

Rani prijevremeni porod

Oklopčić, Ivana

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:105:061574>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-28**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ivana Oklopčić

Rani prijevremeni porod

Diplomski rad



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za ginekologiju i porodništvo Kliničke Bolnice „Sveti Duh“ pod vodstvom prim. dr. sc. Ivanke Bekavac Vlatković, dr.med i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019/2020.

Kratice

ACTH – adrenokortikotropni hormon (eng. *adrenocorticotropic hormone*)

BMI – indeks tjelesne mase (eng. *body mass index*)

CRH – hormon koji otpušta kortikotropin (eng. *corticotropin-releasing hormone*)

CAP – protein povezan s kontrakcijom (eng. *contraction associated protein*)

DHEA-S – dehidroepiandrosteron sulfat (eng. *dehydroepiandrosterone sulfate*)

fFN – fetalni fibronektin

GD – gestacijska dob

hCG – humani korionski gonadotropin (eng. *and human chorionic gonadotropin*)

IL – interleukin

LEEP – ekscizija električnom omčom (eng. *loop electrosurgical excision procedure*)

LH –luteinizirajući hormon (eng. *luteinizing hormone*),

PAMG-1 – posteljični alfa mikroglobulin-1 (eng. *placental alpha microglobulin-1*)

PG – prostaglandin

pIGFBP-1 – protein koji se veže fosforilirani inzulinu sličan faktor rasta (eng. *insulin-like growth factor-binding protein 1*)

PPROM – prijevremeno prsnuće plodovih ovoja prije termina (eng. *preterm premature rupture of membranes*)

PROM – prijevremeno prsnuće plodovih ovoja (eng. *premature rupture of membranes*)

TA-UZV – transabdominalni ultrazvuk

TNF – čimbenik tumorske nekroze (eng. *tumor necrosis factor*)

TV-UZV – transvaginalni ultrazvuk

Sadržaj

SAŽETAK

SUMMARY

UVOD

1

TERMINOLOGIJA

1

EPIDEMIOLOŠKI PODACI

2

ETIOPATOGENEZA I RIZIČNI ČIMBENICI

3

FIZIOLOGIJA PORODA

3

ETIOLOGIJA I PATOGENEZA PRIJEVREMENOG PORODA

7

SPONTANI PRIJEVREMENI POROD S INTAKTNIM PLODOVIM OVOJIMA

9

Infekcije

9

Distenzija maternice

10

Insuficijencija cerviksa

10

Stres majke i fetusa

11

PRIJEVREMENI POROD ZBOG PRIJEVREMENOG PRSNUĆA PLODOVIH OVOJA

12

IJATROGENI PRIJEVREMENI POROD

12

ISHODI I KOMPLIKACIJE RANOG PRIJEVREMENOG PORODA

14

MORBIDITET

14

MORTALITET

15

DIJAGNOSTIČKA EVALUACIJA PRIJEVREMENOG PORODA I PREDIKTIVNI ČIMBENICI

16

PROCJENA RIZIKA TIJEKOM TRUDNOĆE

16

KLINIČKA SLIKA

16

DIJAGNOSTIČKA EVALUACIJA

16

Konačna dijagnoza prijevremenog poroda

18

FETALNI FIBRONEKTIN I DRUGI BILJEZI PRIJEVREMENOG PORODA

18

LIJEČENJE

19

ZBRINJAVANJE SPONTANOG PORODA S INTAKTNIM PLODOVIM OVOJIMA

19

Profilaksa za prevenciju neonatalnog morbiditeta i mortaliteta

19

Tokolitici

19

ZBRINJAVANJE PRIJEVREMENOG PORODA ZBOG RUPTURE PLODOVIH OVOJA

20

ZAKLJUČAK

21

ZAHVALE

22

LITERATURA

23

ŽIVOTOPIS

26

Sažetak

Naslov: Rani prijevremeni porod

Autor: Ivana Oklopčić

Rani prijevremeni porod je porod između 28. i 32. tjedna trudnoće. Prijevremeni porod predstavlja globalni problem i nosi rizike za razvoj niza kratkoročnih i dugoročnih posljedica. Iako se povezuje s raznim rizičnim čimbenicima, etiologija i patogeneza i danas ostaju svojevrsna nepoznanica. Zbog nezrelosti brojnih organa i organskih sustava, nedonošenost je najčešći uzrok novorođenačkih i dojenačkih smrti te je među vodećim uzrocima cerebralne paralize i neurorazvojnih poremećaja. Predstavlja problem i što se tiče dijagnostike, pošto najčešće nema jasnu kliničku sliku i rane simptome, nego se očituje upravo prijevremenim rađanjem, a suvremena se terapija temelji na odgađanju poroda i sprječavanju komplikacija nedonošenosti. S napretkom tehnologije i medicine, odnosno neonatalne intenzivne njege, preko 90% nedonoščadi preživi rani prijevremeni porod. Unatoč tome, šanse za razvoj dugoročnih posljedica i teških tjelesnih i duševnih nedostataka relativno su visoke, što predstavlja financijsko, ali i socijalno i emocionalno opterećenje. Zbog nejasne etiologije i patogeneze, otežane dijagnostike te nemogućnosti liječenja uzroka, prijevremeni porod predstavlja velike izazove u strategijama prevencije i liječenja te je zbog toga materijal vrijedan daljnjeg istraživanja.

Ključne riječi: rani prijevremeni porod, nedonešenost, komplikacije trudnoće

Summary

Title: Very preterm birth

Author: Ivana Oklopčić

Very preterm birth occurs between 28th and 32nd week of pregnancy. Preterm birth represents a big global problem and it can cause short-term and long-term consequences. Even though it's connected with lots of risk factors, etiology and pathogenesis remain unknown. Because of immaturity of numerous organs and organ systems, prematurity is the most common cause of neonatal and infant deaths and it's one of the leading causes of cerebral palsy and other neurodevelopmental sequelae. It mostly presents with preterm onset of labor without early symptoms or other specific clinical findings, and that's why it's also a diagnostic issue. Once labor begun, contemporary medicine suggests delaying labor and preventing neonatal complications because no causal treatment is available. With technological and medical improvements, especially of neonatal intensive care, more than 90% of premature infants survives very preterm birth. However, there is relatively high risk for development of long-term consequences and severe handicaps that represent financial and socioemotional burden. Its unclear etiology and pathogenesis, diagnostic problems and non-causal treatment represent big challenges in strategies of preventions and treatment and because of that it's a material worth of further research.

Keywords: very preterm birth, prematurity, pregnancy complications

Uvod

Terminologija

Trudnoća traje 280 dana, odnosno 40 tjedana od prvog dana posljednje menstruacije. Svaki porod koji uslijedi prije navršenih 37 tjedana jest prijevremeni, a dijete tada nazivamo nedonoščetom (lat. praematurus), dok je trudnoća dulja od 42 tjedna prenošena (1).



Shema 1. Podjela poroda ovisno o trajanju trudnoće. Prema: Đelmiš J, Orešković S. Fetalna medicina i opstetricija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.

Obzirom na gestacijsku dob, prijevremeni se porod dijeli na:

- **ekstremno rani prijevremeni** (manje od 28 tjedana),
- **rani prijevremeni** (28 do 32 tjedna) i
- **umjereni do kasni prijevremeni porod** (32 do 37 tjedana) (2).

Mrtvorodenje (fetalna smrt) je smrt prije potpunog istiskivanja ili vađenja ploda iz majke. Do mrtvorodenja može doći u trudnoći ili u porođaju, a na to upućuju izostanak disanja, kucanja srca, pulsacija pupkovine i voljnih pokreta (1).

