 žena i djece (5). Pokazalo se da je upotreba antibiotika nakon PRVP-a povezana sa statističkim smanjenjem stope korioamnionitisa (RR 0.66, 95% CI 0.46 - 0.96), manjim brojem novorođenčadi rođenim unutar 48h (RR 0.71, 95% CI 0.58 - 0.87), te manjim brojem novorođenčadi rođenim unutar 7 dana (RR 0.79, 95% CI 0.71 - 0.89) (5). Također su bili smanjeni čimbenici novorođenačkog morbiditeta kao što su novorođenačka infekcija, (RR 0.67, 95% CI 0.52 - 0.85), upotreba surfaktanta (RR 0.83, 95% CI 0.72 - 0.96), terapija kisikom (RR 0.88, 95% CI 0.81 - 0.96) te abnormalni ultrazvučni nalaz mozga pri otpustu iz bolnice (RR 0.81, 95% CI 0.68 to 0.98). Ipak, nije bilo statistički značajnog smanjenja perinatalnog mortaliteta (RR 0.93, 95% CI 0.76–1.14). Također, nije jasan mehanizam koji pri rutinskoj primjeni antibiotika kod PRVP-a dovodi do poboljšanih ishoda, jedan od predloženih mehanizama je da preveniraju ascendentnu (uzlaznu) infekciju budući da većina trudnica s PRVP-om ima negativnu kulturu amnijske tekućine. Autori preporučuju rutinsku primjenu antibiotika u trudnica PRVP-om iako antibiotik izbora nije jasno naveden, odnosno samo je preporučeno da bi trebalo izbjegavati koamoksiklav zbog povećanog rizika za novorođenački nekrotizirajući enterokolitis (NNE). S druge strane, Gomez R. i sur. su zaključili kako upotreba antibiotika (ceftriaksona, klindamicina i eritromicina) rijetko eradicira intraamnijsku infekciju u pacijenata s PRVP-om, odnosno da je više od 83% pacijentica s PRVP-om u njihovom istraživanju s intraamnijskom upalom ili pozitivnim kulturama amnijske tekućine zadržalo isti mikrobiološki i upalni status nakon antibiotske terapije (78). Unatoč terapiji antibioticima, intraamnijska upala se razvila u trećine pacijentica koje pri prijemu u bolnicu upalu nisu imale. Autori također navode kako bi primjena antibiotika mogla smanjiti sindrom fetalnog upalnog odgovora te to potkrepljuju smanjenjem broja bijelih krvnih stanica u amnijskoj tekućini u trudnica s PRVP-om kod kojih je prisutna intraamnijska upala te su primile antibiotsku terapiju (78). Bendon i sur. su također došli do zaključka kako nema statistički značajne razlike u stopi histološkog korioamnionitisa između pacijentica s PRVP-om koje su primile antibiotsku terapiju i onih koje nisu primile istu (79). Te studije su u proturječnosti sa studijama koje pokazuju da su antibiotici efikasni u eradikaciji intraamnijske infekcije (80) (81). Čimbenici koji su problematični pri eradikaciji infekcije su

vrijeme početka primjene antibiotske terapije, loša bioraspoloživost antibiotika u amnionskoj tekućini, te primjena najpovoljnijeg antibiotika ili kombinacije antibiotika. Najčešći mikrobiološki uzročnici korioamnionitisa su *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* i *beta-hemolitički streptokok* (BHS-B). Treba imati na umu kako je transplacentarni prijelaz eritromicina samo 3% te je koncentracija u fetalnom serumu 0.06 µg/mL što može biti ispod minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za navedene uzročnike infekcije (MIK za *Ureaplasma* (0.5–4 mg/mL) i za *Mycoplasma* (>128 mg/mL)) (82). Također, eritromicin je prema europskim smjernicama (RCOG) preporučen za rutinsku primjenu kod prijevremenog prsnuća vodenjaka prije termina. Nadalje, treba imati na umu da je čak 80% *Ureaplasma spp.* rezistentno na eritromicin (83). Klinička važnost intraamnijske infekcije povezane s ovim mikroorganizmom je naglašena u više istraživanja. Kada uspoređujemo trudnice sa sterilnom amnijskom tekućinom i one koje su imale pozitivnu kulturu na *Ureaplasma urealyticum*, trudnice s pozitivnom kulturom imaju višu koncentraciju proupalnih citokina u amnijskoj tekućini uključujući TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  i IL-6, više koncentracije IL-6 u krvi pupkovine, veću prevalenciju korioamnionitisa, veći rizik za prijevremeni porođaj i loš perinatalni ishod (84). Rezultati istraživanja koja ispituju utjecaj antibiotika na tijek PRVP-a u smislu liječenja i preveniranja infekcije, produljenja vremena latencije te reduciranja novorođenačkog morbiditeta i morbiditeta povezanog s gestacijskom dobi, pokazuju značajno produljenje vremena latencije, ali nekonzistentan učinak na novorođenački morbiditet i mortalitet. To se može objasniti na način da produljenje vremena latencije nema toliki benefit za fetus jer se on nalazi u nezdravoj intrauterinoj okolini. Također, u različitim istraživanjima korišteni su antibiotici različitog spektra djelovanja, načina i trajanja primjene te različiti pristupi u smislu korištenja i načina primjene kortikosteroida i ostalih lijekova u PRVP-u što otežava usporedbe ishoda tih studija. Rutinska primjena antibiotika kod PRVP-a je odgovor na događaj koji je često, ali ne uvijek praćen infekcijom. Primjena i izbor antibiotika nisu vođeni mikrobiološkom kulturom i osjetljivošću mikrobioloških uzročnika na antibiotike. Čini se da su način primjene i duljina trajanja antibiotske terapije nejasno određeni. Antibiotici širokog spektra bi mogli otežati uspostavu normalne mikrobiote ili je čak eliminirati, posebice one u crijevima, a s druge strane podržati razvoj, štetnih, patogenih bakterija, što može dovesti do poremećaja u razvoju imunološkog sustava u djece (85). U metaanalizi Chatzakisa C. i sur. objavljenoj 2020. godine u koju je uključeno 20 istraživanja (7169 žena) uspoređivana je razlika u ishodima između primjene profilaktičkih antibiotika međusobno i s placebo/ bez liječenja. Što se tiče kratkoročnih



