

# UTJECAJ PRENATALNE UPALE NA DUGOROČNI NEURORAZVOJNI ISHOD U NEDONOŠČADI GESTACIJSKE DOBI KRAĆE OD 32 TJEDNA

---

Jukić, Christina Isabell

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:923404>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-30**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Christina Isabell Jukić

UTJECAJ PRENATALNE UPALE NA DUGOROČNI NEURORAZVOJNI ISHOD U  
NEDONOŠČADI GESTACIJSKE DOBI KRAĆE OD 32 TJEDNA

Diplomski rad

Rijeka, 2019.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Christina Isabell Jukić

UTJECAJ PRENATALNE UPALE NA DUGOROČNI NEURORAZVOJNI ISHOD U  
NEDONOŠČADI GESTACIJSKE DOBI KRAĆE OD 32 TJEDNA

Diplomski rad

Rijeka, 2019.

Mentor rada: izv.prof.dr.sc. Sandro Dessardo, dr.med

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_,

pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof.dr.sc. Srđan Banac, dr.med.
2. doc.dr.sc. Ana Milardović, dr.med.
3. doc.dr.sc. Srećko Severinski, dr.med.

Rad sadrži 43 stranice, 3 slike, 1 tablicu, 25 literaturnih navoda.

## **Zahvala**

*Srdačno se zahvaljujem mentoru, izv.prof.dr.sc. Sandru Dessardu, dr.med., na ukazanom povjerenju, pomoći i trudu prilikom izrade ovoga rada. Želim zahvaliti svojoj obitelji koji su mi tijekom cijelog studija bili podrška. Također se zahvaljujem i prijateljima koji su bili uz mene tijekom studija i obogatili moje studentske dane.*

## **POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA**

Bayley-III – *Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition*

BPD – bronhopulmonalna displazija

BSID-II – *Bayley Scales of Infant Development II*

CP – cerebralna paraliza

CRP – C-reaktivni protein

dMRI – difuzijska magnetna rezonancija

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

GMFCS – *Gross Motor Function Classification System*

HIE – hipoksično-ishemijska encefalopatija

IVH – intraventrikularno krvarenje

MDI – Indeks mentalnog razvoja (*Mental Developmental Index*)

MR – magnetska rezonancija

OR – omjer šansi (*odds ratio*)

PDI – Index psihomotornog razvoja (*Psychomotor Developmental Index*)

PVL – periventrikularna leukomalacija

RR - relativni rizik

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

SŽS – središnji živčani sustav

## SADRŽAJ DIPLOMSKOG RADA

|   |    |
|---|----|
| 1. UVOD.....  | 1  |
| 1.1. Nedonošenost i uzroci prijevremenog poroda.....        | 1  |
| 1.2. Prenatalna upala i komplikacije .....                  | 1  |
| 2. SVRHA RADA .....   | 3  |
| 3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU.....                   | 4  |
| 3.1. Prenatalna upala .....                                 | 4  |
| 3.2. Upalni odgovor u ishemijskoj encefalopatiji .....      | 8  |
| 3.2.1. Korioamnionitis .....                                | 9  |
| 3.2.2. Uloga imunoloških stanica.....                       | 9  |
| 3.2.3. Uloga adhezijskih molekula i kemokina.....           | 13 |
| 3.2.4. Uloga oksidativnog stresa .....                      | 14 |
| 3.2.5. Uloga sindroma fetalnog upalnog odgovora (FIRS)..... | 15 |
| 3.2.6. Moždano oštećenje.....                               | 15 |
| 3.3. Pregled znanstvenih članaka .....                      | 17 |
| 4. RASPRAVA.....  | 34 |
| 5. ZAKLJUČCI .....  | 37 |
| SAŽETAK .....   | 38 |
| SUMMARY .....   | 39 |
| LITERATURA .....  | 40 |
| ŽIVOTOPIS .....   | 43 |