Porođajna masa prva je izmjerena masa nakon rođenja. Fiziološki raspon porođajne mase iznosi 2500 do 4000 g. Dijete teže od 4000 g naziva se **makrosomnim**. Djeca **niske porođajne mase** imaju masu manju od 2500 g, djeca **vrlo niske porođajne mase** imaju masu manju od 1500 g, a djeca **izrazito niske porođajne mase** imaju masu manju od 1000 g (1).

Perinatalno razdoblje počinje s navršena 22 tjedna trudnoće do 7. dana života (1).

Novorođenačko (neonatalno) razdoblje obuhvaća prvih 27 dana života.

Neonatalna smrt je smrt unutar tog perioda, a može biti rana (0-6 dana starosti), i kasna (7-27 dana starosti). **Postneonatalna smrt** je između navršenih 28 i 364 dana (1), dok se dojenačka smrt definira kao smrt između 0 i 364 navršena dana života (3).

Epidemiološki podaci

Procjenjuje se da se diljem svijeta u 2013. godini prijevremeno rodilo barem jedno od deset novorođenčadi, tj. bilo je ukupno oko 15 milijuna nedonoščadi. Nadalje, diljem svijeta oko milijun djece mlađe od 5 godina umre zbog komplikacija prijevremenog poroda (4). Prijevremeni je porod također vodeći uzrok cerebralne paralize u preživjele djece te je povezan s ostalim dugoročnim komplikacijama u razvoju (5).

U Republici Hrvatskoj 2018. prijevremeno je rođeno 5,99% djece od kojih je 10,39% rođeno između 28. i 32. tjedna (6). Nedonošenost je jedan od najčešćih uzroka dojenačke smrti u Hrvatskoj. Tome najviše pridonose respiracijski distres novorođenčeta, infekcije te prijevremeni porod kod blizanačkih trudnoća. Također su zabilježeni slučajevi dojenačke smrti bez drugih uzroka osim niske porođajne težine i/ili prekratkog trajanja trudnoće. Najveći broj dojenčadi umrlih zbog perinatalnih uzroka umire neposredno po rođenju, odnosno prvog dana života (3).

Prijevremeni je porod najčešći uzrok antenatalnih hospitalizacija (7) i veliki financijski problem. U SAD-u je u 2007. za bolničko liječenje prijevremeno rođene djece potrošeno čak 16 milijardi dolara od čega je trošak na djecu rođenu prije 32. tjedna iznosio 11 milijardi (4). U odnosu na donešeno dijete, troškovi zdravstva za nedonošeno dijete su veći preko 20 puta. Ovdje nisu uračunati troškovi obitelji djece s invaliditetom kroz cijeli njihov život. Uz financijsko opterećenje, obitelji se prijevremeno rođene djece također trebaju nositi s teretom dugoročnih posljedica koje nerijetko uzrokuju obiteljske probleme. Usprkos velikom napretku neonatalne njege, djeca rođena prije 32. tjedna i dalje su pod visokim rizikom za neurološke posljedice, od čega su najčešći kognitivni i motorički deficiti. Uz ostale komplikacije nedonošenosti, kognitivni deficiti su dugoročne posljedice za koje se ne bilježi značajnije poboljšanje unatoč modernom pristupu liječenju (5,8).

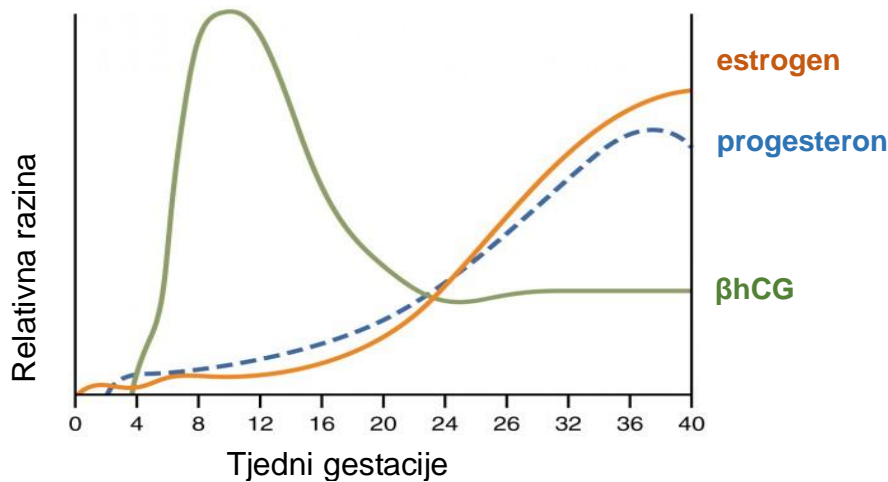
Etioopatogeneza i rizični čimbenici

Fiziologija poroda

Porod se definira kao kontrakcije maternice koje dovode do vidljive dilatacije cerviksa kako bi se omogućila ekspulzija ploda i posteljice iz maternice. Iako zvuči jednostavno, porod se sastoji od mnogih pripremnih koraka koji započinju puno prije samog rađanja ploda. Ti su procesi potaknuti parakrinim i autokrinim signalima koji potiču od majke i fetusa (9). Postoje četiri preklapajuće faze poroda koje odgovaraju velikim fiziološkim promjenama miometrija i cerviksa tijekom trudnoće:

1. faza mirovanja,
2. faza pripreme za porod,
3. faza poroda (koja obuhvaća prva tri porođajna doba),
4. faza involucije (puerperij) (10).

Te su faze posljedica balansirano hormonskog miljea koji je ključan za održavanje gestacije i inicijacije poroda. Hormonska regulacija gestacije i poroda postiže se kroz kompleksne biokemijske puteve i uključuje velik broj medijatora koji djeluju tako da smanjuju ili povećavaju aktivnost miometrija, te stabiliziraju ili remodeliraju vrat maternice. Regulacija je predominantno ostvarena između estrogena i progesterona, ali oksitocin, relaksin, CRH (eng. *corticotropin-releasing hormone*), LH (eng. *luteinizing hormone*), hCG (eng. *and human chorionic gonadotropin*) i mnogi drugi hormoni pridonose regulaciji gestacije i poroda (9).



Slika 1. Razina estrogena, progesterona i hCG-a tijekom trudnoće; prilagođeno prema Betts JG, Young KA, Wise JA, Johnson E, Poe B, Kruse DH, et al. *Maternal Changes During Pregnancy, Labor, and Birth | Anatomy and Physiology II* [Internet]. Publisher/website: OpenStax Book title: *Anatomy and Physiology*. 2013 [cited 2020 Jun 9]. Available from: <https://courses.lumenlearning.com/suny-ap2/chapter/maternal-changes-during-pregnancy-labor-and-birth/>:

Faza mirovanja počinje prije same implantacije i traje gotovo do kraja trudnoće (10). Drugim riječima, oko 95% trajanja trudnoće je karakterizirano mirovanjem miometrija (10), što je rezultat djelovanja progesterona, prostaciklina i relaksina (9).

Progesteron smanjuje kontraktilnost maternice tako da inhibira CAP-ove (eng. *contraction-associated protein*) i smanjuje broj međustaničnih mostića (gap junctions) (9). Relaksin je protein proizveden u žutom tijelu, posteljici i decidui, a ciljna tkiva su mu cerviks, miometrij, endometrij i decidua. Razine relaksina na vrhuncu su na kraju prvog trimestra, nakon čega padaju i ponovo se pojačano izlučuje pred sami porod. Relaksin ima ključnu ulogu u supresiji motiliteta maternice i remodeliranja vezivnog tkiva u pripremanju za porod (9).