neuroloških ishoda, ampicilin (RR, 0.42 (95% CI, 0.20–0.92)) i penicilin (RR, 0.49 (95% CI, 0.25–0.96)) su bili korisni u smanjenju stope incidencije intraventrikularnog krvarenja 3. i 4. stupnja (47). U navedenoj metaanalizi zaključeno je kako, osim za korioamnionitis, upotreba antibiotika poboljšava jako malo perinatalnih ishoda uspoređujući primjenu antibiotika s placebo/ bez liječenja. Stopu korioamnionitisa značajno smanjuje primjena gentamicina (RR, 0.19 (95% CI, 0.05–0.83)), penicilina (RR, 0.31 (95% CI, 0.16–0.6)), ampicilina+sulbaktama+koamoksiklava (RR, 0.32 (95% CI, 0.12–0.92)), ampicilina (RR, 0.52 (95% CI, 0.34–0.81)) i eritromicina + ampicilina + amoksicilina (RR, 0.71 (95% CI, 0.55–0.92)) u usporedbi s placebo/ bez liječenja (47). Niti jedan od istraživanih antibiotika ne pokazuje konzistentnu i značajnu korisnost u usporedbi s drugim antibioticima za poboljšanje perinatalnih ishoda. Ovu metaanalizu treba iščitavati s oprezom jer je broj od 7169 žena iz 20 istraživanja ipak limitirajući čimbenik s obzirom na prevalenciju i značajnost PRVP-a. Također, čak 4826 od 7169 žena je uključeno iz jedne studije. Nadalje, prema GRADE kriterijima, sveukupna kvaliteta dokaza za ovu metaanalizu je ocijenjena umjerenom-niskom do jako niskom za primarne ishode, što znači da je niska pouzdanost dokaza na kojoj se zasniva sadašnja praksa u pristupu PRVP-u. Također, eritromicin i ampicilin koji su preporučeni prema europskim smjernicama (RCOG) bi mogli biti manje efikasni danas (86) te su podaci za te antibiotike možebitno zastarjeli. S druge strane, o antibioticima, posebice cefalosporinima, koji su danas prilično zastupljeni u kliničkoj praksi je rađeno jako malo randomiziranih kontroliranih istraživanja. Načelno govoreći, u žena bez znakova infekcije s PRVP-om, primjena jednog antibiotika tijekom kraćeg vremena je poželjna. Male studije potvrđuju da nema razlike u ishodima trudnoća između primjene profilaktičkih antibiotika kod PRVP-a tijekom 3 dana u usporedbi sa sedmodnevnom primjenom (87). Potrebna su daljnja, veća istraživanja koja bi to potvrdila.

### **3.3. Dugoročni neurološki ishodi djece majki liječenih antibioticima pri PRVP-u**

Kenyon S. i sur. proveli su dugoročno praćenje djece čije su majke imale PRVP (88). Od 4378 djece koja su bila uključena u studiju pri rođenju, ishodi 3298 (75%) djece su bili poznati. 1080 djece su bili izgubljeni iz praćenja zbog raznovrsnih razloga te nisu mogli biti kontaktirani. Roditeljima djece su bili poslani upitnici na kućnu adresu koji su sadržavali pitanja o učestalosti

