

Blaga i umjerena nedonošenost : razlike u perinatalnom ishodu jednoplodnih trudnoća

Roki, Marko

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:101329>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-18**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Marko Roki

**BLAGA I UMJERENA NEDONOŠENOST – RAZLIKE U PERINATALNOM
ISHODU JEDNOPLODNIH TRUDNOĆA**

Diplomski rad

Akadska godina 2016./2017.

Mentor:

Prof. prim. dr. sc. Marko Vulić, dr. med.

Split, studeni 2017.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Prijevremeni porođaj	2
1.1.1. Definicija	2
1.1.2. Epidemiologija	2
1.1.3. Etiopatogeneza i činitelji rizika	4
1.1.4. Komplikacije i posljedice	9
1.1.5. Nadzor trudnoće i prevencija PP	11
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	14
3. ISPITANICI I METODE	16
3.1. Organizacija i opis istraživanja	17
3.2. Ispitanici	17
3.3. Kriteriji uključenja	17
3.4. Kriteriji isključenja	17
3.5. Parametri istraživanja	17
3.6. Statistički postupci	18
4. REZULTATI	19
5. RASPRAVA	26
6. ZAKLJUČCI	30
7. POPIS CITIRANE LITERATURE	32
8. SAŽETAK	38
9. SUMMARY	40
10. ŽIVOTOPIS	42

Zahvaljujem dragom mentoru, prof. prim. dr. sc. Marku Vuliću, na stručnom pristupu, zalaganju, susretljivosti i podršci, kako tijekom izrade mog diplomskog rada, tako i tijekom mog akademskog obrazovanja.

Hvala mojoj dragoj obitelji, roditeljima Nikši i Maji te bratu Luki, na bezuvjetnom razumijevanju, bezgraničnoj potpori i podršci tijekom mog akademskog obrazovanja i cijelog života.

Hvala svim dobrim i dragim prijateljima koji su bili uz mene.

1. UVOD

1.1. Prijevremeni porođaj

1.1.1. Definicija

Prijevremeni porođaj (PP) je onaj koji nastupi prije navršenih 37 tjedana trudnoće (manje od 260 dana). Prijevremeni porođaj se dijeli na: iznimno rani porođaj ili ekstremnu nedonošenost (engl. *extreme preterm birth*), < 28 tjedana, rani ili teški porođaj (engl. *early preterm birth* – EPTB), između navršenih 28 i 31^{6/7} tjedana, umjerenu nedonošenost (engl. *moderate preterm birth* – MPTB), između 32 i 33^{6/7} navršena tjedna te blagu nedonošenost ili granični porođaj (engl. *late preterm birth* – LPTB), između 34 i 36^{6/7} tjedana. Blagi ili granični porođaj čine većinu svih prijevremenih porođaja. 71,4% svih prijevremenih porođaja (6,87% svih porođaja) u 2015. godini odnosi se na blagi ili granični PP. Iste godine, 12,2% prijevremenih porođaja spadaju u umjerene, a 16,4% PP bilo je prije navršena 32 tjedna (iznimno rani i rani) (1).

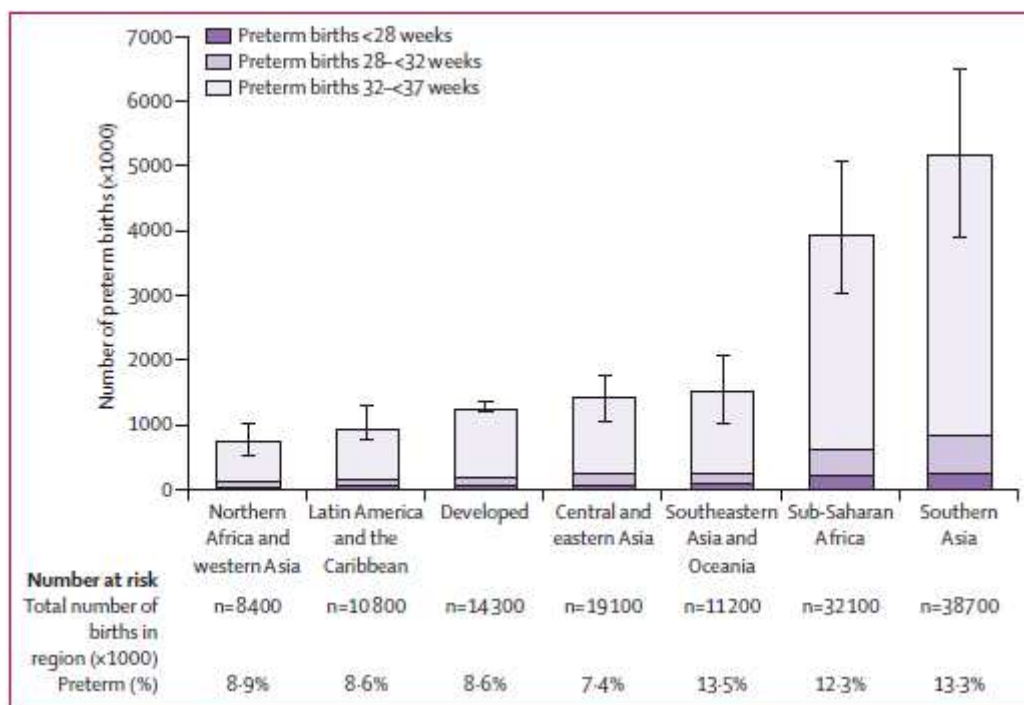
Donja granica trajanja gestacije kod PP nije jasno utvrđena u svijetu. Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije, granica je navršenih 22 tjedna. U SAD-u se govori o navršenih 20 tjedana. Kao donja granica određivanja prijevremenog porođaja koristi se i porođajna masa. Porođajna masa prva je izmjerena masa fetusa ili novorođenčeta nakon rođenja. Prema percentilnim krivuljama, 50. percentili onih rođenih s navršena 22 tjedna odgovara porođajna masa od 500 grama (2).

Vitalna statistika u RH 2001. godine usvojila je preporuku Svjetske zdravstvene organizacije za nacionalne statistike. Stoga, u Hrvatskoj se u vitalno-statističke podatke uvrštavaju mrtvorođeni s 22 navršena tjedna gestacije i porođajne mase ≥ 500 g. Prije toga, gestacijska granica za unos podataka o mrtvorodenčadi u vitalnu statistiku u Hrvatskoj bila je 28 tjedana (3).

1.1.2. Epidemiologija

U svijetu je 2010. godine između 12,3 i 18,1 milijuna djece rođeno prijevremeno, što čini ukupno 11,1% živorođenih. Taj se postotak kreće od 5% u nekim europskim zemljama do 18% u nekim afričkim zemljama. Zbog toga se prijevremeni porođaj svrstava među vodeće javnozdravstvene probleme u cijelom svijetu. Preko 60% prijevremeno rođene djece rođeno je u zemljama južne Azije i supsaharske Afrike. Od 11 zemalja koje imaju stopu takvih porođaja iznad 15%, samo dvije ne spadaju u supsaharsku Afriku. Očekivano, udio nedonoščadi obrnuto je proporcionalan s bruto domaćim proizvodom (BDP) većine istraživanih zemalja. Tako je u

zemljama s nižim BDP-om udio 11,8%, onih sa srednjim između 9,4% i 11,3%, a u onima višeg BDP-a 9,3% (4).



Slika 1. Približni broj prijevremenih porođaja prema regiji i gestacijskoj dobi 2010. godine (preuzeto iz: Blencowe H, Cousens S, Oestergaard M, Chou D, Moller A, Narwal R, i sur. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. Lancet. 2012;379(9832):2162-72.)

Prijevremani porođaj je zabrinjavajuće prisutan i u najbogatijim zemljama svijeta. SAD spada u zemlje s najvećim brojem prijevremeno rođenih. Učestalost prijevremenog porođaja u SAD-u je oko 12,5% (5). Taj problem postaje još ozbiljniji činjenicom da u većini zemalja broj prijevremenih porođaja ne opada posljednjih godina. Krajem 20. stoljeća zabilježen je njegov značajan porast u SAD-u s 9,5% 1981. godine na 12,8%, koliko je najviše iznosio 2006. godine. Glavni uzrok ovom porastu, ali i nesrazmjeru s drugim najrazvijenijim državama, je veća učestalost jatrogenog prijevremenog porođaja u SAD-u. Između 1990. i 2006. godine broj graničnih PP (34 – 36^{6/7} tjedana) porastao je za više od 20%. Postotak vaginalno dovršenih graničnih PP koji su bili inducirani se više nego udvostručio u istom periodu, sa 7,5% na 17,3%. Postotak takvih porođaja carskim rezom porastao je s 23,5% na 34,3%. Dodatni razlog za to je i višestruki porast broja višeplođnih trudnoća, čija je sklonost prijevremenom porođaju jasno

utvrđena (6). U posljednjem je desetljeću ipak postignut pad PP. Tako je 2014. i 2015. godine iznosio oko 9,6% svih porođaja. Ostaje za primijetiti da ne postoji značajna razlika u učestalosti prijevremenog porođaja osamdesetih godina 20. stoljeća i danas (7). Sličan trend uočen je i u drugim razvijenim zemljama. Među 65 zemalja uključenih u studiju iz 1990. godine, procijenjena je stopa od 7,5% prijevremeno rođenih, dok je 2010. iznosila 8,6%. Zanimljivo, Hrvatska, zajedno s Ekvadorom i Estonijom, spada među 3 zemlje koje su u istom razdoblju imale pad učestalosti takvih porođaja (4). U Republici Hrvatskoj 2013. godine učestalost nedonoščadi bila je 6,49% (8). Porast stope prijevremenog porođaja od 33% u posljednjih 25 godina je najviše posljedica porasta broja graničnih PP (5). Prijevremeni porođaj je najvažniji činitelj perinatalnog mortaliteta, kao i glavni činitelj dugoročnih neuroloških oštećenja u takve djece. Prema podacima za 2010. godinu, komplikacije vezane uz PP uzrokovale su smrt 1,07 milijuna djece u svijetu, što čini trećinu svih neonatalnih smrti te 14% smrti djece umrle u dobi manjoj od 5 godina (9).