## **1. UVOD**

### **1.1. Nedonošenost i uzroci prijevremenog poroda**

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) definira nedonošenost kao porod prije navršenih 37 tjedana trudnoće. Ovisno o tjednu gestacije, nedonošenost se može podijeliti u tri stupnja: ekstremno nedonošeno (< 28 tjedana), veoma nedonošeno (28 – 32 tjedna) i umjereno do rano nedonošeno (32 – 37 tjedana) (1). Donja granica trajanja gestacije kod prijevremenog poroda je, prema definiciji SZO, 22 tjedna, a u Sjedinjenim Američkim Državama se navodi i 20 tjedana. Kao granica se koristi i porođajna masa od 500 g koja odgovara 50. percentili novorođenčadi s navršenih 22 tjedna (2).

Uzrok prijevremenog poroda se može podijeliti u dvije velike skupine: ijtrogeni i spontani na koji otpada 2/3 svih prijevremenih poroda. Mehanizmi spontanog prijevremenog poroda uključuju prijevremeni nastup trudova, prijevremenu rupturu membrana i spontani gubitak trudnoće kao posljedice intrauterine infekcije, uteroplacentarne ishemije, retroplacentarnog krvarenja, prekomjerne distenzije uterusa, stresa i drugih imunološki posredovanih procesa (3).

Gotovo 10% svih poroda je prijevremeno, odnosno prije 37. tjedna gestacije. Preživljavanje nedonoščadi se popravilo u posljednjim desetljećima, no prematuritet je i dalje odgovoran za gotovo 70% perinatalne smrti kao i za lošiji neurorazvojni ishod i veću učestalost cerebralne paralize. Za sada ne postoje načini liječenja ili zaštite mozga prematurusa, radi čega je, unatoč većoj stopi preživljavanja, i dalje jednaka incidencija cerebralne paralize (4). Nedonoščad koja preživi je pod povećanim rizikom za razvoj kardiorespiratornih problema, mentalne retardacije, cerebralne paralize te oštećenja vida i sluha, u usporedbi s terminski rođenom djecom (5).

### **1.2. Prenatalna upala i komplikacije**

Prenatalna upala je jedan od najčešćih uzroka prijevremenog poroda. Ona se patohistološki prezentira kao korioamnionitis, odnosno upala koriona, amniona i placente. Korioamnionitis



se može rjeđe klinički manifestirati vrućicom trudnice, leukocitozom, tahikardijom, napetim i osjetljivim uterusom i prijevremenom rupturom membrana, no češće se radi o subkliničkom, odnosno histološkom obliku bez prisustva kliničkih simptoma, već se dijagnoza postavlja postpartalno patohistološkom obradom placente i plodovih ovoja. Korioamnionitis je često udružen sa sindromom fetalnog upalnog odgovora (FIRS - *fetal inflammatory response syndrome*) koji je definiran povećanom razinom sistemskih upalnih citokina, funisitisom (upala vezivnog tkiva pupčane vrpce) i fetalnim vaskulitisom. Kliničke i epidemiološke studije su pokazale korelaciju između FIRS-a i nepovoljnih kardiorespiratornih, neurorazvojnih i renalnih ishoda (6). Poznato je da je 40 - 80% prijevremenih poroda komplicirano korioamnionitisom, a postotak opada porastom gestacijske dobi. Odvojeno i prematuritet i korioamnionitis pridonose ozljedi mozga što za posljedicu ostavlja neurološke deficite. Korioamnionitis, kada je udružen s fetalnim upalnim odgovorom, povećava rizik intraventrikularnog krvarenja i difuzne ozljede bijele tvari mozga. Uz FIRS, hipoksija koja je povezana s korioamnionitisom i prematuritetom također pridonosi neurorazvojnim oštećenjima. Hipoksija i FIRS posreduju neuropatologiji narušavajući integritet krvno-moždane barijere, izazivajući upalni odgovor moždanog tkiva i oštećenja moždanih stanica koje imaju negativan učinak na bijelu tvar u razvoju što je ključna etiologija u razvoju CP (4).