specifičnih zdravstvenih stanja poput cerebralne paralize, epilepsije, hidrocefalusa te poremećaja pozornosti s hiperaktivnošću (ADHD) te ostalih zdravstvenih ishoda. Većina podataka o djeci (3171) dobila se putem upitnika, dok su se ostali prikupili od obiteljskih liječnika djece ili telefonskim kontaktiranjem roditelja djece. Također, prikupljali su se rezultati nacionalnih testova koji se provode na razini države u dobi od 7 godina te je analizirano čitanje, pisanje te matematičke vještine. Rezultati tog istraživanja su pokazali da upotreba antibiotika ima malen utjecaj na neurološko zdravlje djece i edukacijska postignuća u usporedbi s djecom kod koje nisu upotrebljavani antibiotici (88). Naime, nije bilo razlike u proporciji djece s funkcionalnim poremećajima u dobi od 7 godina nakon upotrebe eritromicina, s ili bez koamoksiklava u usporedbi s djecom čije su majke nisu primile eritromicin nakon PRVP-a (594 [38.3%] od 1551 djece nasuprot 655 [40.4%] od 1620; OR 0.91, 95% CI 0.79–1.05) ili nakon primjene koamoksiklava s ili bez eritromicina u usporedbi s djecom čije majke nisu primile eritromicin nakon PRVP-a (645 [40.6%] od 1587 nasuprot 604 [38.1%] od 1584; OR 1.11, CI 0.96–1.28). Također, upotreba antibiotika nije imala značajan utjecaj na teškoće u ponašanju poput emocionalnih problema, nespecifične poremećaje ponašanja, hiperaktivnost, druge probleme povezane s društvenom sredinom te prosocijalnog ponašanja u usporedbi s djecom čije majke nisu primile antibiotik nakon PRVP-a. Nadalje, upotreba antibiotika nije imala značajan utjecaj na probleme povezane sa središnjim živčanim sustavom (SŽS) poput cerebralne paralize, epilepsije, hidrocefalusa i na razvojne poremećaje poput ADHD-a u usporedbi s djecom čije majke nisu primile antibiotik nakon PRVP-a (88). Treba naglasiti kako je u istraživanju pokazano kako cijela grupa djece (ona čije su majke primale antibiotike i ona čije nisu) pokazuje slabija edukacijska postignuća od nacionalnog prosjeka što je u skladu s istraživanjima o edukacijskim postignućima prijevremeno rođene djece (89). Rezultati slabog utjecaja antibiotika na neurološke ishode djece pri dugoročnom praćenju u suprotnosti su s očekivanim rezultatima tog istraživanja. Očekivalo se da će upotreba antibiotika pozitivno utjecati te poboljšati neurološke ishode djece budući da su pozitivne kulture na mikrobiološke uzročnike pronađene u 32% žena u trenutku nastupa PRVP-a (90), te u čak 75% u trenutku porođaja (91). Razlozi za to nisu jasni te trebaju biti istraženi, prvenstveno u smislu duljine primjene antibiotika te sposobnosti antibiotika da eradikiraju infekciju.

## 4. ZAKLJUČAK

Odluka o rutinskoj primjeni antibiotika u trudnica s PRVP-om bez klinički jasne infekcije nije jasna, iako današnje smjernice preporučuju rutinsku upotrebu antibiotika svim ženama s PRVP-om. Prednost za kratkoročne ishode treba biti balansirana s nedostatkom dokaza za dugoročne posljedice primjene antibiotika u žena s PRVP-om. Novija istraživanja govore kako je pouzdanost dokaza na kojim se zasniva sadašnja praksa u pristupu PRVP-u niska te su potrebna daljnja istraživanja u tom području kako bismo imali jasniju sliku o jednom od najsloženijih kliničkih problema u perinatalnoj medicinu. Također, novije studije pokazuju kako rutinska primjena antibiotika nema prednost pred placeboom za sve ishode osim korioamnionitisa (47).

Kada govorimo o neurološkim ishodima, dokazana je prednost upotrebe antibiotika samo u smanjenju stope abnormalnih ultrazvuka mozga novorođenčeta pri otpustu iz bolnice, dok nema dokaza o prednosti upotrebe antibiotika na dugoročne neurološke ishode u djece.

Također, s obzirom na povezanost korioamnionitisa i neželjenog neurološkog ishoda trebalo bi nanovo istražiti jesu li antibiotici koji se danas primjenjuju u kliničkoj praksi sposobni eradicirati korioamnionitis i spriječiti neželjene neurološke ishode povezane s infekcijom/upalom te postoje li alternativni antibiotici koji bi to mogli učiniti ili je rješenje u aktivnom pristupu i dovršenju trudnoće kako fetus ne bi bio izložen infekciji/upali.

Ako uzmemo u obzir da nema dokaza o korisnom utjecaju primjene antibiotika u žena s PRVP-om na dugoročne neurološke i druge zdravstvene ishode djece, odluka da se ne propisuje antibiotik trudnicama bez dokaza za infekciju bi također bila razumna, pogotovo u razvijenim zemljama gdje postoje velike terapijske mogućnosti za potporu prijevremeno rođene novorođenčadi. Rutinska primjena antibiotika bi bila razumnija u zemljama s niskim dohotkom gdje nema naprednog liječenja u smislu antenatalnih kortikosteroida, nadomjesne terapije surfaktantom te mehaničke ventilacije.

Kliničari bi također trebali biti oprezni da ne dođe do porasta rezistencije mikroorganizama pri rutinskoj primjeni antibiotika.

Farmaceutske tvrtke ne potiču se na provedbu istraživanja koja istražuju primjenu antibiotika u PRVP-u, a s druge strane, trošak za provođenje takvih istraživanja bi mogao biti previsok akademskim institucijama i zdravstvenim ustanovama te je zbog toga je vrlo teško vrjednovati različite pristupe u liječenju PRVP-a. Optimalni antibiotski režim i duljina trajanja primjene antibiotika još uvijek nisu ustanovljeni te su potrebna daljnja istraživanja u tom području.