1.1.3. Etiopatogeneza i činitelji rizika

Prema uzroku, prijevremeni porođaj dijeli se na spontani koji započinje kontrakcijama bez prsnuća vodenjaka, jatrogeni (izborni) koji je indiciran zbog indikacija vezanih uz majku ili dijete te prijevremeno prsnuće vodenjaka prije termina (engl. *Preterm Premature Rupture of Membranes* – PPRM), oblik porođaja koji započinje prsnućem ovojnice prije početka trudova. Spontani PP čine oko 40-45% svih, 30-35% prijevremenih poroda je jatrogeno, a 25-30% uzrokovani su PPRM (10).

Terminski i prijevremeni porođaj razlikuju se, prije svega, u trajanju trudnoće, ali zapravo su sličan proces. Osim gestacijske dobi, glavna razlika tog zajedničkog puta je u aktivaciji njegovih komponenti. Naime, porođaj karakteriziraju brojne anatomske, fiziološke, biokemijske i imunološke promjene. Dok su kod terminskog porođaja te komponente fiziološke ili pravovremene, kod prijevremenog porođaja jedna ili više njih su patološke te nastupaju prijevremeno. Kod prijevremenog porođaja aktivacija jedne ili više komponenti tog puta može se klinički manifestirati kao slabost materničnog vrata, kontrakcije maternice (ako je zahvaćen miometrij) i/ili prsnuće plodovih ovoja. Stoga se može reći da prijevremeni porođaj nastupa kao sindrom, jer često ima više uzroka i patoloških mehanizama. Najvažniji su intrauterina infekcija ili upala, stres majke i fetusa, krvarenje, hipoksija posteljice, dilatacija materničnog vrata, endokrini poremećaji, alergijske reakcije te fetalne nakaznosti (11, 12).

I terminski i prijevremeni porođaj obilježeni su sazrijevanjem materničnog vrata, pojačanom kontraktilnošću maternice (stalnih kontrakcija miometrija), aktivacijom decidue te pucanjem plodovih ovoja. Smatra se da je za početak zajedničkog puta ovih porođaja odgovorna promjena stanja miometrija iz mirnog u aktivno (kontraktilno). Takvo aktivno stanje miometrija povezano je s promjenama iz protuupalnog u proupalno stanje koje uključuje različite kemokine (interleukin 8 – IL8), citokine (IL1 i IL6) te porast razine bjelančevina koje utječu na kontraktilnost (receptori za oksitocin i prostaglandine te koneksin 43) (12).

Smatra se da važnu ulogu u započinjanju porođaja ima kortikotropin oslobađajući hormon (engl. *corticotropin-releasing hormone* – CRH) koji se stvara u posteljici. CRH je jedan od najpotentnijih proteina posteljice koji se oslobađa u majčinu plazmu i eksponencijalno raste napretkom trudnoće te doseže vrhunac u vrijeme porođaja. Njegov učinak umanjuje bjelančevina koja veže kortikotropin oslobađajući hormon (engl. *corticotropin-releasing hormone binding protein* – CRHBP). Uočeno je da koncentracija CRHBP u majčinoj plazmi opada tijekom posljednjih 5 tjedana normalne trudnoće. U trudnoćama kompliciranim preeklampsijom i prijevremenim porođajem koncentracija CRHBP je značajno manja, zbog čega je koncentracija cirkulirajućeg CRH u majčinoj plazmi veća i ima brži eksponencijalni rast. Suprotno tome, kod žena koje rađaju nakon termina, koncentracija CRHBP je visoka zbog čega je koncentracija CRH niska. Smatra se da visoke koncentracije CRH uzrokuju vazodilataciju te povećavaju dotok krvi prema fetusu. Receptori za CRH nalaze se u majčinoj hipofizi, miometriju te vjerojatno u nadbubrežnoj žlijezdi. Najčešći CRH receptor u miometriju je CRHR1 α . Vezanje CRH za taj receptor aktivira put koji je povezan s aktivacijom protein C kinaze i pojačanom kontraktilnošću (13).

Trudnice mogu imati bolesti i poremećaje koji dugo vremena budu u pretkliničkom stadiju. Intrauterina infekcija jedan je od najčešćih uzroka PP i jedan od glavnih patoloških procesa koji je čvrsto povezan s njim. Smatra se uzrokom 25-40% svih PP. Mehanizmima obrane protiv infekcije majčin organizam nastoji izbaciti inficirana tkiva, a time i fetus, što čini porođaj nepredvidljivim. Citokini i drugi posrednici upale koji su odgovorni za početak PP u slučaju intrauterine infekcije slični su onima koji domaćina štite od infekcije. Time se PP može tumačiti kao zaštitni mehanizam za majku i dijete. Smatra se da uzrok PP može biti i promjena u bakterijskom sastavu rodnice – bakterijske vaginoze. Ljudsko tijelo sadržava 10 puta više mikroorganizama nego stanica. Neki od njih imaju i zaštitnu ulogu – laktobacili se smatraju dominantom bakterijom s takvom ulogom. Ipak, nije još poznato kojim mehanizmima oni ograničavaju rast stranih mikroorganizama. Smatra se da laktobacili razgradnjom ugljikohidrata i posljedičnim nakupljanjem mliječne kiseline snižavaju pH-vrijednosti rodnice

na obrambenu razinu nižu od 4,5 i time inhibiraju rast anaerobnih bakterija. U aerobnim uvjetima, laktobacili mogu stvarati vodikov peroksid koji inhibira anaerobne i katalaza-negativne mikroorganizme. Osim toga, stvaraju i bakterine, proteine male molekularne mase koji mogu spriječiti rast brojnih mikroorganizama, uključujući i bakteriju *Gardnerella vaginalis*. Mikroorganizmi u amnijsku šupljinu mogu ući uzlaznim putem iz vagine i cerviksa, hematogenim rasapom kroz placentu (transplacentarno) ili jatrogeno prilikom invazivnih procedura poput amniocenteze ili biopsije korionskih resica. Pravovremenu dijagnozu može otežavati ograničenost infekcije na amnijsku šupljinu, zbog čega je pronalazak mikrobiološke invazije moguć jedino amniocentezom. Takva infekcija može biti tjednima ili mjesecima u latentnom obliku. Stoga se u trudnica najčešće ne vide kliničke značajke intrauterine infekcije, već kasniji patohistološki nalazi potvrđuju njeno postojanje. To pokazuje da upala ima glasnike koji se ne mogu otkriti uobičajenim laboratorijskim pokazateljima koji se koriste u svakodnevnom radu (11).

Trudnice s mikrobiološkom invazijom amnijske šupljine imaju veću šansu za prijevremeno rađanje, spontane rupture ovojnice i razvijanje kliničkog korioamnionitisa. Njihov perinatalni ishod je nepovoljniji u odnosu na žene koje su rodile prijevremeno uz sterilnu amnijsku tekućinu (14). Učestalost pozitivnog nalaza analize amnijske tekućine je češća što je gestacijska dob pri porodu manja (15). Ascendirajuće bakterije zahvaćaju ovojnice (korioamnionitis) iz kojih se infekcija može proširiti na posteljicu te putem pupkovine na fetus. Zahvaćanje fetusa infekcijom je najteži oblik intraamnijske infekcije. Smrtnost novorođenčadi s kongenitalnom novorođenačkom sepsom iznosi između 25 i 90%, ovisno o gestacijskoj dobi i zrelosti djeteta, a 20-40% takvih sepsi i pneumonija uzrokovano je upravo intraamnijskom infekcijom. Pronalazak načina za sprječavanje nastanka intraamnijske infekcije jedan od najvećih izazova moderne perinatologije (11).

Važan uzrok PP te njegovom porastu posljednjih godina su i višeprodne trudnoće. Dokazano je da je uporaba lijekova koji potiču višestruke ovulacije i metode izvantjelesne oplodnje vodeći razlog za nagli porast učestalosti višeprodnih trudnoća (16). Veliki broj takvih trudnoća završava prijevremenim porođajem zbog prekomjernog rastezanja maternice. Tako je u SAD-u 2004. godine 17% prijevremenih poroda bilo onih iz višeprodnih trudnoća (17).

Maternalni stres i loš psihosocijalni status također nose povećani rizik za PP. Žene s depresijom, anksioznošću i drugim stresnim stanjima imaju veću šansu za spontani prijevremeni porođaj, a njihova djeca češće imaju nisku porođajnu masu (18). Za očekivati je da žene lošijeg psihosocijalnog statusa češće imaju nepovoljnije navike poput pušenja i zloupotrijebe lijekova. Takve su navike također povezane s PP i intrauterinim zaostatkom u

rastu (engl. *Intrauterine Growth Restriction* – IUGR). Sustavnim pregledom više prospektivnih studija ustanovljena je povezanost umjerenog (10-20 cigareta na dan) i teškog pušenja (više od 20) s prijevremenim porođajem, kao i ovisnost rizika o dozi (broju cigareta) (19). Dok je pušenje čvrsto povezano s prijevremenim odljuštenjem normalno nasjele posteljice i intrauterinim zaostatom u rastu, povezanost sa prijevremenim porođajem nešto je umjerenija. Smatra se da pušenje indirektno utječe na PP, primjerice povećanim rizikom za intrauterinu infekciju zbog smanjenja majčinog imuniteta ili pojačanom produkcijom prostaglandina, zbog kojih može doći do spontanog PP ili smanjenjem sinteze kolagena zbog čega može ranije doći do pucanja ovojnice (20). Također, žene koje prestanu pušiti u trudnoći imaju dužu gestaciju od onih koje su pušile tijekom trudnoće (21). Ipak, kako je već spomenuto, pušenje je često povezano s lošijim psihosocijalnim, ali i socioekonomskim statusom koji su i sami čimbenici rizika, što otežava uspostavljanje uzročno posljedične veze između pušenja i prijevremenog porođaja.