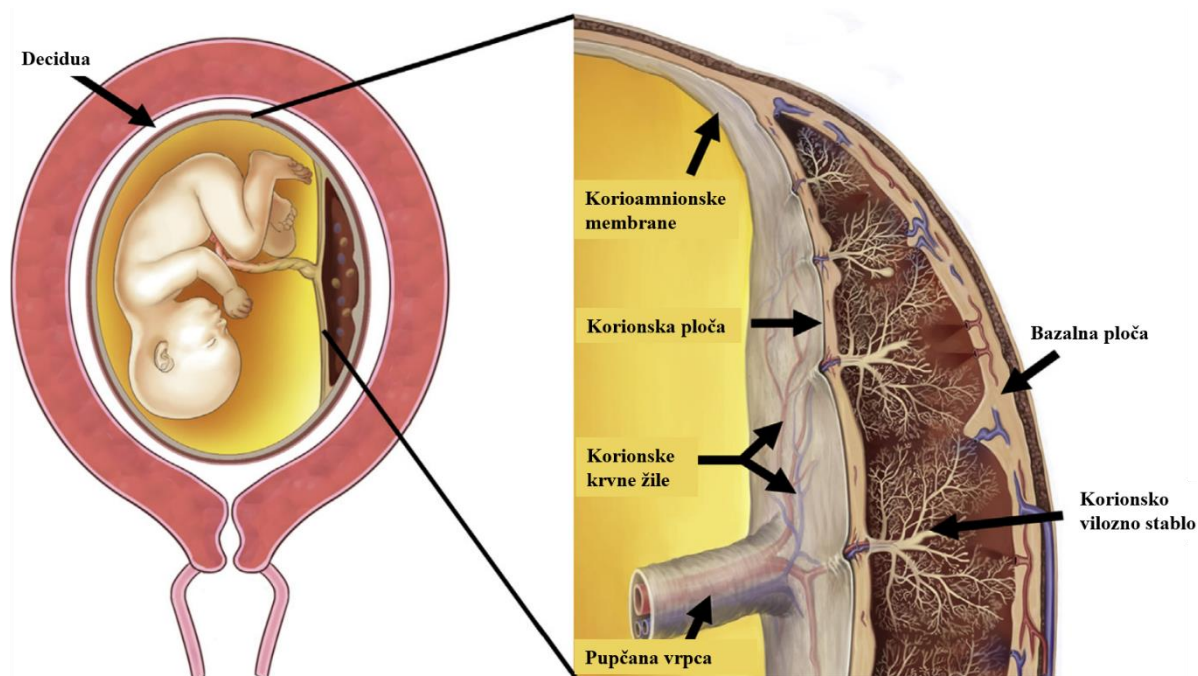
## **2. SVRHA RADA**

Svrha rada je pregled literature o utjecaju prenatalne upale na prijevremeni porod te na mozak fetusa u razvoju. Cilj je, pregledom literature, utvrditi postoji li povezanost između prenatalne upale i dugoročnih neurorazvojnih poteškoća te imaju li različiti oblici upale različite utjecaje.

### 3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

#### 3.1. Prenatalna upala

Akutni korioamnionitis je najčešća dijagnoza placentarne patologije i generalno se smatra da predstavlja prisustvo intraamnijske infekcije, što nije u potpunosti točno jer se korioamnionitis može javiti i u sterilnim uvjetima intraamnijske upale uz odsustvo mikroorganizama, a induciraju ga signali koji se otpuštaju za vrijeme staničnog stresa, ozljede ili smrti. Stoga, akutni korioamnionitis je dokaz upale, ali ne i infekcije. Placenta se sastoji od tri glavne strukture (Slika 1.): placentarni disk, plodovi ovoji (korion i amnion) i pupčana vrpca.



**Slika 1.** Lijeva strana ilustracije prikazuje fetus, pupčanu vrpca i placentu. Korioamnijske membrane uključuju korion i amnion. Desna strana ilustracije prikazuje presjek ljudske placente (7).