## **5. ZAHVALE**

Zahvaljujem svojem mentoru, doc. dr. sc. Josipu Jurasu, dr. med., na savjetima i stručnoj pomoći tijekom pisanja ovog rada.

Zahvaljujem i svojim roditeljima, sestrama i djevojci na podršci i razumijevanju prilikom pisanja ovog rada.

## 6. LITERATURA

1. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes: Current approaches to evaluation and management. Vol. 32, *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. *Obstet Gynecol Clin North Am*; 2005. p. 411–28.
2. Chang KHJ, Kim HJ, Yu HJ, Lee J, Kim JS, Choi SJ, et al. Comparison of antibiotic regimens in preterm premature rupture of membranes: neonatal morbidity and 2-year follow-up of neurologic outcome. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2017;30(18):2212–8. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2016.1243097>
3. Saghafi N, Pourali L, Ghazvini K, Maleki A, Ghavidel M, Babaki MK. Cervical bacterial colonization in women with preterm premature rupture of membrane and pregnancy outcomes: A cohort study. *Int J Reprod Biomed*. 2018;16(5):341–8.
4. Ward RM, Beachy JC. Neonatal complications following preterm birth. In: *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. Elsevier BV; 2003. p. 8–16.
5. Kenyon S, Bouvvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(12).
6. Chatzakis C, Papatheodorou S, Sarafidis K, Dinas K, Makrydimas G, Sotiriadis A. The effect of prophylactic antibiotics for preterm prelabor rupture of membranes on perinatal outcomes: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;
7. Abouseif HA, Mansour AF, Hassan SF, Sabbour SM. Hasnaa A Abouseif, et al Prevalence and outcome of Preterm Premature Rupture Prevalence and outcome of Preterm Premature Rupture of Membranes (PPROM) among pregnant women attending Ain Shams maternity hospital [Internet]. Vol. 36, *The Egyptian Journal of Community Medicine*. 2018 [cited 2020 Jun 17]. Dostupno na: [https://ejcm.journals.ekb.eg/article\\_11055\\_05364bc13786db7e93c502c1211cc8f6.pdf](https://ejcm.journals.ekb.eg/article_11055_05364bc13786db7e93c502c1211cc8f6.pdf)
8. Chandra I, Association LS-J of the CM, 2017 undefined. Third trimester preterm and term premature rupture of membranes: Is there any difference in maternal characteristics and pregnancy outcomes? Elsevier [Internet]. [pristupljeno 17.6.2020.]; Dostupno na:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1726490117300606>

9. Byonanuwe S, Nzabandora E, ... BN-IJ of, 2020 undefined. Predictors of premature rupture of membranes among pregnant women in rural Uganda: a cross-sectional study at a tertiary teaching hospital. *hindawi.com* [Internet]. [pristupljeno 17.6.2020.]; Dostupno na: <https://www.hindawi.com/journals/ijrmed/2020/1862786/>
10. Workineh Y, Birhanu S, Kerie S, Ayalew E, Yihune M. Determinants of premature rupture of membrane in Southern Ethiopia, 2017: case control study design. *BMC Res Notes* [Internet]. 2018 Dec 27 [pristupljeno 17.6.2020];11(1):927. Dostupno na: <https://bmcrenotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13104-018-4035-9>
11. Birkedal-Hansen H. Proteolytic remodeling of extracellular matrix. *Curr Opin Cell Biol.* 1995;7(5):728–35.
12. Parry S, Strauss JF. Premature rupture of the fetal membranes. Vol. 338, *New England Journal of Medicine.* N Engl J Med; 1998. p. 663–70.
13. D.S. Guzick, K. Winn, The association of chorioamnionitis with preterm delivery, *Obstet. Gynecol.* 65 (1985) 11e16. [Internet]. [pristupljeno 18.6.2020]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3966012/>
14. Onderdonk AB, Hecht JL, McElrath TF, Delaney ML, Allred EN, Leviton A. Colonization of second-trimester placenta parenchyma. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(1):52.e1-52.e10.
15. Ardisson AN, De La Cruz DM, Davis-Richardson AG, Rechcigl KT, Li N, Drew JC, et al. Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth. *PLoS One.* 2014 Mar 10;9(3).
16. Kumar D, Moore RM, Mercer BM, Mansour JM, Redline RW, Moore JJ. The physiology of fetal membrane weakening and rupture: Insights gained from the determination of physical properties revisited [Internet]. Vol. 42, *Placenta.* W.B. Saunders Ltd; 2016 [pristupljeno 18.6.2020]. p. 59–73. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0143400416300510>
17. Menon R, Richardson LS. Preterm prelabor rupture of the membranes: A disease of the