Prethodne bolesti majke, bolesti prouzročene trudnoćom te patološka maternalno-fetalna stanja mogu dovesti do medicinski indiciranog (jatrogenog) prijevremenog porođaja. Ishemijska bolest placente naziv je za niz patoloških stanja u trudnoći. Takva stanja su preeklampsija – hipertenzija izazvana trudnoćom koja počinje iza 20. tjedna gestacije, u majki koje su prije trudnoće imale normalan arterijski krvni tlak, praćena proteinurijom te konačno hipoperfuzijom više organskih sustava majke koja može rezultirati smanjenim fetalnim rastom, abrupcija placente – prijevremeno odljuštenje posteljice od mjesta normalne implantacije, fetalni distress (fetalna patnja) te IUGR (22). Prema jednoj američkoj studiji, barem jedno od ovih stanja bilo je prisutno u više od polovice jatrogenih PP (53,2%). Preeklampsija je bila najčešća indikacija za takav porođaj (23,3%), praćena fetalnim distressom (23,0%), smanjenim fetalnim rastom (engl. *small for gestational age* – SGA) (18,9%) te abrupcijom placente (11,9%) (23). Uzroci navedenih bolesti povezanih s insuficijencijom placente nisu sasvim jasni, ali se kao mogući smatraju promjene krvnih žila majke (disfunkcija endotela, ateroza, tromboza) i djeteta (smanjen broj arteriola u resicama, tromboze fetalnih arterija), abnormalna (nedovoljno duboka) placentacija, infekcija te upala. Smatra se da je uteroplacentarna ishemija posljedica neodgovarajuće prijetvorbe krvnih žila tijekom procesa placentacije. Moguće je da je takva ishemija povezana s PP zbog povećane proizvodnje renina i stvaranja angiotenzina II koji može pojačati kontraktilnost miometrija direktno ili preko prostaglandina. Disfunkcija endotela i drugi poremećaji krvnih žila koji mogu dovesti do PP često mogu biti uzrokovani i preegzistirajućim stanjima majke kao što su hipertenzija, bubrežne bolesti, sistemni eritematozni lupus, dijabetes, antifosfolipidni sindrom te starija dob (23, 24).

Preeklampsija se javlja kao komplikacija u oko 3% svih trudnoća (25). Preeklampsija je također češća u prvorotki – prema švedskoj kohortnoj studiji rizik za preeklampsiju u prvorotki je 4,1%, dok je kod žena u drugoj trudnoći koje nisu imale preeklampsiju u prvoj 1%. Stoga se preeklampsija smatra bolešću prvorotki. Razlog za smanjenje rizika vjerojatno je bolja invazija trofoblasta u idućim trudnoćama (26).

Intrauterini zastoj u rastu razumijeva usporenje rasta fetusa čiji je potencijal za rast veći od izmjenjenog. Novorođenčad s IUGR smatraju se malenima za gestacijsku dob. Uzrok poremećaja može biti u fetusu (genski) ili izvan fetusa, zbog loše potpore za rast od strane posteljice ili majke. IUGR je prisutan u 3-5% svih trudnoća (22).

Jedan od važnih maternalnih rizičnih faktora za IUGR i PP je masa majke, to jest njezin indeks tjelesne mase (ITM). Trudnice s visokim indeksom tjelesne mase imaju povećani rizik za nepovoljni perinatalni ishod, preeklampsiju i gestacijski dijabetes. Ipak, povezanost između pretilosti i PP nije dovoljno jasna. Trudnice s prekomjernom tjelesnom masom (ITM 25-29,9 kg/m²) i pretilošću prvog stupnja (ITM 30-34,9 kg/m²) imaju jednaki rizik za PP kao i one normalne mase. Trudnice s drugim stupnjem pretilosti (ITM 35-39,9 kg/m²) imaju 33% veći rizik za PP od trudnica normalne mase, a one s trećim stupnjem (ITM >39,9 kg/m²) čak 83% veći. Prema tipovima PP, jatrogeni je najčešći kod trudnica s prekomjernom težinom i pretilošću. (27). U jednoj je studiji uočena veća učestalost jatrogenih PP kod trudnica s pretilošću koje su primipare, vjerojatno zbog većeg rizika za preeklampsiju (28). Druga studija uočila je povezanost pojavnosti bolesti vezanih uz pretilost (hipertenzija, preeklampsija, pregestacijski dijabetes, gestacijski dijabetes) s jatrogenim PP. 88,7% pretilih trudnica s indiciranim PP imalo je dijagnosticiranu barem jednu od navedenih bolesti (29). I pothranjene žene imaju veći rizik za nepovoljan perinatalni ishod. Niska tjelesna masa i ITM <19,9 kg/m², bilo pri porodu ili začecu, kao i nedovoljan dobitak na masi tijekom trudnoće, nose povećani rizik za perinatalne komplikacije poput PP, IUGR i niske porođajne mase (30).

Dob majke također može utjecati na perinatalni ishod. Trudnice mlađe od 18 godina imaju povećani rizik za PP u usporedbi sa onima starosti 25-29 godina. Trudnice starosti 18 i 19 godina nisu imale povećani rizik u istoj studiji (31). Visoka dob trudnice također povećava rizik za PP. Prema američkoj studiji koja je proučavala prvi porođaj u trudnica bijele rase, rizik za PP i nisku porođajnu masu djeteta progresivno se povećava kod onih u dobi od 30 i više godina zbog slabije sposobnosti uterusa da iznese trudnoću (32). Također, žene koje su prvo dijete rodile prijevremeno imaju tri do sedam puta veću šansu za PP i u drugoj trudnoći u usporedbi sa ženama koje su prvo dijete rodile terminski (33).

Steroidni hormon progesteron može imati ulogu u prijevremenom porođaju. U svih sisavaca, uključujući i čovjeka, dokazano je da se porođaj može inducirati prevencijom sinteze progesterona ili inhibicijom njegove aktivnosti. U većine sisavaca uočen je brzi pad serumske koncentracije progesterona pred porođaj, ali u ljudi nije dokazan. Tri su moguća mehanizma zbog kojih dolazi do pada razine progesterona. Prvi je da dolazi do promjena u lokalnoj sintezi progesterona, njegovom metabolizmu ili da postoji neki činitelj koji veže protein (npr. bjelančevina visokog afiniteta). Drugi je da dolazi do promjene broja, afiniteta ili distribucije progesteronskih receptora (PR). Treći mogući mehanizam je stvaranje endogenog antiprogestina koji sprječava fiziološko djelovanje progesterona. Posljedično se kortizol pojačano veže za glukokortikoidne receptore i time sprječava vezanje preostalog dijela progesterona za njih. Nijedna od ovih hipoteza nije dokazana. Trenutno se najviše proučava druga teorija, tj. promjene u izoformi progesteronskih receptora. Ljudski PR prisutni su najviše u dvije izoforme, progesteronski receptor A (PR-A) i progesteronski receptor B (PR-B). Vezanjem za PR-B progesteron ostvaruje najveći dio svog učinka. PR-A djeluje kao represor funkcije PR-B. Smatra se da početkom porođaja dolazi do promjene omjera receptora za progesteron u miometriju, tj. da pojačana izražajnost PR-A smanjuje učinak progesterona. Dodatni mehanizam može biti i aktivacija transkripcijskog činitelja NF- κ B (engl. *nuclear factor kappa B transcription factor*) u amniju koji može onemogućavati djelovanje progesterona (34).

1.1.4. Komplikacije i posljedice

Prijevremani porođaj je najvažniji činitelj perinatalnog mortaliteta te glavni činitelj dugoročnih neuroloških oštećenja u takve djece. Smatra se da je odgovoran za 75% perinatalnog mortaliteta i preko 50% morbiditeta (35). Drugi autori drže da su komplikacije PP-a uzrok smrti jednog milijuna novorođenčadi godišnje u svijetu (35% svih umrlih). Njegove posljedice su i drugi najčešći uzrok smrti kod djece mlađe od 5 godina (9). U Hrvatskoj je perinatalni mortalitet u 2013. godini za svu djecu mase >500g iznosio 5,8‰ (8).

Iako se perinatalna smrtnost značajno smanjila posljednjih nekoliko desetljeća, prijevremeno rođena djeca izložena su brojnim novorođenačkim komplikacijama kao što su respiratorni distres sindrom (RDS), sepsa, nekrotizirajući enterokolitis, hipoglikemija, hiperbilirubinemija, kardiovaskularni poremećaji, oslabljeni imunološki sustav, ali i dugoročnim oboljenjima poput retinopatije, cerebralne paralize i kroničnih plućnih bolesti (7).

Sam pojam prijevremenog odnosi se na nezrelost i nedovršen razvoj raznih organskih sustava koji nisu u potpunosti spremni na život izvan uterusa. Učestalost akutnih neonatalnih bolesti i dugoročnih komplikacija povećava se smanjenjem gestacijske dobi i kvalitetom

antenatalne skrbi. Nezrelija novorođenčad (niža gestacijska dob) zahtijeva kvalitetniju skrb. Poremećaji disanja i bolesti pluća spadaju među najčešće morbiditete uzrokovane prijevremenim porođajem. Preko 10% blago nedonošene djece ima poremećaje disanja prema jednoj američkoj studiji, u usporedbi s 1% kod terminski rođene djece. RDS je jedan od najtežih takvih poremećaja. U plućima se otprilike od 28. do 30.-32. tjedna odvija sinteza surfaktanta, tekućine koja sprječava kolabiranje alveola pri ekspiriju. Time prijevremeno rođena djeca mogu imati nestabilnost alveola zbog nedostatne količine surfaktanta. Veliki broj alveola ostaje kolabiran što dovodi do brojnih mikroatelektaza, a posljedično i do smanjenja alveolarne ventilacije, hipoksemije, hiperkapnije i acidemije. 10% djece rođene s navršena 34 tjedna gestacije oboli od RDS, dok je učestalost kod novorođenčadi s navršenih 38 tjedana 0,3%. To pokazuje da učestalost RDS direktno ovisi o gestacijskoj dobi. Djeca s RDS zahtijevaju intenzivnu neonatalnu skrb (36).