U ovoj fazi dolazi do opsežnih promjena u veličini i prokrvljenosti maternice u sklopu prilagodbe na trudnoću (10). Cerviks održava svoju ulogu granice između korioamnionske membrane i okoliša (9), no kreće prvi stadij njegovog remodeliranja, odnosno omekšanje, koje se u prošlosti koristilo za dijagnosticiranje trudnoće, a opisao ga je Hegar 1895. godine kao palpabilno omekšanje donjeg uterinog segmenta između 4. i 6. tjedna gestacije (10). Iako u ovoj fazi kreće remodeliranje cerviksa, bitno je da se održi njegov anatomske i strukturni integritet kako bi se trudnoća iznijela do termina. Prerano dozrijevanje i dilatacija cerviksa, strukturni poremećaji, ili kombinacija navedenog mogu uzrokovati prijevremeni porod (10).

Faza pripreme za porod obuhvaća zadnjih 6 do 8 tjedana trudnoće i poremećaji u toj fazi mogu uzrokovati prijevremeni porod ili prenošenje trudnoće (10). Ovu fazu karakteriziraju opsežnije promjene miometrija i dozrijevanje cerviksa (1):

- **Promjene miometrija** pripremaju maternicu za trudove, odnosno porođajne kontrakcije. Zbog porasta razine estrogena, CRH (eng. *corticotropin-releasing hormone*) i rastezanja maternice dolazi do promjena u ekspresiji gena koji kodiraju proteine potrebne za kontrolu kontraktilnosti, odnosno CAP-ova, koji uključuju receptore za oksitocin, prostaglandine i koneksin 43 (11). Oksitocin izaziva kontrakciju mišićnih stanica miometrija prijenosom signala unutar stanične membrane i intracelularnom kaskadom koja slijedi nakon aktivacije oksitocinskog receptora (1). Također djeluje i indirektno na način da potiče decidualnu proizvodnju prostaglandina. Odgovor miometrija na oksitocin ovisi o gestacijskoj dobi i fazi poroda, ovisno o omjeru količine progesterona i estrogena u tom trenutku. Broj receptora za oksitocin značajno raste kako trudnoća napreduje i dostiže vrhunac u početku poroda (9).
- **Dozrijevanje cerviksa** uključuje opsežnije remodeliranje vezivnog tkiva, što rezultira većom cervikalnom popustljivošću i dilatacijom. Ti događaji su posljedica djelovanja istih hormona kao i na miometriju u ovoj fazi (10).

Faza poroda odnosi se na aktivni porod i obuhvaća prva tri porođajna doba. Počinje stimulacijom kontrakcija miometrija te dilatacijom cerviksa, a završava rađanjem djeteta i posteljice (1).

Tijekom zadnjeg trimestra dolazi do povišenja razine posteljičnog CRH (eng. *corticotropin-releasing hormone*) koji s ACTH (eng. *adrenocorticotropin*) povisuje majčinu i fetalnu proizvodnju steroidnih hormona. Povišenje kortizola u majke i fetusa dalje povisuje sekreciju posteljičnog CRH, odnosno dolazi do pozitivne povratne sprege koja ne prestaje do poroda. Povišene razine CRH također stimuliraju fetalnu biosintezu DHEA-S (eng. *dehydroepiandrosterone sulfate*) koja povisuje majčine razine estrogena, pogotovo estriola koji ubrzava sazrijevanje cerviksa (10). Blizu termina poroda povećava se količina estrogena, za kojeg se smatra kako facilitira porod povećavajući osjetljivost maternice na oksitocin i $PGF_2-\alpha$ (9), inhibira pretvorbu pregnenolona u progesteron i smanjuju metabolizam prostaglandina (1). Tijekom porođaja estrogeni aktivno djeluju na više načina: mijenjaju akcijski potencijal na membranama miofibrila miometrija, povisuju unutarstaničnu

koncentraciju kalcija, povećavaju količinu međustaničnih mostića i djeluju na umnažanje receptora za relaksin na miometriju (1). Događaji tijekom poroda na biokemijskoj razini uključuju povećanu sintezu citokina i nalikuju upalnoj reakciji (12).

Faza involucije (puerperij) analogna je četvrtome porođajnome dobu u kojemu dolazi do promjena koje maternicu dovode u stanje prije trudnoće (1).

Etiologija i patogeneza prijevremenog poroda

Etiološki se prijevremeni porod svrstava u dvije široke skupine:

- spontani (s intaktnim plodovim ovojem ili s zbog prijevremenog prsnuća plodovih ovoja) ili
- inducirani, tj. ijatrogeni (zbog majčinih ili fetalnih indikacija) (13).

Iako mehanizam nastanka prijevremenog poroda nije do kraja razjašnjen, očito je kako različiti mehanizmi dovode do zajedničkog finalnog puta koji dovodi do prijevremenog poroda, a uključuje pojačanu kontraktilnost maternice, dilataciju cerviksa i rupturu plodovih ovoja, kao i u terminskom porodu (14,15). Razni patološki procesi mogu interferirati s fiziološkim komponentama tog puta i uzrokovati prijevremeni porod (15). Različiti se čimbenici dovode u vezu s prijevremenim porodom kao npr. socioekonomski status, crna rasa, prijevremeni porod u anamnezi, kratki period između trudnoća, niski BMI, dob majke (vrlo mlade ili starije roditelje), težak fizički rad, pušenje, pretjerano konzumiranje alkohola, dijabetes majke, medicinski potpomognuta oplodnja i bolesti zuba (13,14). Od svih mogućih uzroka, jedino je za intraamnijsku infekciju dokazano da je uzročno-posljedično povezana s prijevremenim porodom. Za ostale se uzroke pretpostavlja povezanost na temelju kliničkih, epidemioloških, patoloških ili eksperimentalnih studija (15). U tablici 1. navedeni su rizični faktori za prijevremeni porod.

Tablica 1. Rizični čimbnici za prijevremeni porod. Prema: Simmons LVE, Rubens CE, Darmstadt GL, Gravett MG. Preventing Preterm Birth and Neonatal Mortality: Exploring the Epidemiology, Causes, and Interventions. Semin Perinatol [Internet]. 2010;34(6):408-15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2010.09.005>

Ginekološka anamneza majke

- prijevremeni porod u prošlim trudnoćama
- kriruški zahvati na cerviksu (konična biopsija, LEEP)
- anomalije maternice
- višestruke dilatacije i evakuacije u prošlim trudnoćama

Demografska obilježja

- <17 ili >35 godina
- niski stupanj obrazovanja
- razvedene/neudane majke
- niži socioekonomski status
- kratki period između trudnoća (<6 mjeseci)
- ostali sociološki faktori (loš pristup medicinskim ustanovama, fizičko nasilje,...)