- fetal membranes. *Semin Perinatol.* 2017 Nov 1;41(7):409–19.
18. Bouvier D, Forest J-C, Blanchon L, Bujold E, Pereira B, Bernard N, et al. Risk Factors and Outcomes of Preterm Premature Rupture of Membranes in a Cohort of 6968 Pregnant Women Prospectively Recruited. *J Clin Med [Internet]*. 2019 Nov 15 [pristupljeno 19.6.2020];8(11):1987. Dostupno na: <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/11/1987>
  19. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, Meis PJ, Ianis JD, Das AF, et al. The Preterm Prediction Study: Effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Mosby Inc.; 1999. p. 1216–21.
  20. Lykke JA, Dideriksen KL, Lidegaard Ø, Langhoff-Roos J. First-trimester vaginal bleeding and complications later in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2010 May;115(5):935–44.
  21. Harger JH, Hsing AW, Tuomala RE, Gibbs RS, Mead PB, Eschenbach DA, et al. Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: A multicenter case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(1):130–7.
  22. Alexander JM, Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, Goldenberg RL, Das AF, et al. The impact of digital cervical examination on expectantly managed preterm rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(4):1003–7.
  23. Carroll SG, Papaioannou S, Nicolaides KH. Assessment of fetal activity and amniotic fluid volume in the prediction of intrauterine infection in preterm prelabor amniorrhexis. *Am J Obstet Gynecol [Internet]*. 1995 [pristupljeno 21.6.2020];172(5):1427–35. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7755049/>
  24. Gorodeski IG, Haimovitz L, Bahari CM. Reevaluation of the pH, ferning and Nile blue sulphate staining methods in pregnant women with premature rupture of the fetal membranes. *J Perinat Med.* 1982;10(6):286–92.
  25. Lee SE, Park JS, Norwitz ER, Kim KW, Park HS, Jun JK. Measurement of placental alpha-microglobulin-1 in cervicovaginal discharge to diagnose rupture of membranes. *Obstet Gynecol [Internet]*. 2007 Mar [pristupljeno 21.6.2020.];109(3):634–40. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17329514/>



26. El-Messidi A, Cameron A. Diagnosis of Premature Rupture of Membranes: Inspiration From the Past and Insights for the Future. *J Obstet Gynaecol Canada* [Internet]. 2010 [pristupljeno 21.6.2020];32(6):561–9. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20569537/>
27. Ehsanipoor R. Premature rupture of membranes [Internet]. Vol. 127, *Obstetrics and Gynecology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016 [pristupljeno 22.6.2020.]. p. e39–51. Dostupno na: <http://journals.lww.com/00006250-201601000-00052>
28. Prelabor Rupture of Membranes: ACOG Practice Bulletin, Number 217. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2020 Mar 1 [pristupljeno 23.6.2020];135(3):e80–97. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32080050/>
29. Raju TNK, Mercer BM, Burchfield DJ, Joseph GF. Periviable birth: Executive summary of a Joint Workshop by the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Academy of Pediatrics, and American College of Obstetricians and Gynecologists. *J Perinatol* [Internet]. 2014 [pristupljeno 23.6.2020.];34(5):333–42. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24722647/>
30. McElrath TF, Norwitz ER, Lieberman ES, Heffner LJ. Perinatal outcome after preterm premature rupture of membranes with in situ cervical cerclage. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. Mosby Inc.; 2002 [pristupljeno 23.6.2020.]. p. 1147–52. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12439493/>
31. Roos C, Schuit E, Scheepers H, Bloemenkamp K, Bolte A, Duvekot H, et al. Predictive Factors for Delivery within 7 Days after Successful 48-Hour Treatment of Threatened Preterm Labor. *Am J Perinatol Reports* [Internet]. 2015 Jun 3 [pristupljeno 24.6.2020.];05(02):e141–9. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26495173/>
32. Peaceman AM, Lai Y, Rouse DJ, Spong CY, Mercer BM, Varner MW, et al. Length of latency with preterm premature rupture of membranes before 32 weeks' gestation. *Am J Perinatol* [Internet]. 2015 [pristupljeno 24.6.2020.];32(1):57–62. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24819145/>

33. Cataño Sabogal CP, Fonseca J, García-Perdomo HA. Validation of diagnostic tests for histologic chorioamnionitis: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2018 Sep 1 [pristupljeno 24.6.2020.];228:13–26. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29908373/>
34. Tita ATN, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis [Internet]. Vol. 37, *Clinics in Perinatology*. W.B. Saunders; 2010 [pristupljeno 24.6.2020.]. p. 339–54. Dostupno na: </pmc/articles/PMC3008318/?report=abstract>
35. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015 [Internet]. [pristupljeno 24.6.2020.]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6403a1.htm>
36. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth [Internet]. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2017 [pristupljeno 24.6.2020.]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28321847/>
37. Bolt RJ, van Weissenbruch MM, Lafeber HN, Delemarre-van de Waal HA. Glucocorticoids and lung development in the fetus and preterm infant. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2001 Jul 1 [pristupljeno 25.6.2020.];32(1):76–91. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ppul.1092>
38. Riley CA, Boozer K, King TL. Antenatal Corticosteroids at the Beginning of the 21st Century [Internet]. Vol. 56, *Journal of Midwifery and Women's Health*. J Midwifery Womens Health; 2011 [pristupljeno 25.6.2020.]. p. 591–7. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22060219/>
39. Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, Middleton P, Crowther CA. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth [Internet]. Vol. 2013, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2013 [pristupljeno 25.6.2020.]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23990333/>
40. Crowther CA, Ashwood P, Andersen CC, Middleton PF, Tran T, Doyle LW, et al. Maternal intramuscular dexamethasone versus betamethasone before preterm birth