Najteži i najvažniji neurološki poremećaji povezani s PP su cerebralna paraliza i mentalna retardacija. Cerebralna paraliza je neprogresivni motorički poremećaj kretanja i položaja. Njena incidencija raste smanjenjem gestacijske dobi. Prema norveškoj studiji, 8,5% novorođenčadi s 23-27 tjedana gestacije imalo je neki oblik cerebralne paralize. Kod onih s 31-36 tjedana gestacije incidencija je bila 0,4-2%, a kod onih s više od 36 tjedana 0,1% (37).

Iznimno rano (<28 navršenih tjedana) i rano (<32 navršena tjedna) rođena djeca imaju veći rizik za nižu inteligenciju i mentalnu retardaciju, ali i druge kognitivne poremećaje poput otežanog govora, nedostatka pozornosti i poteškoća u učenju. Nizozemska studija koja je u dobi od 9 godina uspoređivala teško nedonošenu djecu (<32 navršena tjedna) i djecu porođajne mase ispod 1500 grama s donošenom djecom, dokazala je povećani rizik za probleme u školovanju: 19% vs 1% školovanih po prilagođenom programu te 38% vs 6% koji su trebali pomoć pri školovanju (38). Umjereno i blago nedonešena djeca češće imaju razvojne zaostatke i poteškoće s govorom, pisanjem, čitanjem, matematikom i finim motoričkim vještinama (37).

Osim zdravstvenih problema, bolesti koje nastaju kao posljedica PP nose brojne financijske i socijalne probleme. Duljina boravka nedonoščeta u bolnici traje u prosjeku 13 dana, dok kod terminski rođene djece traje 1,5 dana. Cijena skrbi i liječenja prijevremeno rođenog djeteta u SAD-u u prosjeku je 10 puta veća od terminski rođenog (32,325 dolara vs 3,325 dolara) (7). Osim toga, djeca s porođajnom masom manjom od 2500g imaju dva puta veću šansu za ponovnu hospitalizaciju u prvoj godini života te njihova hospitalizacija traje duže od djece veće težine (39).

U SAD-u je 8% novorođenčadi hospitalizirano zbog PP-a i/ili niske porođajne mase u 2001. godini. Trošak takvih hospitalizacija iznosio je 5,8 milijardi dolara, što čini 46% ukupnog

troška svih hospitalizacija novorođenčadi i 27% svih pedijatrijskih hospitalizacija. Boravak takvog djeteta u bolnici u prosjeku je koštao 15,100 dolara vs 600 dolara za nekomplikirano novorođenče (40). Najveći trošak zahtijevaju djeca rođena iznimno rano, ali najveći udio u ukupnom trošku imaju umjereno nedonošena djeca. Procjenjuje se da ukupni trošak, koji uključuje porođaj, medicinsku skrb, rane intervencije i posebnu edukaciju djece iznosi 26 milijardi dolara godišnje ili 51,600 dolara po nedonošenom djetetu (39). Privremene ili trajne posljedice mogu ostati i na razini obitelji prijevremeno rođenog djeteta. Roditelji takve djece imaju veću razinu emocionalnog stresa, a majke češće pokazuju depresivne simptome te manje vremena provode s djecom zbog njihove češće hospitalizacije. Takvi roditelji rjeđe planiraju sljedeće dijete, teže zadržavaju posao te se češće rastaju. Ipak, neke studije pokazuju da je briga za takvu djecu ostavila pozitivan učinak na obitelj i ostvarila veću privrženost između njenih članova (39).

1.1.5. Nadzor trudnoće i prevencija PP

Nadzor trudnoće i porođaja u bilo kojem prijevremenom stadiju predstavlja veliki izazov za porodničare. Porodničari su suočeni s ravnotežom između dobrobiti i rizika za majku i dijete koji su često nepredvidljivi. Dok započinjanje porođaja prije termina povećava rizik za neonatalni morbiditet i mortalitet, odgađanje porođaja može ugroziti i majku i dijete te učiniti unutar maternični okoliš ugrožavajućim za dijete (npr. zbog latentne infekcije) i time dovesti do fetalne patnje, disfunkcije organskih sustava, neuroloških poremećaja i smrti. Kako bi se smanjio morbiditet i mortalitet novorođenčadi, provode se intervencije na primarnoj razini (usmjerenoj na sve žene prije ili tijekom trudnoće), sekundarnoj (usmjerenoj na eliminaciju ili smanjenje rizičnih faktora) te tercijarnoj (postizanje što boljeg ishoda za novorođenčad). Stoga se najveći naglasak stavlja na dostupnost i kvalitetu antenatalne skrbi, kao i na ranu dijagnostiku, tj. prepoznavanje rizika za PP. Najvažniji testovi za prepoznavanje visokog rizika za PP su kućna tokodinometrija (mjerenje uterine aktivnosti), zbrajanje rizičnih faktora, određivanje enzima, proteina (npr. fetalni fibronektin) i drugih biokemijskih markera u tkivu cerviksa, klinička procjena cervikalnog nalaza palpacijom te klinička i ultrazvučna procjena duljine i otvorenosti cerviksa (cervikometrija) (41, 42). Metoda mjerenja frekvencije uterinih kontrakcija nije klinički korisna te je stoga napuštena, dok je procjena cervikalnog nalaza palpacijom i tokodinometrijom nepouzdana (točnost 30%) (42). Samo računanje prema rizičnim faktorima, kao i njihovo prepoznavanje i smanjivanje također nije dovoljno precizno – preko 50% žena koje rode prijevremeno budu neprepoznate kao rizične ovom metodom (41). Goldenberg i suradnici drže da su glavni pokazatelji rizika za spontani PP, osim gestacijske

dobi i PP u prethodnoj trudnoći, prisutnost fetalnog fibronektina, smanjena cervikalna duljina (skraćenje cerviksa) te bakterijska vaginoza (43). Ipak, korištenje antibiotika za liječenje bakterijske vaginoze ne smanjuje pojavnost PP-a kod žena s niskim rizikom te se stoga ni ne preporučuje (44).

Asimptomatske trudnice s pozitivnim testom na fetalni fibronektin imaju povećani rizik za PP prije navršenih 35 tjedana gestacije (44). Fetalni fibronektin (fFN) je protein koji se nalazi između majčinih ovojnica. Normalno je prisutan u cervikovaginalnom sekretu do 20. tjedna gestacije i oko termina, ali ne bi smio biti prisutan između 22. i 37. tjedna (41). Stoga, njegova prisutnost u tom periodu može upućivati na prijetu PP. Ipak, pouzdanost tog testa je ograničena (osjetljivost 25-65%), te probir na fetalni fibronektin nije preporučljiv ako se ne radi o ugroženoj trudnoći (44).

Kod žena sa simptomima poput kontrakcija uterusa (pravilnih ili nepravilnih), pritiska u zdjelici i vaginalnog krvarenja, kombinacija pregleda u spekulima, cervikometrije i testa na fFN je preporučljiva i najprihvatljivija kako bi se postigao što bolji perinatalni ishod, ali i spriječila nepotrebna hospitalizacija ili intervencija (41). Prema jednom istraživanju smatra se da kombinacija fFN testa i cervikometrije može uštediti između 1,6 i 8 milijuna dolara po 100 tisuća porođaja (45).

Trudnice sa simptomima i cervikalnom duljinom >30mm ili 15-30mm i negativnim fFN testom imaju mali rizik (<5%) za spontani PP u idućih 7 dana. Kod trudnica s negativnim fFN testom i cervikalnom duljinom <30mm primjena lijekova s tokolitičkim učinkom nije učinkovita: u usporedbi s placebom, nifedipin ne pokazuje korist u produljenju njihove trudnoće ni u perinatalnom ishodu. Trudnice s pozitivnim fFN testom i cervikalnom duljinom do 30mm imaju visoki rizik (11-52%) za spontani PP u idućih 7 dana te je pokušaj sprječavanja prijevremeno pokrenutih trudova tokoliticima opravdan (46). Cilj primjene lijekova s tokolitičkim učinkom je privremena odgoda porođaja (48 sati) kako bi se ostvarilo djelovanje kortikosteroida koji značajno poboljšavaju sazrijevanje pluća djeteta. Drugi važan razlog je transport in utero - transport trudnice kojoj prijeti PP iz udaljenih centara u tercijarni centar. Idealni tokolitik trebao bi odgoditi porođaj, biti siguran za majku i dijete te smanjiti neonatalni morbiditet i mortalitet. Nifedipin (blokator kalcijevih kanala) i atosiban (antagonist oksitocina) pokazuju najbolje rezultate. Smatra se da ta dva lijeka imaju najveći učinak na odgodu porođaja i neonatalni ishod, tj. manje novorođenačkih komplikacija poput RDS, nekrotizirajućeg enterokolitisa i intraventrikularnog krvarenja. Dok nifedipin ima nešto dulji učinak odgode i bolji neonatalni ishod, atosiban ima manje nuspojava (47). Osim njih, koriste se i ritodrin (beta mimetik), magnezijev sulfat, indometacin (inhibitor sinteze prostaglandina) i progesteron. Beta

mimetici su učinkoviti, ali imaju brojne nuspojave zbog neselektivnosti receptora te su i najskuplji. Magnezijev sulfat je slabo učinkovit kao tokolitik, ali čini se da ima neuroprotektivno djelovanje te smanjuje rizik za cerebralnu paralizu (48). Djelovanje progesterona može biti korisno kod jednoplodnih trudnoća žena sa skraćenim cerviksom te smanjiti rizik za PP prije 32 tjedna gestacije (49).