Status uhranjenosti/fizička aktivnost

- BMI <19 kg/m²
- slaba uhranjenost
- dugo radno vrijeme (> 80 sati tjedno)
- težak fizički rad (rad u smjenama, stajanje > 8 sati)

Trenutni status trudnice i trudnoće

- koncepcija metodama potpomognute oplodnje
- višeploidne trudnoće
- fetalna patologija (kromosomske anomalije, strukturne abnormalnosti, restrikcija rasta,...)
- vaginalno krvarenje (u prvom i/ili drugom tromjesečju, abrupcija placente, placenta previa)
- polihidramnion ili oligohidramnion
- podležeće bolesti majke (hipertenzija, dijabetes, bolesti štitnjače, astma,...)
- abdominalni kirurški zahvati tijekom trudnoće
- problemi vezani uz mentalno zdravlje (stres, depresija)
- rizično ponašanje (pušenje, pretjerano konzumiranje alkohola, konzumiranje heroina i kokaina)
- infekcije (bakterijska vaginoza, trihomonijaza, klamidija, gonoreja, sifilis, urinarne infekcije, teške virusne infekcije, intrauterine infekcije)
- kontrakcije maternice
- skraćena duljina cerviksa između 14. i 28. tjedna
- pozitivan fFN između 22. i 34. tjedna

Spontani prijevremeni porod s intaktnim plodovim ovojmima

Učestalost spontanih prijevremenih poroda s intaktnim plodovim ovojmima je 40-50% od svih prijevremenih poroda (16). To je multifaktorijalni proces koji nastaje kao rezultat međudjelovanja različitih čimbenika koji potiču miometriju da prijeđe iz stadija mirovanja u kontraktilno stanje (10,13). Dalje opisani mehanizmi u tekstu obuhvaćaju uzroke svih prijevremenih poroda, neovisno o gestacijskoj dobi. Predominantni uzroci ranog prijevremenog poroda su infekcije i upale, decidualna krvarenja te insuficijencija cerviksa (17).

Infekcije

Svaki četvrti prijevremeni porod rezultat je intraamnijske infekcije koje su većinom subkliničke (15). Mikroorganizmi mogu dospjeti do maternice i ploda na tri načina:

- transplacentalnim prijenosom sistemske infekcije majke,
- iz peritonealne šupljine kroz jajovod i
- ascendentno iz vagine kroz cerviks, što je ujedno i najčešći put (10).

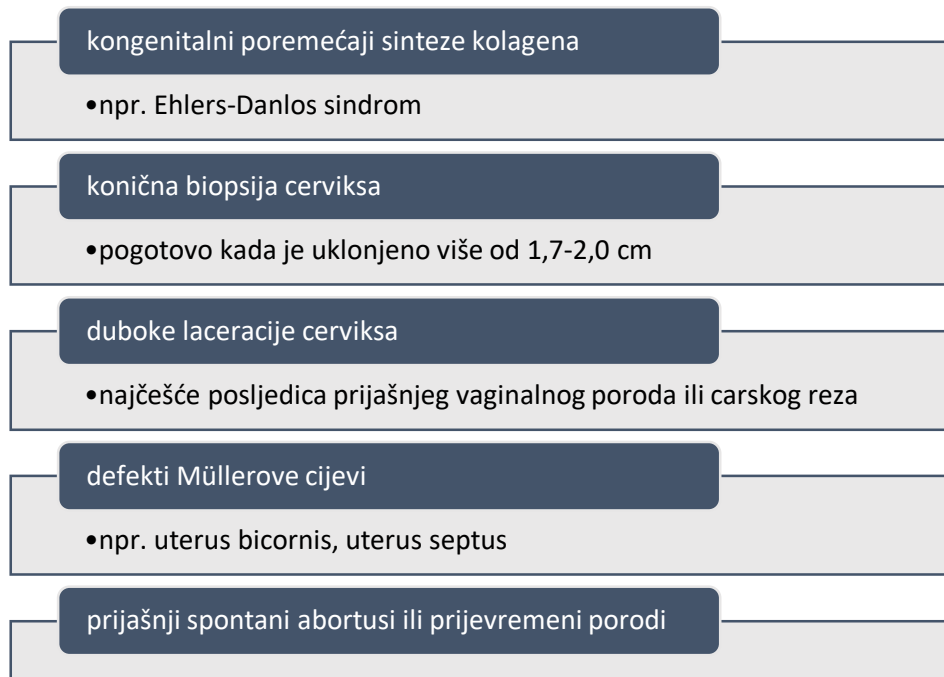
U zdravih žena vaginalnom florom dominiraju bakterije iz roda *Lactobacillus*, pogotovo kod trudnica kod kojih je broj laktobacila fiziološki dodatno uvećan. Ako to nije slučaj, povećan je rizik od prijevremenog poroda uzrokovanog infekcijom zbog promjene pH i veće mogućnosti umnažanja drugih mikroorganizama (18). Ti mikroorganizmi dalje koloniziraju cerviks, deciduu, plodove ovoje i ulaze u amnijsku šupljinu (10). Najčešće detektirani mikroorganizmi iz amnijske šupljine i plodovih ovoja prijevremeno završenih trudnoća su *Ureaplasma urealyticum*, *Fusobacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Mycoplasma hominis* i *Gardnerella vaginalis* (5,10,19). Budući da navedeni mikroorganizmi nisu osobito virulentni, smatra se kako je prijevremeni porod uzrokovan pretjeranom upalnom reakcijom majke i/ili fetusa za koju je dokazana genetska podloga (5). Nakon ulaska patogena u amnijsku šupljinu dolazi do upalnog odgovora koji uključuje aktivnost mnogih citokina i proupalnih glasnika koji dovode do kontrakcija miometrija i prijevremene ekspanzije fetusa (18). Mikroorganizmi i njihovi produkti, poput liposaharida, prepoznati su od strane imunskog sustava i induciraju proizvodnju raznih medijatora upale uključujući IL-1 β , IL-6, IL-8, CCL2 (eng. C-C motif ligand 2), TNF- α (eng. *tumor necrosis factor alpha*), prostaglandine i proteaze koji mogu potaknuti kontrakcije miometrija i dovesti do ruptur plodovih ovoja (10,15).

Distenzija maternice

Pretjerano rastezanje maternice potiče ekspresiju CAP (eng. *contraction-associated protein*) gena. CAP geni uključuju i one gene za gap-junction proteine kao što su *connexin 43*, oksitocinske receptore i prostaglandin sintazu. Postoje također i TREK-1 (eng. *TWIK-related potassium channel*) kanali – kalijevi kanali inducirani rastezanjem, kojih tijekom gestacije na stanicama miometrija ima više, a tijekom poroda manje. Takav se obrazac ekspresije dovodi u vezu s relaksacijom maternice tijekom trudnoće. Iako se ovi i drugi mehanizmi regulacije kontraktilnosti miometrija još istražuju, jasno je da pojačano rastezanje maternice uzrokuje prestanak faze mirovanja miometrija. Pretjerana distenzija maternice također dovodi do aktivacije placento-fetalne endokrine kaskade. To rezultira ranim porastom majčinih CRH-RH i razine estrogena koji dalje potiču ekspresiju miometrijskih CAP gena (10). U istraživanju Waldorf i suradnika (8) na primatima trudnim je ženka umetnut intraamnijski balon za razliku od kontrolne skupine kojoj je intraamnijski injicirana fiziološka otopina te su se pratile razine upalnih parametara. Prijevremeni porod je zabilježen u 3 od 6 životinja i korelirao je s veličinom umetnutog balona i stupnjem distenzije maternice. Dokazano je kako nakon mehaničkog stresa, odnosno pretjerane distenzije maternice dolazi do značajnog povišenja upalnih parametara povezanih s prijevremenim porodom (IL-1b, TNF- α , IL-6, IL-8, CCL2, prostaglandin E2, prostaglandin F2a). Prerano i pretjerano rastezanje maternice uz endokrinu aktivnost mogu potaknuti događaje koji pomiču vrijeme aktivacije miometrija, uključujući sazrijevanje i skraćivanje cerviksa (8). Shodno svemu navedenom, može se bez sumnje reći kako su višepodne trudnoće i polihidramnij rizični čimbenici koji pogoduju prijevremenom porodu (8,10). Štoviše, višepodne trudnoće predstavljaju skoro 10 puta veći rizik za prijevremeni porod od jednoplodnih (13).