- (ASTEROID): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Heal* [Internet]. 2019 Nov 1 [pristupljeno 25.6.2020.];3(11):769–80. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31523039/>
41. Wu YW, Colford JM. Chorioamnionitis as a Risk Factor for Cerebral Palsy: A Meta-Analysis. *Obstet Gynecol Surv*. 2001 May;56(5):255–6.
  42. Wu YW. Systematic review of chorioamnionitis and cerebral palsy [Internet]. Vol. 8, *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*. Ment Retard Dev Disabil Res Rev; 2002 [pristupljeno 25.6.2020.]. p. 25–9. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11921383/>
  43. Kenyon SL, Taylor DJ, Collaborative O. Oracle I. 2001;357:979–88.
  44. Hutzal CE, Boyle EM, Kenyon SL, Nash J V., Winsor S, Taylor DJ, et al. Use of antibiotics for the treatment of preterm parturition and prevention of neonatal morbidity: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(6):620.e1-620.e8.
  45. Navathe R, Schoen CN, Heidari P, Bachilova S, Ward A, Tepper J, et al. Azithromycin vs erythromycin for the management of preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2019 Aug 1 [pristupljeno 26.6.2020.];221(2):144.e1-144.e8. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30904320/>
  46. Pierson RC, Gordon SS, Haas DM. A retrospective comparison of antibiotic regimens for preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2014 [pristupljeno 26.6.2020.];124(3):515–9. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25162251/>
  47. Chatzakis C, Papatheodorou S, Sarafidis K, Dinas K, Makrydimas G, Sotiriadis A. Effect on perinatal outcome of prophylactic antibiotics in preterm prelabor rupture of membranes: network meta-analysis of randomized controlled trials. Vol. 55, *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. John Wiley and Sons Ltd; 2020. p. 20–31.
  48. Lee JH, Romero R, Kim SM, Chaemsaitong P, Yoon BH. A new antibiotic regimen treats and prevents intra-amniotic inflammation/infection in patients with preterm PROM. *J Matern Neonatal Med*. 2016;29(17):2727–37.
  49. Wolf MF, Miron D, Peleg D, Rechnitzer H, Portnov I, Salim R, et al. Reconsidering the

- Current Preterm Premature Rupture of Membranes Antibiotic Prophylactic Protocol. *Am J Perinatol*. 2015;32(13):1247–50.
50. Yoon BH, Romero R, Park JY, Oh KJ, Lee JH, Conde-Agudelo A, et al. Antibiotic administration can eradicate intra-amniotic infection or intra-amniotic inflammation in a subset of patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2019 Aug 1 [pristupljeno 27.6.2020.];221(2):142.e1-142.e22. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30928566/>
  51. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2009.
  52. Costantine MM, Weiner SJ. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: A meta-analysis [Internet]. Vol. 114, *Obstetrics and Gynecology*. *Obstet Gynecol*; 2009 [pristupljeno 27.6.2020.]. p. 354–64. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19622997/>
  53. Jung EJ, Byun JM, Kim YN, Lee KB, Sung MS, Kim KT, et al. Antenatal magnesium sulfate for both tocolysis and fetal neuroprotection in premature rupture of the membranes before 32 weeks' gestation. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2018 Jun 3 [pristupljeno 27.6.2020.];31(11):1431–41. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28391733/>
  54. Costantine MM, Drever N. Antenatal Exposure to Magnesium Sulfate and Neuroprotection in Preterm Infants [Internet]. Vol. 38, *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. *Obstet Gynecol Clin North Am*; 2011 [pristupljeno 28.6.2020.]. p. 351–66. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21575805/>
  55. Marret S, Doyle LW, Crowther CA, Middleton P. Antenatal magnesium sulphate neuroprotection in the preterm infant. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2007 Aug [pristupljeno 28.6.2020.];12(4):311–7. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17513184/>
  56. Mackeen AD, Seibel-Seamon J, Muhammad J, Baxter JK, Berghella V. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes [Internet]. Vol. 2014, *Cochrane Database of*

- Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2014 [pristupljeno 28.6.2020.]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24578236/>
57. Nijman TAJ, van Vliet EOG, Naaktgeboren CA, Oude Rengerink K, de Lange TS, Bax CJ, et al. Nifedipine versus placebo in the treatment of preterm prelabor rupture of membranes: a randomized controlled trial: Assessment of perinatal outcome by use of tocolysis in early labor—APOSTEL IV trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2016 Oct 1 [pristupljeno 29.6.2020.];205:79–84. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27567363/>
  58. Lorthe E, Goffinet F, Marret S, Vayssiere C, Flamant C, Quere M, et al. Tocolysis after preterm premature rupture of membranes and neonatal outcome: a propensity-score analysis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017 Aug 1 [pristupljeno 29.6.2020.];217(2):212.e1-212.e12. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28412086/>
  59. Dussaux C, Senat MV, Bouchghoul H, Benachi A, Mandelbrot L, Kayem G. Preterm premature rupture of membranes: is home care acceptable? *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2018 Sep 2 [pristupljeno 29.6.2020.];31(17):2284–92. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28612662/>
  60. Mehra S, Amon E, Hopkins S, Gavard JA, Shyken J. Transvaginal cervical length and amniotic fluid index: Can it predict delivery latency following preterm premature rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2015 Mar 1 [pristupljeno 29.6.2020.];212(3):400.e1-400.e9. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25613399/>
  61. Petit C, Deruelle P, Behal H, Rakza T, Balagny S, Subtil D, et al. Preterm premature rupture of membranes: Which criteria contraindicate home care management? *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 2018 Dec 1 [pristupljeno 29.6.2020.];97(12):1499–507. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30080248/>
  62. Abou El Senoun G, Dowswell T, Mousa HA. Planned home versus hospital care for preterm prelabour rupture of the membranes (PPROM) prior to 37 weeks' gestation [Internet]. Vol. 2014, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons

- Ltd; 2014 [pristupljeno 29.6.2020.]. Dostupno na:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24729384/>
63. Bond DM, Middleton P, Levett KM, van der Ham DP, Crowther CA, Buchanan SL, et al. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome [Internet]. Vol. 2017, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2017 [pristupljeno 30.6.2020.]. Dostupno na:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28257562/>
64. Quist-Nelson J, De Ruigh AA, Seidler AL, Van Der Ham DP, Willekes C, Berghella V, et al. Immediate delivery compared with expectant management in late preterm prelabor rupture of membranes: An individual participant data meta-analysis [Internet]. Vol. 131, Obstetrics and Gynecology. Lippincott Williams and Wilkins; 2018 [pristupljeno 30.6.2020.]. p. 269–79. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29324621/>
65. Morris JM, Roberts CL, Bowen JR, Patterson JA, Bond DM, Algert CS, et al. Immediate delivery compared with expectant management after preterm pre-labour rupture of the membranes close to term (PPROMT trial): A randomised controlled trial. Lancet [Internet]. 2016 Jan 30 [pristupljeno 30.6.2020.];387(10017):444–52. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26564381/>
66. Stramrood CAI, Wessel I, Doornbos B, Aarnoudse JG, Van Den Berg PP, Schultz WCMW, et al. Posttraumatic stress disorder following preeclampsia and PPROM: A prospective study with 15 months follow-up. Reprod Sci [Internet]. 2011 Jul [pristupljeno 30.6.2020.];18(7):645–53. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21421892/>
67. Kunze M, Hart JE, Lynch AM, Gibbs RS. Intrapartum management of premature rupture of membranes: Effect on cesarean delivery rate. Obstet Gynecol [Internet]. 2011 Dec [pristupljeno 1.7.2020.];118(6):1247–54. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22105253/>
68. Pergialiotis V, Bellos I, Fanaki M, Antsaklis A, Loutradis D, Daskalakis G. The impact of residual oligohydramnios following preterm premature rupture of membranes on adverse pregnancy outcomes: a meta-analysis [Internet]. Vol. 222, American Journal of Obstetrics

- and Gynecology. Mosby Inc.; 2020 [pristupljeno 2.7.2020.]. p. 628–30. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.ajog>.
69. Soraisham AS, Singhal N, McMillan DD, Sauve RS, Lee SK. A multicenter study on the clinical outcome of chorioamnionitis in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2009 [pristupljeno 2.7.2020.];200(4):372.e1-372.e6. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19217596/>
  70. Beydoun SN, Yasin SY. Premature rupture of the membranes before 28 weeks: Conservative management. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1986 [pristupljeno 2.7.2020.];155(3):471–9. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3752169/>
  71. Romero R, Gotsch F, Pineles B, Kusanovic JP. Inflammation in Pregnancy: Its Roles in Reproductive Physiology, Obstetrical Complications, and Fetal Injury. *Nutr Rev* [Internet]. 2008 Jun 28 [pristupljeno 3.7.2020.];65(SUPPL.3):S194–202. Dostupno na: <https://academic.oup.com/nutritionreviews/article-lookup/doi/10.1111/j.1753-4887.2007.tb00362.x>
  72. Accordino F, Consonni S, Fedeli T, Kullman G, Moltrasio F, Ghidini A, et al. Risk factors for cerebral palsy in PPRM and preterm delivery with intact membranes\*. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2016 Dec 1 [pristupljeno 3.7.2020.];29(23):3854–9. Dostupno na: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/14767058.2016.1149562>
  73. Burd I, Balakrishnan B, Kannan S. Models of Fetal Brain Injury, Intrauterine Inflammation, and Preterm Birth [Internet]. Vol. 67, *American Journal of Reproductive Immunology*. *Am J Reprod Immunol*; 2012 [pristupljeno 3.7.2020.]. p. 287–94. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22380481/>
  74. Reiman M, Kujari H, Maunu J, Parkkola R, Lapinleimu H, Haataja L. Does Placental Inflammation Relate to Brain Lesions and Volume in Preterm Infants? 2007 [pristupljeno 4.7.2020.]; Dostupno na: [www.jpeds.com](http://www.jpeds.com)
  75. Bo Hyun Yoon, Jong Kwan Jun, Romero R, Kyo Hoon Park, Gomez R, Choi H, et al. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-1 $\beta$ , and tumor necrosis factor- $\alpha$ ), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol*