Primjena antenatalnih kortikosteroida (betametazona ili deksametazona) u svrhu ubrzavanja maturacije fetalnih pluća preporučljiva je u žena gestacijske dobi između 26 i 34 navršena tjedna kojima prijeti PP. Uočen je značajan pad neonatalnog mortaliteta, RDS-a, intraventrikularnog krvarenja i nekrotizirajućeg enterokolitisa kod djece čije su majke primale 48-satnu kortikosteroidnu terapiju (50).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog istraživanja je ustanoviti postoje li razlike u perinatalnom ishodu između umjerene i blage nedonošenosti u jednoplodnih trudnoća.

Hipoteze:

1. Novorođenčad iz umjereno nedonošenih trudnoća imaju lošiji perinatalni ishod u usporedbi s onima iz blago nedonošenih.
2. Trudnice koje su rodile blago nedonošenu djecu su mlađe u usporedbi s drugom skupinom.
3. Novorođenčad iz skupine umjerene nedonošenosti imaju manju porođajnu masu i duljinu od onih iz skupine blage nedonošenosti.
4. Novorođenčad iz skupine blage nedonošenosti ima bolje vrijednosti Apgar zbroja.
5. Stopa carskog reza je veća u skupini umjerenih prijevremenih porođaja.
6. Sindrom intraamnijske infekcije je češći u skupini umjerenih prijevremenih porođaja.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Organizacija i opis istraživanja

Provedeno je retrospektivno presječno istraživanje. Podaci su prikupljeni iz rađaonskih protokola Klinike za ženske bolesti i porođaje KBC-a Split za dvogodišnje razdoblje (01.01.2015. - 31.12.2016).

3.2. Ispitanici

Pregledom rađaonskih protokola iz 2015. i 2016. godine izdvojeno je 414 žena koje su rodile prijevremeno. Obradom podataka, iz istraživanja je isključeno 57 roditelja i novorođenčadi. Od toga je 10 isključeno zbog mrtvorodenosti, 38 trudnoća bile su višepodne, a 9 trudnoća isključeno je zbog nedovoljne dokumentacije. Konačno, u istraživanje je uključeno 357 roditelja s prijevremeno rođenom novorođenčadi.

3.3. Kriteriji uključenja

Uključene su sve roditelje s prijevremeno rođenom novorođenčadi u gestacijskoj dobi od navršenih 32 do 36^{+6/7} tjedana trudnoće u ispitivanom razdoblju.

3.4. Kriteriji isključenja

Isključene su višepodne trudnoće, mrtvorodena i novorođenčad s urođenom nakaznošću te trudnoće s nepotpunom dokumentacijom.

3.5. Parametri istraživanja

Istraživane varijable bile su:

Dob majke (navršene godine)

Trajanje trudnoće (navršeni tjedni): 32 do 33^{+6/7} te 34 do 36^{+6/7}

Paritet (primipare i multipare)

Porodajna masa (grami)

Porodajna duljina (cm)

Indeks tjelesne mase novorođenčadi (kg/m²)

Udio hipotrofičnih, eutrofičnih i normotrofičnih (engl. SGA - *small for gestational age*, AGA - *appropriate for gestational age* i LGA - *large for gestational age*)

Apgar zbroj novorođenčeta (0-3, 4-7, 8-10)

Način dovršetka trudnoće (vaginalno i carski rez)

Postojanje sindroma intraamnijske infekcije (SIAI) (da/ne)

Trajanje trudnoće se računalo po prvom danu zadnje menstruacije, a ukoliko nije bio poznat po prvom UZ pregledu u trudnoći. Prema paritetu, majke su podijeljene na primipare i multipare.

Indeks tjelesne mase novorođenčadi (ITM) računali smo prema sljedećoj formuli: ITM (kg/m^2 = porođajna masa (kg)/porođajna duljina (m^2)).

Za procjenu trofičnosti (odnos porođajne mase prema trajanju trudnoće korigiran prema spolu djeteta i paritetu majke) koristili smo tablice porođajne mase koje su prilagođene lokalnim osobitostima. Novorođenčad obaju skupina podijelili smo na hipotrofičnu ili onu smanjenog tjelesnog rasta za dob (engl. *small for gestational age* – SGA), eutrofičnu ili normalnog tjelesnog rasta (engl. *appropriate for gestational age* – AGA) i hipertrofičnu ili povećanog tjelesnog rasta (engl. *large for gestational age* – LGA). Pojedinačno smo testirali razliku između umjereno i blago nedonošenih u svakoj kategoriji trofičnosti.

Prema Apgar zbroju, novorođenčad smo podijelili u tri kategorije: prva je imala Apgar vrijednosti 0-3, druga 4-7, a treća 8-10.

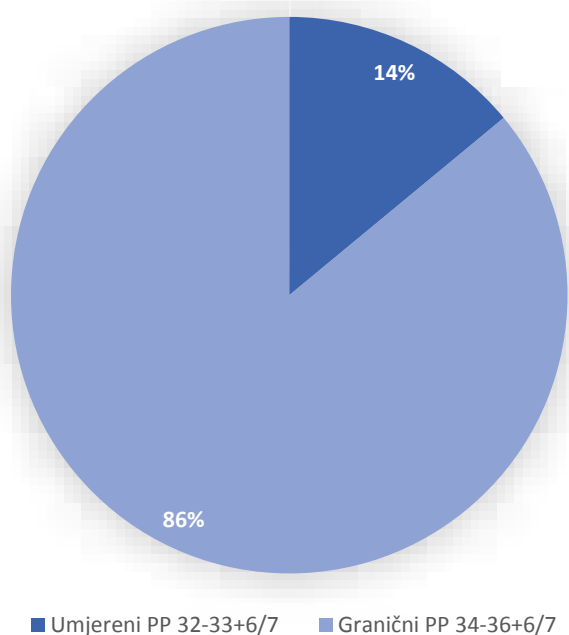
Prema načinu dovršetka trudnoće, ispitanike smo podijelili na one rođene vaginalno i one rođene carskim rezom. Trudnoće smo podijelili i prema postojanju sindroma intraamnijske infekcije (SIAI).

3.6. Statistički postupci

U statističkoj obradi prikupljenih podataka korišten je računalni program SAS®OnDemand, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA, a podaci su izraženi kao srednja vrijednost $\pm$ standardna devijacija. Za statističku analizu kvalitativnih varijabli je korišten χ^2 test. Za obradu kvantitativnih varijabli korišten je Student t-test. Kao statistički značajnu razliku smo postavili $P < 0,05$.

4. REZULTATI

U istraživanje je uključeno 357 roditelja s prijevremeno rođenom novorođenčadi u gestacijskoj dobi od navršenih 32 do 36^{+6/7} tjedana trudnoće u ispitivanom razdoblju. Od ukupnog broja promatrane novorođenčadi, 50 (14%) ih je umjereno nedonošeno (umjereni PP, gestacijska dob 32-33^{+6/7}), dok ih je 307 (86%) blago nedonošeno (granični PP, gestacijska dob 34-36^{+6/7}) (Slika 2).



Slika 2. Omjer umjerenih i graničnih prijevremenih porođaja u Klinici za ženske bolesti i porođaje KBC-a Split za dvogodišnje razdoblje (01.01.2015. - 31.12.2016).

Obilježja promatranih roditelja

Prosječna dob roditelja koje su imale umjereni PP bila je $30,8 \pm 5,3$ godina, dok je kod onih čiji je PP bio graničan prosječna dob bila $30,6 \pm 5,6$ godina. U ispitivanim skupinama nije dokazana statistički značajna razlika u prosječnoj dobi roditelja ($P=0,944$), kao ni u paritetu ($P=0,852$) (Tablica 1).

Prosječno trajanje trudnoće bilo je $32,6 \pm 0,5$ tjedana u skupini umjerenih PP te $35,4 \pm 0,8$ tjedana u skupini graničnih PP ($P<0,001$) (Tablica 1).

Tablica 1. Osnovna obilježja trudnoća i roditelja s umjerenim i graničnim prijevremenim porođajem

	Umjereni PP 32-33 ^{6/7}		Granični PP 34-36 ^{6/7}		P
	N=50	n (%)	N=307	n (%)	
Dob majke (godine)		$30,8 \pm 5,3$		$30,6 \pm 5,6$	0,944*
Primipare		26 (52)		164 (53,4)	0,852**
Multipare		24 (48)		143 (46,6)	
Trajanje trudnoće (navršeni tjedni)		$32,6 \pm 0,5$		$35,4 \pm 0,8$	<0,001*

Podaci su prikazani kao srednja vrijednost $\pm$ standardna devijacija

* t-test

** χ^2 test

Kratice: PP – prijevremeni porođaj

Obilježja promatrane novorođenčadi

U skupini blago nedonošene novorođenčadi prosječna porođajna masa bila je statistički značajno veća ($2736,7 \pm 481,6$ g vs $1917,8 \pm 436,0$ g, $P < 0,001$), kao i porođajna duljina ($47,5 \pm 2,6$ cm vs $42,8 \pm 3,1$ cm, $P < 0,001$) (Tablica 2).

ITM je također bio veći u skupini blago nedonošenih ($12,1 \pm 1,3$ kg/m² vs $10,3 \pm 1,3$ kg/m², $P < 0,001$) (Tablica 2).