Insuficijencija cerviksa

Insuficijencija cerviksa definira se kao nemogućnost vrata maternice da zadrži fetus u maternici bez prisutnih kontrakcija maternice u drugom i trećem trimestru trudnoće (10,20). Ovo je stanje povezano sa spontanim pobačajima, nedonošenosti i nepovoljnim opstetričkim i neonatalnim ishodima (20). Uzroci i dalje nisu u potpunosti identificirani, no prepoznati su rizični čimbenici poput kongenitalnih poremećaja, gubitka cervikalnog tkiva nakon kirurške intervencije, traumatske ozljede ili infekcije (17) i navedeni su u Shemi 2.



Shema 2. Rizični čimbenici za insuficijenciju cerviksa. Prema: Ray JG, Park AL, Fell DB. Mortality in infants affected by preterm birth and severe small-for-gestational age birth weight. *Pediatrics*. 2017;140(6).

Duljina cerviksa kraća od 25 mm povezana je većom učestalošću prijevremenih poroda, no patofiziološka podloga još uvijek nije sasvim jasna (17). Problem kod insuficijencije cerviksa je u tome što je u većini slučajeva asimptomatska dok ne dođe do prijevremenog poroda (21).

Stres majke i fetusa

Tijekom zadnjeg trimestra, u fiziološkim uvjetima u trudnoći, dolazi do povišenja razine posteljичnog CRH (eng. corticotropin-releasing hormone) koji s ACTH (adrenokortikotropni hormon, eng. adrenocorticotropin) povisuje majčinu i fetalnu proizvodnju steroidnih hormona (10). Povišenje kortizola u majke i fetusa dalje povisuje sekreciju posteljичnog CRH, odnosno dolazi do pozitivne povratne sprege koja ne prestaje do poroda. Povišene razine CRH također stimuliraju fetalnu biosintezu DHEA-S (eng. *dehydroepiandrosterone sulfate*) koja povisuje majčine razine estrogena, pogotovo estriola koji ubrzava sazrijevanje cerviksa. Tijekom prekonceptijskog razdoblja i/ili trudnoće, stresori mogu biti u rangu od teškog fizičkog rada do anksioznosti ili depresije, a svi se očituju povišenjem razine kortizola u krvi majke. Posljedično, povišenje majčinog i/ili fetalnog kortizola može uspostaviti pozitivnu povratnu spregu i uz povišenje razina estrogena prekinuti mirovanje miometrija(5,10,15).

Prijevremeni porod zbog prijevremenog prsnuća plodovih ovoja

Prijevremeno prsnuće plodovih ovoja uzrok je 20- 30% svih prijevremenih poroda (16). Kod terminskog poroda plodovi ovoji pucaju zbog progresivnog slabljenja ovoja kao rezultat remodeliranja kolagena, apoptoze i povećanog intrauterinog tlaka tijekom kontrakcija miometrija (5). Do prijevremenog prsnuća plodovih ovoja (eng. *preterm premature rupture of membranes- PPRM*) može doći iz raznih razloga, ali se najčešće povezuje s intrauterinom infekcijom i upalom (10). Uloga ascendentne infekcije u patogenezi prijevremenog prsnuća plodovih ovoja je ostvarena različitim mehanizmima. Bakterijske proteaze (kolagenaze i fosfolipaze) mogu uzrokovati slabljenje plodovih ovoja. Ascendentna bakterijska kolonizacija također može uzrokovati lokalni upalni odgovor posredovan citokinima i interleukinima (IL1- β , IL-6, IL-8, CCL2, TNF- α), prostaglandinima i metaloproteazama i tako potaknuti kontrakcije miometrija, oslabiti plodove ovoje, dok dilatacija cerviksa može rezultirati izlaganjem plodovih ovoja mikroorganizmima i smanjenjem čvrstoće tkiva (5,10,14). Već su prije navedeni rizični faktori za prijevremeni porod (nizak socioekonomski status, crna rasa, prijevremeni porod u anamnezi, kratki period između trudnoća, niski BMI, dob majke (vrlo mlade ili starije roditelje), težak fizički rad, pušenje, pretjerano konzumiranje alkohola, dijabetes majke, medicinski potpomognuta oplodnja i bolesti zuba) i svi se oni dovode u vezu i s prijevremenom rupturom plodovih ovoja, no od njih najjači je faktor rizika prijevremeni porod zbog puknuća plodovih ovoja u anamnezi majke (5,13,14).

Također je dokazano kako i geni imaju ulogu u patogenezi prijevremenog poroda. Postoje polimorfizmi u genima povezanim s regulacijom upale i infekcije te u genima nužnim za sintezu i izgradnju kolagena koji mogu biti predisponirajući faktori u mehanizmu nastanka prijevremenog poroda zbog insuficijencije cerviksa ili prijevremene rupture plodovih ovoja (10).

Ijatrogeni prijevremeni porod

Indikacije za ijatrogeni prijevremeni porod mogu se podijeliti u majčine i fetalne i uzrokuju 20- 30% svih prijevremenih poroda (16). Od majčinih su najčešće preeklampsija, abrupcija posteljice, ruptura uterusa i kolestaza. Podležeće bolesti majke (kao npr. bolesti bubrega, hipertenzija, pretilost i dijabetes) povećavaju rizik za ijatrogeni prijevremeni porod. Najčešći fetalni uzroci su restrikcija rasta i fetalni distres. U žena koje su začele metodom umjetne oplodnje oba su izvora rizika (i

majčini i fetalni) češći nego kod prirodnog začeća te je veća učestalost i spontanih i ijtrogenih prijevremenih poroda (13).

Ishodi i komplikacije ranog prijevremenog poroda

Morbiditet

Posljedice prematuriteta uključuju povećan rizik od niza bolesti koje mogu zahvatiti različite organe i organske sustave. Te su posljedice još teže ako je dijete premalene tjelesne mase. Prijevremeni porod djeteta s niskom tjelesnom masom za dob obično u pozadini češće ima patologiju i disfunkciju placente s težim posljedicama za novorođenče, uključujući i viši rizik za neonatalnu smrt (22).

Kratkoročne posljedice nedonošenosti uključuju povećan rizik od novorođenačkih respiratornih patoloških stanja (npr. respiratorni distres sindrom i bronhopulmonalna displazija), nekrotizirajući enterokolitis, sepsa, neurološke posljedice (periventrikularna leukomalacija, epileptički napadaji, intraventrikularna krvarenja, cerebralna paraliza, hipoksična ishemična encefalopatija) kao i poteškoće s hranjenjem te poremećaje vida i sluha (23).

Nezrelost organa i organskih sustava zbog niske gestacijske dobi stavlja prijevremeno rođenu djecu pod rizik dugoročnih morbiditeta i teških neurorazvojnih ishoda koji uključuju motorne, neurosenzorne, kognitivne, socijalno-emocionalne i bihevioralne deficite uz poteškoće kod učenja i lošiji napredak u školi (4,23). Iako neonatalna intenzivna njega značajno poboljšava preživljenje prijevremeno rođene djece, pokazalo se kako nema znakova padanja učestalosti dugoročnih posljedica. Prema meta analizi (24) koju su proveli Twilhaar i suradnici dokazano je da djeca rođena prije 32. tjedna u prosjeku imaju manji IQ od svojih vršnjaka za 13, što je značajna razlika. Slabiji kognitivni ishodi i abnormalnosti mozga se dovode u vezu s prisutnošću bronhopulmonalne displazije, iako se još ne zna patofiziološka podloga. Trenutno se pretpostavlja kako se radi o oksidativnom stresu u kombinaciji s nezrelošću organa, hipoksijom i ishemijom, hiperoksijom, neadekvatnom prehranom, ishemijom, mehaničkom ventilacijom za koje se smatra kako povećavaju rizik od oštećenja slobodnim radikalima (24). U 30% slučajeva intraamnijskih infekcija bakterije su identificirane u fetalnoj cirkulaciji što uzrokuje sistemski upalni odgovor fetusa. To predstavlja rizik za dugoročne komplikacije kao što su cerebralna paraliza i

kronične plućne bolesti što ukazuje na to da dugoročne komplikacije nisu posljedice samo prematuriteta, već i upalnog procesa (15).