- [Internet]. 1997 [pristupljeno 4.7.2020.];177(1):19–26. Dostupno na:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9240577/>
76. Wu YW, Colford JM. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta-analysis [Internet]. Vol. 284, *Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2000 [pristupljeno 4.7.2020.]. p. 1417–24. Dostupno na:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10989405/>
77. Eklind S, Mallard C, Leverin AL, Gilland E, Blomgren K, Mattsby-Baltzer I, et al. Bacterial endotoxin sensitizes the immature brain to hypoxic-ischaemic injury. *Eur J Neurosci* [Internet]. 2001 [pristupljeno 4.7.2020.];13(6):1101–6. Dostupno na:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11285007/>
78. Gomez R, Romero R, Nien JK, Medina L, Carstens M, Kim YM, et al. Antibiotic administration to patients with preterm premature rupture of membranes does not eradicate intra-amniotic infection. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2007 Jan 7 [pristupljeno 5.7.2020.];20(2):167–73. Dostupno na:  
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14767050601135485>
79. Bendon RW, Faye-Petersen O, Pavlova Z, Qureshi F, Mercer B, Miodovnik M, et al. Fetal membrane histology in preterm premature rupture of membranes: Comparison to controls, and between antibiotic and placebo treatment. *Pediatr Dev Pathol* [Internet]. 1999 Nov [pristupljeno 5.7.2020.];2(6):552–8. Dostupno na:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10508879/>
80. Kacerovsky M, Romero R, Stepan M, Stranik J, Maly J, Pliskova L, et al. Antibiotic administration reduces the rate of intraamniotic inflammation in preterm prelabor rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2020 Jul 1 [pristupljeno 5.7.2020.];223(1):114.e1-114.e20. Dostupno na:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000293782030065X>
81. Romero R, Hagay Z, Nores J, Sepulveda W, Mazor M. Eradication of *Ureaplasma urealyticum* from the amniotic fluid with transplacental antibiotic treatment. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1992 [pristupljeno 6.7.2020.];166(2):618–20. Dostupno na:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1536243/>



82. Witt A, Sommer EM, Cichna M, Postlbauer K, Widhalm A, Gregor H, et al. Placental passage of clarithromycin surpasses other macrolide antibiotics. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2003 Mar 1 [pristupljeno 7.7.2020.];188(3):816–9. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12634663/>
83. Bayraktar MR, Ozerol IH, Gucluer N, Celik O. Prevalence and antibiotic susceptibility of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in pregnant women. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2010 Feb [pristupljeno 7.7.2020.];14(2). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19515594/>
84. Yoon BH, Romero R, Lim J-H, Shim S-S, Hong J-S, Shim J-Y, et al. The clinical significance of detecting *Ureaplasma urealyticum* by the polymerase chain reaction in the amniotic fluid of patients with preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2003 Oct 1 [pristupljeno 7.7.2020.];189(4):919–24. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937803008391>
85. Murch SH. Toll of allergy reduced by probiotics [Internet]. Vol. 357, *Lancet*. Elsevier Limited; 2001 [pristupljeno 7.7.2020.]. p. 1057–9. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11297952/>
86. Thomson AJ. Care of Women Presenting with Suspected Preterm Prelabour Rupture of Membranes from 24+0 Weeks of Gestation: Green-top Guideline No. 73. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2019 Aug 1 [pristupljeno 7.7.2020.];126(9):e152–66. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31207667/>
87. Lewis DF, Adair CD, Robichaux AG, Jaekle RK, Moore JA, Evans AT, et al. Antibiotic therapy in preterm premature rupture of membranes: Are seven days necessary? A preliminary, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2003 Jun 1 [pristupljeno 7.7.2020.];188(6):1413–7. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12824971/>
88. Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial. *Lancet* [Internet]. 2008 Oct [pristupljeno 7.7.2020.];372(9646):1310–8. Dostupno na:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673608612027>

89. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJS. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: A meta-analysis [Internet]. Vol. 288, *Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2002 [pristupljeno 7.7.2020.]. p. 728–37. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12169077/>
90. Gonçalves LF, Chaiworapongsa T, Romero R. Intrauterine infection and prematurity [Internet]. Vol. 8, *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*. Ment Retard Dev Disabil Res Rev; 2002 [pristupljeno 7.7.2020.]. p. 3–13. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11921380/>
91. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, et al. The preterm parturition syndrome [Internet]. Vol. 113, *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. BJOG; 2006 [pristupljeno 7.7.2020.]. p. 17–42. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17206962/>

## 7. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 28. rujna 1994. godine u Zagrebu. Završio sam osnovnu školu Nikole Hribara i opću gimnaziju u Velikoj Gorici te potom upisao Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Položio sam tečaj CERTAIN pristupa – „Poboljšanje ishoda u hitnoj službi i jedinici intenzivnog liječenja“ provedenog na Nastavnom zavodu za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“ u suradnji s Mayo klinikom. Bio sam demonstrator na Katedri za anatomiju. Prisustvovao sam FIAMC kongresu 2018. godine u Zagrebu. Autor sam nekoliko znanstvenih radova. Trenutno sam član multidisciplinarnog tima koji razvija aplikaciju o interakcijama lijekova. Govorim engleski i talijanski jezik. Tijekom studiranja, bio sam aktivni član studentske nogometne sekcije Medicinskog fakulteta. U slobodno vrijeme aktivno se bavim sportom.