Tablica 2. Osnovna obilježja promatrane novorođenčadi

	Umjereni PP 32-33 ^{6/7}		Granični PP 34-36 ^{6/7}		P*
	N=50	n (%)	N=307	n (%)	
Porođajna masa (g)	$1917,8 \pm 436,0$		$2736,7 \pm 481,6$		<0,001
Porođajna duljina (cm)	$42,8 \pm 3,1$		$47,5 \pm 2,6$		<0,001
Indeks tjelesne mase novorođenčadi (kg/m ²)	$10,3 \pm 1,3$		$12,1 \pm 1,3$		<0,001

Podaci su prikazani kao srednja vrijednost $\pm$ standardna devijacija

* t-test

Kratice: PP – prijevremeni porođaj

Trofičnost novorođenčadi

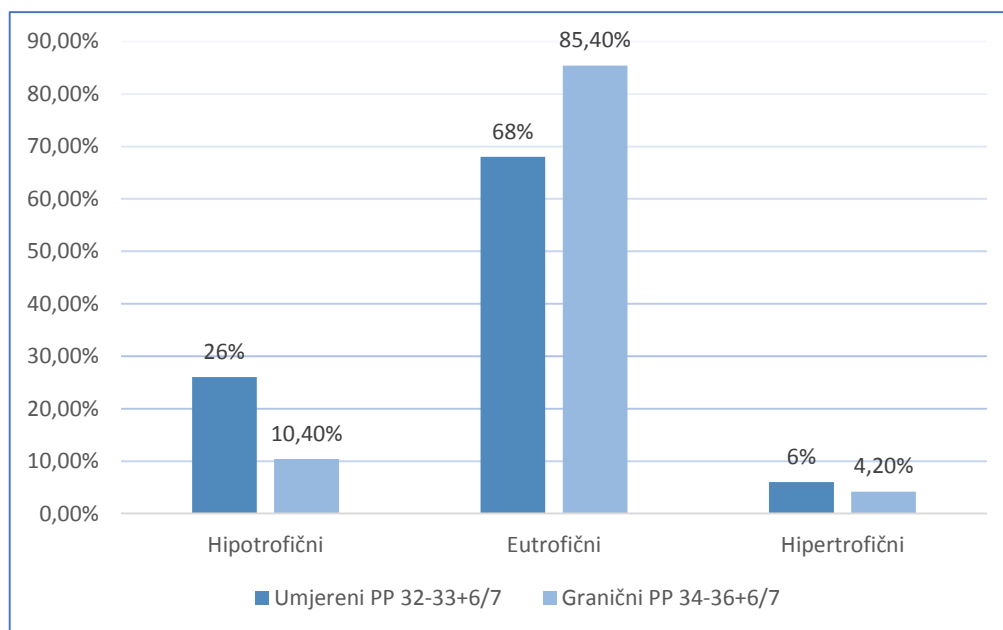
Utvrđena je statistički značajna razlika u trofičnosti između istraživanih skupina ($P=0,006$). U skupini umjereno nedonošenih bilo je višestruko više hipotrofične novorođenčadi (Tablica 3, Slika 3).

Tablica 3. Podjela umjereno i blago nedonošene novorođenčadi prema trofičnosti

	Umjereni PP 32-33 ^{6/7} N=50 n (%)	Granični PP 34-36 ^{6/7} N=307 n (%)	P**
Hipotrofični	13 (26)	32 (10,4)	0,006
Eutrofični	34 (68)	262 (85,4)	
Hipertrofični	3 (6)	13 (4,2)	

** χ^2 test

Kratice: PP – prijevremeni porođaj



Slika 3. Razdioba umjereno i blago nedonošene novorođenčadi po kategorijama trofičnosti

Apgar zbroj novorođenčadi

Dokazana je statistički značajna razlika u Apgar zbroju između ispitivanih skupina ($P < 0,001$). Najveća je razlika bila kod Apgar vrijednosti 4-7 koje su bile višestruko češće u skupini umjereno nedonošenih (Tablica 4).

Tablica 4. Razdioba umjereno i blago nedonošene djece po Apgar zbroju

Apgar zbroj	Umjereni PP 32-33 ^{6/7}	Granični PP 34-36 ^{6/7}	P**
	N=50 n (%)	N=307 n (%)	
0-3	3 (6)	0	<0,001
4-7	23 (46)	40 (13)	
8-10	24 (48)	267 (87)	

** χ^2 test

Kratice: PP – prijevremeni porođaj

Način dovršetka trudnoće i prisutnost infekcije

Od 357 promatranih trudnoća, vaginalno su dovršene 223 trudnoće (62,46%), a preostalih 134 (37,54%) dovršeno je carskim rezom. Dokazana je statistički značajno veća stopa carskog reza u skupini umjerenih PP ($P < 0,001$) (Tablica 5).

Sindrom intraamnijske infekcije bio je prisutan u 6 od 357 trudnoća. Statistički je bilo značajno više takvih sindroma u skupini umjerenih PP ($P < 0,001$) (Tablica 5).

Tablica 5. Podjela umjerenih i graničnih prijevremenih porođaja prema načinu dovršetka trudnoće i prisutnosti sindroma intraamnijske infekcije

		Umjereni PP 32-33 ^{6/7}		Granični PP 34-36 ^{6/7}	P**
		N=50	n (%)	N=307	
Način dovršetka trudnoće	Vaginalno	20	(40)	203	(66,1)
	CR	30	(60)	104	(33,9)
Prisutnost SIAI	DA	5	(10)	1	(0,3)
	NE	45	(90)	306	(99,7)

** χ^2 test

Kratice: PP – prijevremeni porođaj, CR – carski rez, SIAI – sindrom intraamnijske infekcije

5. RASPRAVA

Opće je poznato da je prijevremeni porođaj značajno povezan s perinatalnim mortalitetom i morbiditetom, kao i dugoročnim neurološkim oštećenjima. Takvi su porođaji već dugo vremena jedan od najvažnijih predmeta istraživanja u porodništvu. Ipak, zbog uvriježenog mišljenja da umjerena i blaga nedonošenost imaju značajno bolji perinatalni ishod od ekstremne i teške nedonošenosti, nedonošćad gestacijske dobi iznad 32 tjedna nije bila u fokusu istraživanja sve do posljednjih godina.

Ova studija je pokazala da postoje razlike u perinatalnom ishodu između blage i umjerene nedonošenosti što je iz fizioloških razloga i očekivano jer je kraće trajanje trudnoće nužno povezano s nižim stupnjem sazrijevanja različitih organa i organskih sustava. Ovakvi rezultati su u suglasju s podacima iz literature.

U našoj studiji između ispitivanih skupina nije postojala statistički značajna razlika u dobi majki ($P=0,944$) i paritetu ($P=0,852$). Rezultati koji govore o nepostojanju razlike u dobi majki između istraživanih skupina su iznenađujući i ne uklapaju se u većinu literaturnih podataka, mada ima i onih koji pokazuju slične rezultate. Naime, za očekivati je da je prosječna dob roditelja u skupini blage nedonošenosti nešto veća jer je poznato da je uznapredovala dob jedan od glavnih sociodemografskih činitelja rizika prijevremenog porođaja. Moguća objašnjenja su da je riječ o statističkoj anomaliji, ali isto tako je moguće da je ovaj rezultat posljedica izostanka uključivanja čitavog niza dokazanih čimbenika rizika za prijevremeni porođaj u istraživanje poput socioekonomskog statusa majki, njihovih komorbiditeta i drugih. U našim ispitivanim skupinama prosječna dob majki bila je 30,8 godina u skupini umjerenih PP i 30,6 godina u skupini blagih PP. Takvi rezultati su u skladu s istraživanjima koja su uočila eksponencijalni rast rizika za PP u trudnica starijih od 30 godina (32, 33).

Poznato je da primipare češće rađaju prijevremeno, posebno one starije od 30 godina, zbog komplikacija poput preeklampsije koja se smatra bolešću prvorotki (26, 51). Među našim ispitanicama bilo je više prvorotki (190 vs 167), ali omjeri prvorotki i višerotki u ispitivanim skupinama nisu se značajno razlikovali ($P=0,852$). Uzimanje opstetričke anamneze tijekom prvog pregleda u trudnoći je ključ probiranja ugroženih trudnoća koje zahtijevaju pojačanu antenatalnu skrb. U slučaju višerotki podatak o prethodnom prijevremenom porođaju označava uvećan rizik za ponovni prijevremeni porođaj. Žene koje su prvo dijete rodile prijevremeno imaju tri do sedam puta veću šansu za PP i u drugoj trudnoći u usporedbi sa ženama koje su prvo dijete rodile terminski (33). Nažalost, u našem istraživanju nismo imali podatak o postojanju prethodnog PP, pa posljedično ni o stupnju nedonošenosti u prethodnim trudnoćama. U budućim studijama trebalo bi uključiti i podatke o socioekonomskom statusu roditelja. Naime,

za očekivati je da visoko obrazovane žene rađaju prvo dijete u starijoj dobi i imaju manji broj djece. Obrnuto, manje obrazovane žene rađaju prvo dijete u ranijoj dobi i češće su multipare(51). Može se zaključiti da su dob, paritet i socioekonomski status trudnica usko povezani čimbenici rizika za prijevremeni porođaj. Stoga bi buduće studije trebale ispitati utjecaj sva tri navedena čimbenika na umjereni i blagi PP.

Dobiveni rezultati koji pokazuju da su vrijednosti porođajne mase, duljine i indeksa tjelesne mase niže u skupini umjerenih PP ($P<0,001$) su normalni i očekivani, odnosno logična posljedica kraćeg trajanja trudnoće i većeg stupnja nedonošenosti. Statistički značajna razlika dokazana je i u Apgar zbroju novorođenčadi ($P<0,001$). Ta se razlika najviše očituje kod Apgar vrijednosti 4-7 koje je imalo višestruko više novorođenčadi iz skupine umjerenih PP. Nažalost, nakon svih porođaja nije rađena pH metrija što bi bio vrlo koristan podatak. U sljedećem razdoblju, to je jedan od glavnih prioriteta u organizacijskom smislu rada u rađaonici kako bi se izbjegli (rijetki) nesporazumi nužno povezani sa subjektivnim metodama ocjenjivanja parametara kao što je Apgar zbroj.