Rizik za razvoj teškog hendikepa (cerebralna paraliza, intelektualne teškoće, epilepsija, sljepoća, gluhoća) u preživjelih iznosi oko 20% (5). Sve to dovodi do dugotrajnog opterećenja zdravstvenog sustava uz finacijske i psihološke teškoće za obitelji prijevremeno rođenih (23).

Mortalitet

Kao što je već rečeno, prijevremeni je porod najčešći uzrok novorođenačkih smrti. 3,1 milijun djece godišnje umre kao neposredna posljedica prijevremenog poroda. Međutim, postoje velike razlike u stopi preživljenja među različitim zemljama. U razvijenim zemljama djeca s navršenih 28 tjedana gestacijske dobi prežive neonatalno razdoblje (28 dana) u 90% slučajeva. Za razliku od toga, djeca rođena u istoj dobi u siromašnim zemljama nerijetko prežive u manje do 10% slučajeva (25). Napredak u stopi preživljenja djece rođene prije 32. tjedna u razvijenim su zemljama rezultat niza čimbenika koji uključuju bolje zdravstveno osiguranje tijekom trudnoće, naprednija porodnička i antenatalna skrb, bolji sustavi njege za rizične slučajeve koji uključuju resuscitaciju i stabilizaciju visokorizičnih novorođenčadi (4).

Tablica 2. Ishodi ranog prijevremenog poroda.

Kratice: GD- gestacijska dob, RDS- respiratorni distres sindrom, IVH- intraventrikularna hemoragija, NE- nekrotizirajući enterokolitis

Prema: Lockwood JC. Preterm labor: Clinical findings, diagnostic evaluation, and initial treatment [Internet]. 2019. Available from: www.uptodate.com.

GD/ tjedni	Preživljenje	RDS	IVH	sepsa	NE
28	90%	65%	4%	25%	25%
29	92%	53%	3%	25%	14%
30	93%	55%	2%	11%	15%
31	94%	37%	2%	14%	8%

Dijagnostička evaluacija prijevremenog poroda i prediktivni čimbenici

Procjena rizika tijekom trudnoće

Na početku svake trudnoće trebala bi se uzeti detaljna anamneza majke kako bi se utvrdilo postoje li rizični čimbenici (navedeni u tablici 1.) za razvoj prijevremenog poroda, od čega je pozitivna anamneza prijevremenog poroda u prijašnjim trudnoćama najznačajniji prediktor (26,27).

Tijekom rutinskih pregleda tijekom trudnoće procjenjuje se status cerviksa pregledom u spekulima, manualnim pregledom i transvaginalnim ultrazvukom (26).

Procjena duljine cerviksa transvaginalnim ultrazvukom između 16. i 24. tjedna dobar je prediktor prijevremenog poroda. Duljina cerviksa i vjerojatnost prijevremenog poroda obrnuto su proporcionalni, a kratkim cerviksom smatra se onaj duljine između 15 i 30 mm (28). Primjerice, duljina cerviksa 25 mm ili manje u 28. tjednu ima osjetljivost 49% za predviđanje prijevremenog poroda prije 35. tjedna (26).

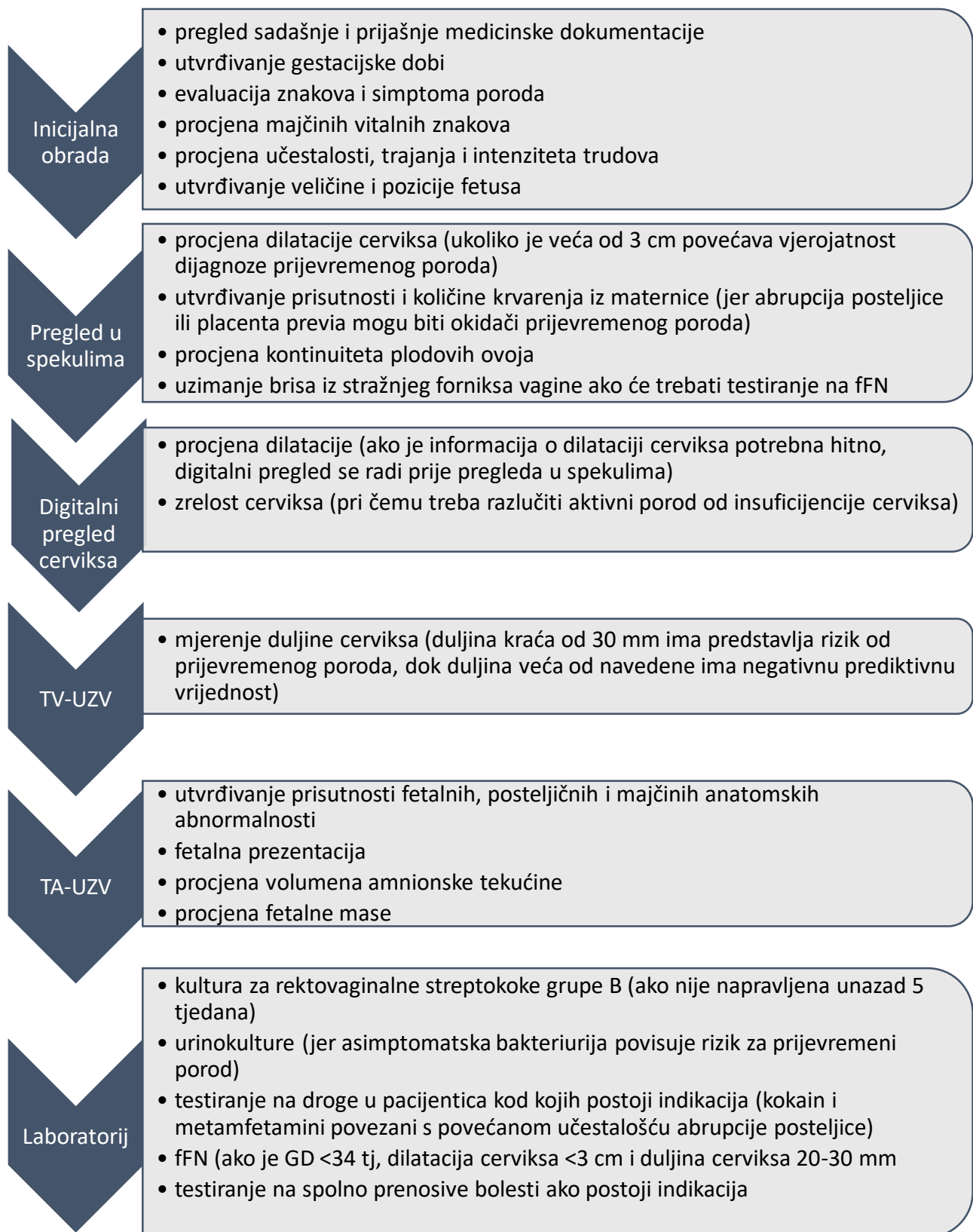
Laboratorijskom analizom uzoraka urina i briseva se utvrđuje prisutnost asimptomatske bakteriurije, spolno prenosivih bolesti i simptomatske bakterijske vaginoze (26).