Akutne upalne lezije placente su karakterizirane infiltracijom neutrofila bilo koje od tih struktura. Kada upalne lezije zahvaćaju korion i amnion, postavlja se histološka dijagnoza akutnog korioamnionitisa. Upala može zahvatiti i vilozni prostor (akutni vilitis) ili pupčanu vrpca (funisitis). Funisitis je histološki ekvivalent sustavnom fetalnom upalnom odgovoru. Prevalencija koriomnionitisa opada porastom gestacijske dobi fetusa što govori u prilog akutne

upale kao uzroka prijevremenog poroda i spontanih pobačaja. Placenta se može podijeliti na maternalni dio (decidua) i fetalni dio (plodovi ovoji i vilozni prostor) što može poslužiti za lokalizaciju izora upale, ovisno o tome jesu li neutrofilni majčinog ili fetalnog podrijetla. Neutrofilni nisu prisutni u korioamnijskim membranama već migriraju iz decidue u slučajevima akutnog korioamnionitisa, dok majčini neutrofilni cirkuliraju viloznim prostorom. Kada nastane kemotaktički gradijent, neutrofilni migriraju prema amnijskoj šupljini, a neutrofilni u viloznom prostoru dolaze u korionsku ploču placente koja inače ne sadrži ove stanice. Zbog toga je upala korionske ploče, izuzev korionskog vaskulitisa, također maternalni upalni odgovor. Neutrofilni u akutnom korioamnionitisu su podrijetlom od majke. Nasuprot tome, upala pupčane vrpce i krvnih žila korionske ploče podrijetlom je od fetusa. Ovi se zaključci temelje na anatomiji tkiva, zbog toga što neutrofilni koji invadiraju stijenke umbilikalne vene i arterije moraju migrirati iz fetalne cirkulacije da bi uspjeli invadirati te krvne žile. Što se tiče podrijetla bijelih krvnih stanica u amnijskoj tekućini u slučajevima intraamnijske upale, jedina studija koja proučava slučajeve intrauterine infekcije s neoštećenim membranama sugerira da 99% neutrofila potječe od fetusa. Obrazac ekspresije gena upućuje na to da je stijenka umbilikalne vene osjetljivija na pro-inflamatorne stimulanse, nego stijenka umbilikalne arterije. To objašnjava zašto je umbilikalna vena prva krvna žila na kojoj su vidljive upalne promijene, dok je arteritis pokazatelj uznapredovalog fetalnog upalnog odgovora. Koncentracije IL-6 u plazmi pupčane vrpce i učestalost komplikacija kod novorođenčadi su više u slučajevima s umbilikalnim arteritisom nego kad se radi samo o flebitisu. Težina funisitisa korelira s koncentracijom IL-6 u plazmi fetusa i amnijskoj tekućini. U normalnim uvjetima, amnijska šupljina je sterilna. Predložena su 4 puta prijenosa mikroorganizama do amnijske šupljine: 1. spuštanje iz donjeg genitalnog trakta; 2. hematogenim prijenosom; 3. slučajno uvođenje za vrijeme amniocenteze, perkutanog uzimanja krvi iz pupčane vrpce, fetoskopije ili neke druge invazivne procedure; 4. retrogradno iz