Statistički značajna razlika dokazana je i u trofičnosti nedonošene djece između istraživanih skupina ($P=0,006$). Razlika se najviše vidi u broju hipotrofične novorođenčadi koji je u skupini umjerenih PP višestruko veći. Kao dodatnu prednost ovakvih rezultata istraživanja navodimo činjenicu da su podaci o trofičnosti usklađeni s tablicama porođajne mase i duljine koje su prilagođene lokalnim osobitostima (52). Bilo bi zanimljivo napraviti usporedbu ako bi se koristile tablice neke druge populacije ili međunarodne – standardizirane. Smatramo da bi svako veće rodilište trebalo imati ovakve tablice prilagođene lokalnoj populaciji jer bi to olakšalo usporedbe.

Postojanje sindroma intraamnijske infekcije ukupno je dokazano u 6 ispitivanih porođaja. Statistički je bilo značajno više porođaja sa SIAI u skupini umjerenih PP ($P<0,001$). Takav je rezultat očekivan i u skladu s podacima iz literature. Naime, istraživanja su pokazala da je učestalost infekcije dokazane u amnijskoj tekućini veća što je gestacijska dob manja te da postotak subkliničkih korioamnionitisa progresivno opada od 24. do 37. tjedna gestacije (15,53,54). Ipak, vrlo je moguće da određeni broj takvih sindroma nije uočen zbog nepotpune medicinske dokumentacije. Općenito je očekivano da broj SIAI bude veći jer je njegova pojavnost veća što je trajanje trudnoće kraće.

Ukupna stopa carskog reza u obje ispitivane skupine je 37,54%. Statistički je značajno veća u skupini umjerene nedonošenosti ($P<0,001$) što teoretski može biti posljedica češćeg stava zatkom, kao i nepovoljnijeg lokalnog nalaza u slučaju preranog prijevremenog prsnuća vodenjaka. Vrlo sličan postotak carskog reza u ispitanika iste gestacijske dobi pronađen je i u

jednoj američkoj studiji. To je istraživanje ustanovilo povezanost rasta stope carskog reza s porastom stope prijevremenog porođaja (55). Dovršavanje trudnoće carskim rezom može imati zaštitnu ulogu u slučaju prijetjećeg PP. Jedna je studija zaključila da postoji povezanost rasta stope carskog reza sa smanjenjem mrtvorodenosti i perinatalnog mortaliteta (56). Ipak, unatoč zaštitnom djelovanju takve sekcije kod ugroženih trudnoća, carski je rez u odnosu na vaginalni način poroda češće povezan s morbiditetom majki, ponovnim i dužim hospitalizacijama te većim troškovima liječenja (55). Osim toga, veliki broj takvih sekcija su elektivne. Broj elektivnih sekcija također je u porastu posljednjih godina (57). Nažalost, u našoj studiji nismo uključili podatke o takvim carskim rezovima. Mogući nastavak ove studije bi mogao istražiti i postotak poslijeoperacijskih komplikacija (febrilitet ili tromboembolijski incidenti).

Osnovna zamjerka našem istraživanju je neuvrstavanje čitavog niza poznatih činitelja rizika za prijevremeni porođaj. Kao moguće opravdanje za ovu zamjerku možemo navesti već općepoznatu činjenicu o nepouzdanosti i nepotpunosti medicinske dokumentacije iz koje su dobiveni podaci. Kao osnovnu prednost istraživanja možemo navesti veliki uzorak temeljem kojeg dobiveni rezultati imaju dodatnu težinu. Treba reći da ove tvrdnje o prednosti i nedostacima istraživanja nisu u nesuglasju jer podaci koje smo koristili prilikom izrade studije su neupitni, a oni koji nisu bili potpuni ili pouzdani su izostavljeni.

Prijevremeni porođaj i posljedice nedonošenosti spadaju među najveće javnozdravstvene probleme u svijetu. Svake godine milijun djece umire od komplikacija prijevremenog porođaja i nedonošenosti (9). Stoga su potrebna dodatna istraživanja u cilju primarne i sekundarne prevencije prijevremenih porođaja.

6. ZAKLJUČCI

1. Nema značajne razlike u dobi između majki koje su imale umjereni i onih koje su imale granični prijevremeni porođaj.
2. Trudnice ispitivanih skupina međusobno se ne razlikuju u paritetu.
3. Umjereno nedonošena djeca imaju značajno nižu porođajnu masu, duljinu i indeks tjelesne mase.
4. Hipotrofične novorođenčadi višestruko je više u skupini umjerenih prijevremenih porođaja.
5. Umjereno nedonošeni imaju niži Apgar zbroj novorođenčeta.
6. Carskim su rezom značajno češće dovršene trudnoće iz skupine umjerenih prijevremenih porođaja.
7. Sindrom intraamnijske infekcije češće je prisutan u skupini umjerenih prijevremenih porođaja.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Hamilton BE, Martin JA, Osterman MJ. Births: preliminary data for 2015. *Natl Vital Stat Rep.* 2016;65(3):1-15.
2. Cunningham F, ur. *Williams Obstetrics*. 24. izdanje. New York: McGraw-Hill Medical; 2014. str. 2-5.
3. Rodin U. Perinatalni mortalitet, fetalna smrtnost i maternalni mortalitet. U: Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J, i sur. *Porodništvo*. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 5-6.
4. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard M, Chou D, Moller A, Narwal R, i sur. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet.* 2012;379(9832):2162-72.
5. Shapiro-Mendoza C, Lackritz E. Epidemiology of late and moderate preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012;17(3):120-5.
6. Martin JA, Kirmeyer S, Osterman M, Shepherd RA. Born a bit too early: Recent trends in late preterm births. *NCHS Data Brief.* 2009;(24):1-8.
7. Purisch S, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of preterm birth. *Semin Perinatol.* 2017;41(7):387-91.
8. Đelmiš J, Juras J, Rodin U. Perinatalni mortalitet u Republici Hrvatskoj u 2013. godini. *Gynaecol Perinatol* 2014;23:3-18.
9. Liu L, Johnson H, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn J, i sur. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet.* 2012;379(9832):2151-61.
10. Goldenberg R, Culhane J, Iams J, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008;371(9606):75-84.
11. Romero R, Espinoza J, Kusanovic J, Gotsch F, Hassan S, Erez O, i sur. The preterm parturition syndrome. *BJOG.* 2006;113 Suppl 3:17-42.
12. Romero R, Dey S, Fisher S. Preterm labor: One syndrome, many causes. *Science.* 2014;345(6198):760-5.
13. Perkins A, Linton E. Placental corticotrophin-releasing hormone: there by accident or design?. *J Endocrinol.* 1995;147(3):377-81.
14. Romero R. Infection and prematurity and the role of preventive strategies. *Semin Neonatol.* 2002;7(4):259-74.
15. Watts DH, Krohn MA, Hillier SL, Eschenbach DA. The association of occult amniotic fluid infection with gestational age and neonatal outcome among women in preterm labor. *Obstet Gynecol.* 1992;79(3):351-7.

16. Škrablin S. Višeploidne trudnoće. U: Kuvačić I, Kurjak A, Delmiš J, i sur. Porodništvo. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 336.
17. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Kirmeyer S: Births: final data for 2004. Natl Vital Stat Rep. 2006;55(1):1-101.
18. Copper R, Goldenberg R, Das A, Elder N, Swain M, Norman G, i sur. The preterm prediction study: Maternal stress is associated with spontaneous preterm birth at less than thirty-five weeks' gestation. Am J Obstet Gynecol. 1996;175(5):1286-92.
19. Shah N, Bracken M. A systematic review and meta-analysis of prospective studies on the association between maternal cigarette smoking and preterm delivery. Am J Obstet Gynecol. 2000;182(2):465-72.
20. Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: Smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. Nicotine Tob Res. 2004;6 Suppl 2:S125-40.
21. Li C. The Impact on Infant Birth Weight and Gestational Age of Cotinine-Validated Smoking Reduction During Pregnancy. JAMA. 1993;269(12):1519-24.
22. Parker S, Werler M. Epidemiology of ischemic placental disease: A focus on preterm gestations. Semin Perinatol. 2014;38(3):133-8.
23. Ananth C, Vintzileos A. Maternal-fetal conditions necessitating a medical intervention resulting in preterm birth. Am J Obstet Gynecol. 2006;195(6):1557-63.
24. Ness R, Sibai B. Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2006;195(1):40-9.
25. Hutcheon J, Lisonkova S, Joseph K. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2011;25(4):391-403.
26. Hernandez-Diaz S, Toh S, Cnattingius S. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. BMJ. 2009;338:b2255.
27. Torloni M, Betrán A, Daher S, Widmer M, Dolan S, Menon R, i sur. Maternal BMI and preterm birth: A systematic review of the literature with meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2009;22(11):957-70.
28. Bhattacharya S, Campbell DM, Liston WA, Bhattacharya S. Effect of Body Mass Index on pregnancy outcomes in nulliparous women delivering singleton babies. BMC Public Health. 2007;7:168.