Klinička slika

Simptomi i znakovi koji upućuju na prijevremeni porod su: grčevi slični menstrualnima, tupa bol u donjem dijelu leđa, pritisak u abdomenu i/ili zdjelici, abdominalno grčenje (s proljevom ili bez), promjene u vaginalnom iscjetku (povećana količina, promjena konzistencije- mukozni, vodenasti, krvavi), kontrakcije maternice (često bezbolne). Trudnicama s ovim simptomima savjetuje se potražiti medicinsku pomoć (14).

Dijagnostička evaluacija

Klinička evaluacija kod sumnje na prijevremeni porod sastoji se od inicijalne obrade, pregleda u spekulima, digitalnog pregleda cerviksa, transvaginalnog i transabdominalnog ultrazvuka te laboratorijskih testova (27) i opisana je u Shemi 3.



Shema 3. Klinička evaluacija pri sumnji na prijevremeni porod. Prema: Son M, Miller ES. Predicting preterm birth: Cervical length and fetal fibronectin. *Semin Perinatol.* 2017;41(8):445–51.

Konačna dijagnoza prijevremenog poroda

Kriteriji za postavljanje dijagnoze prijevremenog poroda uključuju:

- kontrakcije maternice (≥ 4 svakih 20 minuta ili ≥ 8 svakih 60 minuta) +
 - dilatacija cerviksa ≥ 3 cm ili
 - duljina cerviksa < 20 mm mjerena transvaginalnim ultrazvukom ili
 - duljina cerviksa 20-30 mm i pozitivan fFN (27).

Fetalni fibronektin i drugi biljezi prijevremenog poroda

Fetalni fibronektin (fFN) je glikoprotein izvanstaničnog matriksa koji se normalno nalazi u plodovim ovojkama, decidui i citotrofoblastu. Može se detektirati u cervikalnom i vaginalnom sekretu kod svih trudnoća, ali razina iznad 50 ng/mL povezana je s povećanim rizikom za prijevremeni porod (28). Prema tome, mjerenje koncentracije fetalnog fibronektina koristi se kako bi se točno identificirale žene kod kojih je započeo prijevremeni porod (27).

Postoje i drugi potencijalni laboratorijski markeri koji služe za predviđanje prijevremenog poroda kao npr. PAMG-1 (posteljni alfa mikroglobulin-1 (eng. *placental alpha microglobulin-1*)) i pIGFBP-1 (protein koji se veže fosforilirani inzulinu sličan faktor rasta (eng. *insulin-like growth factor-binding protein 1*)) koji, prisutni u vaginalnom ili cervikalnom sekretu, sugeriraju rupturu fetalnih membrana i poroda, no njihova se obilježja i dalje istražuju (27).

Amnionska tekućina je blago alkalna (pH 7,1-7,3) u odnosu na vaginalni sekret (pH 4,5-6,0) pa se mjerenje vaginalnog pH može koristiti u dijagnostici rupture plodovih ovoja. Nalaz se interpretira u kontekstu anamneze i kliničkog statusa pošto test može dati lažno pozitivne rezultate kod prisutnosti krvi, sjemene tekućine, antiseptika ili bakterijske vaginoze (10).

Liječenje

Ako se potvrdi kako se radi o prijevremenom porodu prije 32. tjedna potrebna je hospitalizacija (27). Glavni ciljevi zbrinjavanja žena s visokim rizikom za prijevremeni porođaj su ubrzavanje fetalnog sazrijevanja i zaustavljanje kontrakcija maternice kako bi se porod odgodio. Trebalo bi uzeti u obzir upućivanje u tercijarnu ustanovu ako odjel neonatalne intenzivne njege nije adekvatan u trenutnoj ustanovi. Uz to, potrebno je informirati roditelje o posljedicama ranog prijevremenog poroda u konziliju s neonatologom kako bi zbrinjavanje djeteta nakon poroda i prognoza bili jasni (5).

Zbrinjavanje spontanog poroda s intaktnim plodovim ovojmima

Profilaksa za prevenciju neonatalnog morbiditeta i mortaliteta

Betametazon i deksametazon se koriste prije spontanog i inducirano prijevremenog poroda i učinkoviti su u prevenciji RDS-a, intraventrikularnog krvarenja i neonatalnog mortaliteta. Učinci su najizraženiji 48 sati do 7 dana od prve doze, no terapija ne bi trebala biti preskočena ako se porod očekuje u kraćem vremenu. Ne postoje kontraindikacije za primjenu kortikosteroida, niti su pokazani štetni učinci za majku i dijete (5).

Penicilin ili ampicilin se koriste kao profilaksa kod žena koje primaju kortikosteroide da bi se spriječile neonatalne infekcije streptokokima grupe B (5,27).

Tokolitici

Da bi se kortikosteroidima omogućio učinak ili kako bi se porod odgodio do prijevoza u ustanovu tercijarne razine, tokolitici se koriste do 48 sati kako bi se odgodio porod. U tu svrhu se koriste lijekovi iz grupe β -agonista (ritodrin i terbutalin), blokatori kalcijevih kanala (najčešće nifedipin), inhibitori ciklooksigenaze (indometacin) i magnezijev sulfat (5,26,27). *In utero* ekspozicija magnezijevom sulfatu predstavlja neuroprotekciju protiv cerebralne paralize i drugih teških motornih disfunkcija kod prijevremeno rođene djece (27). Neuroprotekcija magnezijem potvrđena je u mnogim istraživanjima. Iako podležeći mehanizam nije do kraja razjašnjen, ustanovljeno je da magnezij sprječava ekscitotoksičnost antagonističkim učinkom na NMDA (eng. *N-methyl-D-aspartic acid*) receptor i smanjuje izvanstaničku količinu glutamata te ima protuupalni učinak i smanjuje oksidativni stres (29).

Zbrinjavanje prijevremenog poroda zbog rupture plodovih ovoja

Pacijentice s prijevremenom rupturom plodovih ovoja trebaju biti hospitalizirane i njihovo se stanje procjenjuje barem jednom dnevno kako bi se dobio bolji uvid u njihovo stanje i stanje fetusa te predvidjele moguće komplikacije (započinjanje poroda, korioamnionitis, abrupcija posteljice). Ruptura plodovih ovoja tretira se konzervativno. Preporuča se davanje kortikosteroida zbog ubrzanja fetalne maturacije i smanjenja rizika od RDS-a i intraventrikularnog krvarenja. Antibiotici (intravenska primjena ampicilina i eritromicina kroz 48h i nakon toga peroralno amoksisicilin i eritromicin) su korisni u suzbijanju i prevenciji subkliničkih decidualnih infekcija i tako produljuju trudnoću i smanjuju rizik neonatalnih infekcija i drugih morbiditeta. Tokolitics kod prijevremenog prsnuća plodovih ovoja ne poboljšavaju ishode i ne preporučuju se kod sumnje na intrauterinuu infekciju, abrupciju posteljice ili fetalnu patnju. Pacijentice koje ostanu stabilne do 34. tjedna tada idu na inducirani porod jer je smanjen rizik od smrtnosti i drugih posljedica prematuriteta (5).