29. Zhong Y, Cahill A, Macones G, Zhu F, Odibo A. The Association between Prepregnancy Maternal Body Mass Index and Preterm Delivery. *Am J Perinatol*. 2010;27(4):293-8.
30. Ehrenberg H, Dierker L, Milluzzi C, Mercer B. Low maternal weight, failure to thrive in pregnancy, and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(6):1726-30.
31. da Silva A, Simoes V, Barbieri M, Bettiol H, Lamy-Filho F, Coimbra L, i sur. Young maternal age and preterm birth. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2003;17(4):332-9.
32. Aldous M. Maternal Age at First Childbirth and Risk of Low Birth Weight and Preterm Delivery in Washington State. *JAMA*. 1993;270(21):2574-7.
33. Baer R, Yang J, Berghella V, Chambers C, Coker T, Kuppermann M, i sur. Risk of preterm birth by maternal age at first and second pregnancy and race/ethnicity. *J Perinat Med*. 2017 [u tisku].
34. Astle S, Slater D, Thornton S. The involvement of progesterone in the onset of human labour. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003;108(2):177-81.
35. McCormick MC. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med*. 1985;312(2):82-90.
36. Hibbard JU, Wilkins I, Sun L, Gregory K, Haberman S, Hoffman M, i sur. Respiratory morbidity in late preterm births. *JAMA*. 2010;304(4):419-25.
37. Trønnes H, Wilcox A, Lie R, Markestad T, Moster D. Risk of cerebral palsy in relation to pregnancy disorders and preterm birth: a national cohort study. *Dev Med Child Neurol*. 2014;56(8):779-85.
38. Hille ET, den Ouden AL, Bauer L, van den Oudenrijn C, Brand R, Verloove-Vanhorick SP. School performance at nine years of age in very premature and very low birth weight infants: Perinatal risk factors and predictors at five years of age. Collaborative Project on Preterm and Small for Gestational Age (POPS) Infants in The Netherlands. *J Pediatr*. 1994;125(3):426-34.
39. Behrman R, Butler A, ur. Preterm birth: Causes, Consequences and Prevention. Washington (DC): National Academies Press (US); 2007. str. 380-99.
40. Russell R, Green N, Steiner C, Meikle S, Howse J, Poschman K, i sur. Cost of Hospitalization for Preterm and Low Birth Weight Infants in the United States. *PEDIATRICS*. 2007;120(1):e1-9.
41. Lee HJ, Park TC, Norwitz ER. Management of Pregnancies With Cervical Shortening: A Very Short Cervix Is a Very Big Problem. *Rev Obstet Gynecol*. 2009;2(2):107-15.

42. Kuvačić I, Elvedji-Gašparović V. Prijevremeni porođaj. U: Kuvačić I, Kurjak A, Delmiš J, i sur. Porodništvo. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 325.
43. Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, Meis PJ, Moawad AH, Copper RL, i sur. The preterm prediction study: the value of new vs standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. *Am J Public Health* 1998;88:233–8.
44. Iams J, Romero R, Culhane J, Goldenberg R. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9607):164-75.
45. van Baaren GJ, Vis JY, Grobman WA, Bossuyt PM, Opmeer BC, Mol BW. Cost-effectiveness analysis of cervical length measurement and fibronectin testing in women with threatened preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(5):436.e1-8.
46. Nijman T, van Vliet E, Koullali B, Mol B, Oudijk M. Antepartum and intrapartum interventions to prevent preterm birth and its sequelae. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21(2):121-8.
47. van Vliet E, Boormans E, de Lange T, Mol B, Oudijk M. Preterm labor: current pharmacotherapy options for tocolysis. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(6):787-97.
48. Doyle L, Crowther C, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD004661.
49. Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaides K, Chaiworapongsa T, O'Brien J, Cetingoz E, i sur. Vaginal progesterone vs. cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: a systematic review and indirect comparison metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(1):42.e1-42.e18.
50. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:CD004454.
51. Schempf A, Branum A, Lukacs S, Schoendorf K. Maternal age and parity-associated risks of preterm birth: differences by race/ethnicity. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2007;21(1):34-43.
52. Roje D, Tadin I, Marušić J, Vulić M, Aračić N, Vučinović M, i sur. Birth weight and birth lengths of newborns from the town of Split. The importance of developing own standards. *Gynaecol Perinatol*. 2005;14:66-74.

53. Romero R, Espinoza J, Chaiworapongsa T, Kalache K. Infection and prematurity and the role of preventive strategies. *Semin Neonatol*. 2002;7(4):259-74.
54. Newton E. Preterm Labor, Preterm Premature Rupture of Membranes, and Chorioamnionitis. *Clin Perinatol*. 2005;32(3):571-600.
55. Bettgowda V, Dias T, Davidoff M, Damus K, Callaghan W, Petrini J. The Relationship Between Cesarean Delivery and Gestational Age Among US Singleton Births. *Clin Perinatol*. 2008;35(2):309-23.
56. Ananth C, Vintzileos A. Trends in cesarean delivery at preterm gestation and association with perinatal mortality. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(6):505.e1-8.
57. Getahun D, Strickland D, Lawrence J, Fassett M, Koebnick C, Jacobsen S. Racial and ethnic disparities in the trends in primary cesarean delivery based on indications. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(4):422.e1-7.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Prikazati razlike između umjerene i blage nedonošenosti u perinatalnom ishodu jednoplodnih trudnoća.

Ispitanici i metode: Podaci za dvogodišnje razdoblje (01.01.2015. - 31.12.2016.) prikupljeni su popisnom metodom iz pisanih rađaoničkih protokola Klinike za ženske bolesti i porođaje KBC-a Split. Uključeno je 357 roditelja s prijevremeno rođenom novorođenčadi u gestacijskoj dobi od navršenih 32 do 36^{+6/7} tjedana trudnoće u ispitivanom razdoblju. Ispitanicima su analizirani sljedeći parametri: dob majke, trajanje trudnoće, paritet, porođajna masa, porođajna duljina, ITM novorođenčadi, trofičnost, Apgar skor, način dovršetka trudnoće i prisutnost SIAI.

Rezultati: Nisu pronađene statistički značajne razlike između umjerenih i graničnih PP u dobi majki ($30,8 \pm 5,3$ godina vs $30,6 \pm 5,6$ godina, $P=0,944$) ni u paritetu ($P=0,852$). Blaga nedonoščad imala je statistički značajno veću porođajnu masu ($2736,7 \pm 481,6$ g vs $1917,8 \pm 436,0$ g, $P<0,001$), porođajnu duljinu ($47,5 \pm 2,6$ cm vs $42,8 \pm 3,1$ cm, $P<0,001$) i ITM ($12,1 \pm 1,3$ kg/m² vs $10,3 \pm 1,3$ kg/m², $P<0,001$). Utvrđena je statistički značajna razlika u trofičnosti između istraživanih skupina ($P=0,006$). U skupini umjereno nedonošenih bilo je višestruko više hipotrofične novorođenčadi. Dokazana je statistički značajna razlika u Apgar zbroju između ispitivanih skupina ($P<0,001$). Najveća je razlika bila kod Apgar vrijednosti 4-7 koje su bile višestruko češće u skupini umjereno nedonošenih. Carskim su rezom značajno češće dovršene trudnoće iz umjerenih PP ($P<0,001$). Sindrom intraamnijske infekcije češće je bio prisutan u skupini umjerenih PP ($P<0,001$).

Zaključci: Naše istraživanje pokazalo je da postoje razlike u perinatalnom ishodu između umjerenih i graničnih prijevremenih porođaja u jednoplodnih trudnoća. Novorođenčad iz skupine graničnih PP ima značajno veću porođajnu masu, duljinu i ITM. Statistički značajnu razliku između ispitivanih skupina dokazali smo i u trofičnosti. Hipotrofične novorođenčadi višestruko je više u skupini umjerenih PP. Novorođenčad iz skupine blagih PP ima više vrijednosti Apgar zbroja. Carskim su rezom značajno češće dovršene trudnoće iz skupine umjerenih PP. Sindrom intraamnijske infekcije češće je prisutan u skupini umjerenih PP.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Late and moderate preterm birth – differences in the perinatal outcome of singleton pregnancies

Objectives: To examine the differences between late (LPTB) and moderate preterm birth (MPTB) in the perinatal outcome of singleton pregnancies.

Patients and methods: Data from January 1st 2015 to December 31st 2016 was retrospectively analyzed from delivery room birth protocols at the Department of Obstetrics and Gynecology, Clinical Hospital Center Split, Split, Croatia. The study included 357 pregnant women and their neonates born between 32 and 36^{+6/7} weeks. We analyzed maternal age and parity, gestation, neonatal birth weight and length, BMI, size for gestational age, Apgar score, type of delivery and intraamniotic infection.

Results: Statistically significant differences weren't found in maternal age ($P=0.944$) and parity ($P=0.852$). Newborns in LPTB group had significantly higher neonatal birth weight ($P<0.001$), length ($P<0.001$) and BMI ($P<0.001$). Statistically significant differences were found in size for gestational age ($P=0.006$) and Apgar score ($P<0.001$). There were significantly more SGA newborns in MPTB group. Newborns in LPTB group had significantly higher Apgar score. There were significantly more cesarean sections in MPTB group ($P<0.001$). The presence of intraamniotic infection was significantly higher in MPTB group ($P<0.001$).

Conclusions: Our study showed the existence of the differences between LPTB and MPTB in the perinatal outcome of singleton pregnancies. Newborns in LPTB group had significantly higher neonatal birth weight, length, BMI, size for gestational age and Apgar score. Significantly more newborns were delivered by cesarean section in MPTB group. The presence of intraamniotic infection was significantly higher in MPTB group.

OSOBNİ PODATCI

Ime i prezime: Marko Roki

Datum i mjesto rođenja: 01. veljače 1993. godine, Split, Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Dražanac 16, 21000 Split, Hrvatska

E-mail: marko.roki@hotmail.com

OBRAZOVANJE

1999. – 2007. Osnovna škola Meje, Split, Hrvatska

2007. – 2011. I. gimnazija Split, Split, Hrvatska

2009. St. Clare's International School, Oxford, Engleska, UK

2011. – 2017. – Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studijski program medicina, Split, Hrvatska

ZNANJA I VJEŠTINE

Aktivno služenje engleskim i talijanskim jezikom

Posjedovanje organizacijskih, administrativnih i socijalnih vještina

Vozač B kategorije, voditelj brodice