Zaključak

Rani prijevremeni porod je problem na više razina: medicinskoj, socio-emocionalnoj i financijskoj, te je sveprisutan u cijelome svijetu. S napretkom tehnologije, stope mortaliteta djece rođene prije 32. tjedna drastično su smanjene u zadnjih nekoliko desetljeća, no prematuritet i dalje ostaje vodeći uzrok neonatalnih, odnosno dojenačkih smrti. Iako je mortalitet manji, dugoročne posljedice relativno su česte, najčešće u obliku motornih i kognitivnih deficita. Iako su brojni čimbenici povećani s većom učestalošću prijevremenog poroda i pridruženih komplikacija, patofiziološki mehanizam za njih je vrlo kompleksan i dalje ostaje nepoznanica. Danas se zna da su dugoročne komplikacije češće kod djece s bronhopulmonalnom displazijom, no ne zna se kakva je točno povezanost između ta dva entiteta. S informacijama koje su trenutno raspoložive, moguće je raditi na mjerama prevencije i izbjegavanju rizičnih čimbenika tijekom trudnoće, no potrebno je još mnogo istraživanja kako bi se moglo ciljano djelovati na uzroke koji potiču prijevremeni porod, bilo da se radi o prevenciji ili o liječenju. Također je potrebno istraživati nedonešenost i dugoročno analizirati prijevremeno rođenu djecu zbog obuhvaćanja svih komplikacija prijevremenog poroda kako bi se razjasnila njihova patofiziološka podloga što bi otvorilo puteve za razvoj novih metoda liječenja.

Svi podaci navode na to kako je prijevremeni porod javnozdravstveni problem i daljnje smanjenje njegove učestalosti bi trebao biti cilj porodništva kao kliničke i znanstvene struke.

Zahvale

Zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na podršci tijekom cijelog školovanja, nastavnicima koji su dijelili svoja znanja i iskustva, kolegama koji su studij učinili lakšim i mentorici, prim. dr. sc. Ivanki Bekavac Vlatković, dr. med. na pomoći oko pisanja diplomskog rada.

Literatura:

1. Đelmiš J, Orešković S. Fetalna medicina i opstetricija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
2. Ryan JG, Dogbey E. Preterm births: A Global health problem. *MCN Am J Matern Nurs.* 2015;40(5):278–83.
3. Rodin U, Belić D. Dojenačke smrti u Hrvatskoj. 2018;1–12.
4. Barfield WD. Public Health Implications of Very Preterm Birth. *Clin Perinatol* [Internet]. 2018;45(3):565–77. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2018.05.007>
5. Casey B. Maternal Hypothyroidism and Hyperthyroidism. *Management of High-Risk Pregnancy: An Evidence-Based Approach, Fifth Edition.* 2008. 186–191 p.
6. Stevanović R, Capak K, Benjak T, Zdravstvo H zavod za javno. Hrvatski Zdravstveno-Statistički Ljetopis Za 2018 . Godinu Croatian Health Statistics Yearbook 2018. 2018. 417 p.
7. Simhan HN. Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor [Internet]. Vol. 128, *Obstetrics and Gynecology.* 2016. p. e155–64. Available from: https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2016/10000/Practice_Bulletin_No__171__Management_of_Preterm.61.aspx
8. Waldorf KMA, Singh N, Mohan AR, Young RC, Ngo L, Das A, et al. Uterine overdistention induces preterm labor mediated by inflammation: Observations in pregnant women and nonhuman primates. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(6):830.e1-830.e19.
9. Irani RA, Foster S. Overview of the mechanisms of induction of labor. *Semin Perinatol* [Internet]. 2015;39(6):426–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2015.07.001>
10. Smith-Levitin M, Skupski DW, Chervenak FA. Multifetal pregnancies. Vol. 7, *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology.* 1995. 465–471 p.
11. Vannuccini S, Bocchi C, Severi FM, Challis JR, Petraglia F. Endocrinology of

- human parturition. *Ann Endocrinol (Paris)* [Internet]. 2016;77(2):105–13.
Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2016.04.025>
12. Vannuccini S, Bocchi C, Severi FM, Challis JR, Petraglia F. Endocrinology of human parturition. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016;77(2):105–13.
 13. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, et al. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013;10(SUPPL. 1):1–14.
 14. li Ong C, Thia EW. Obstetrics and gynecology. *Pitfalls in Diagnostic Radiology*. 2015. 445–466 p.
 15. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: One syndrome, many causes. 2014;345(6198).
 16. Robinson JN, Norwitz ER. Preterm birth: Risk factors, interventions for risk reduction, and maternal prognosis [Internet]. *Uptodate*. 2019. p. 1–60.
Available from: www.uptodate.com
 17. Simmons LVE, Rubens CE, Darmstadt GL, Gravett MG. Preventing Preterm Birth and Neonatal Mortality: Exploring the Epidemiology, Causes, and Interventions. *Semin Perinatol* [Internet]. 2010;34(6):408–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2010.09.005>
 18. Witkin SS. The vaginal microbiome, vaginal anti-microbial defence mechanisms and the clinical challenge of reducing infection-related preterm birth. Vol. 122, *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2015. p. 213–8.
 19. Gonçalves LF, Chaiworapongsa T, Romero R. Intrauterine infection and prematurity. Vol. 8, *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*. 2002. p. 3–13.
 20. Mönckeberg M, Valdés R, Kusanovic JP, Schepeler M, Nien JK, Pertossi E, et al. Patients with acute cervical insufficiency without intra-amniotic infection/inflammation treated with cerclage have a good prognosis. *J Perinat Med*. 2019;47(5):500–9.
 21. Kunzier NB, Adams T, Chavez MR, Vintzileos AM. The role of cesarean

- delivery in the management of fetal malformations. *Oper Obstet* Fourth Ed. 2017;211–9.
22. Ray JG, Park AL, Fell DB. Mortality in infants affected by preterm birth and severe smallfor-gestational age birth weight. *Pediatrics*. 2017;140(6).
 23. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2018;52:3–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003>
 24. Twilhaar ES, Wade RM, De Kieviet JF, Van Goudoever JB, Van Elburg RM, Oosterlaan J. Cognitive outcomes of children born extremely or very preterm since the 1990s and associated risk factors: A meta-analysis and meta-regression. *JAMA Pediatr*. 2018;172(4):361–7.
 25. Platt MJ. Outcomes in preterm infants [Internet]. Vol. 128, *Public Health*. The Royal Society for Public Health; 2014. p. 399–403. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.puhe.2014.03.010>
 26. Ross MG. Preterm Labor [Internet]. *Family Medicine Obstetrics*. 2008. p. 352–74. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/260998-overview#a1>
 27. Lockwood JC. Preterm labor: Clinical findings, diagnostic evaluation, and initial treatment [Internet]. 2019. Available from: www.uptodate.com
 28. Son M, Miller ES. Predicting preterm birth: Cervical length and fetal fibronectin. *Semin Perinatol*. 2017;41(8):445–51.
 29. C. C, S. M. Magnesium sulfate and fetal neuroprotection: Overview of clinical evidence [Internet]. Vol. 13, *Neural Regeneration Research*. 2018 [cited 2020 Jun 11]. p. 2044–9. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L624512832%0Ahttp://dx.doi.org/10.4103/1673-5374.241441>

Životopis

Moje ime je Ivana Oklopčić i rođena sam 17. veljače 1996. godine u Zagrebu, gdje živim i gdje sam završila osnovnu i srednju školu. Maturirala sam 2014. godine u II. gimnaziji u Zagrebu i iste sam godine upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija bila sam demonstratorica sam na Katedri za fiziologiju i imunologiju od akademske godine 2016/2017 i na Katedri za kliničku propedeutiku u akademskoj godini 2019/2020. Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom, te poznajem osnove talijanskog jezika.