jajovoda putem peritoneuma. Invazija mikroorganizama iz donjeg genitalnog trakta čini se najčešćim putem prijenosa za intraamnijsku infekciju. Ruptura membrana nije nužan uvjet da bi bakterije doprle do amionske šupljine, već je eksperimentalno utvrđeno da bakterije mogu prolaziti kroz intaktne membrane. Kada mikrobna invazija amnionske šupljine dovede do intraamnijske citokinske oluje koja se klinički manifestira prijevremenim porodom, stanje je ireverzibilno i liječenje antibioticima nije uspješno. Koncentracije citokina, enzima koji razgrađuju međustaničnu tvar i ostalih produkata upale istraživane su kako bi se utvrdilo imaju li dijagnostičku i prognostičku vrijednost u slučajevima intraamnijske upale ili infekcije. Utvrđeno je da su koncentracije MMP-8 i IL-6 u amnionskoj tekućini najbolji prediktori ishoda trudnoće i eventualnih komplikacija kod novorođenčeta. U nedostatku mikroorganizama, signali stanica u stresnim uvjetima ili stanična smrt mogu inducirati sterilnu intraamnijsku upalu. Dijagnozu takve upale moguće je postaviti eliminacijom i analizom amnionske tekućine molekularnim i kultivacijskim mikrobiološkim tehnikama. Akutni korioamnionitis se ne treba poistovjećivati s intraamnijskom infekcijom. Akutne upalne lezije placente smatraju se dokazom upale amnionske tekućine. Najjači dokazi koji povezuju intraamnijsku upalu s akutnim korioamnionitisom dolaze iz studija u kojima je izvršena transabdominalna amniocenteza na pacijentima s preuranjenim porodom i neoštećenim membranama, a placenta je analizirana unutar 48 sati od izvođenja procedure. Placente s akutnim korioamnionitisom i akutnim funisitisom dolazile su od majki koje su imale intraamnijsku infekciju koja je potvrđena kulturom u više od 70% slučajeva. Sterilna upala je češća nego mikrobna intraamnijska upala u pacijenata s prijevremenim porodom i intaktnim membranama, prijevremenim pucanjem plodovih ovoja i asimptomatskog kratkog cerviksa. Također, sterilna intraamnijska upala povezana je s akutnim korioamnionitisom u 50% slučajeva. Akutne upalne lezije placente prisutne su samo u malom broju pacijenata. To je moguće objasniti time da je upala korioamnionskih membrana nespecifičan mehanizam obrane od signala stanica imunološkog

sustava, moguće je da se radi o vrlo rijetkoj ekstraamnijskoj upali te je moguće da nevijabilni mikroorganizmi otpuštaju kemotaktičke faktore koji vode upali placente. Roberts i suradnici su kultivacijskim i molekularnim mikrobiološkim tehnikama utvrdili da samo 4% pacijenata s akutnim korioamnionitisa pri terminskom porodu ima mikroorganizme u placenti. Karakterizacija bilo koje biološke tekućine kao sterilne ovisi o osjetljivosti testa kojim se detektiraju mikroorganizmi. Odgovor domaćina na mikrobnu invaziju amnionske šupljine jači je u prije-terminskoj gestaciji, nego u terminskoj gestaciji. Učestalost mikrobne invazije amnionske šupljine slična je kod pacijenata s terminskim porodom i pacijenta s prijevremenim porodom i intaktnim membranama. Nedonoščad tih majki ima veću učestalost neonatalne sepse, sustavnog upalnog odgovora i funisitisa nego novorođenčad rođena terminski s mikrobnom invazijom amnionske šupljine. Mikrobna invazija amnionske šupljine kod žena sa spontanom terminskim porodom kraće traje, a može se dogoditi i nakon početka poroda. Na primjer, bakterije se mogu unijeti kada se korioamnionske membrane izlože vaginalnoj mikrobioti prilikom digitalnog pregleda tijekom poroda za utvrđivanje dilatacije cerviksa. Takva mikrobna invazija uzrokuje umjereni upalni odgovor zbog malog broja mikroorganizama i rijetko dovodi to mikrobne invazije fetusa. Kod prijevremenog poroda s intaktnim membranama ili prijevremenog pucanja plodovih ovoja, mikrobna invazija događa se prije početka poroda. Takve infekcije brojnije su mikroorganizmima, vjerojatno je da traju dulje, a rezultat toga je jači upalni odgovor. Uzevši u obzir dulje trajanje infekcije, invazija fetusa je vjerojatnija, odnosno češća je novorođenačka sepsa u nedonoščadi (2,27 - 5,14/1000) u usporedbi s terminski rođenima (0,04 – 0,89/1000). Mikrobna invazija amnionske šupljine može voditi do invazije fetusa. Putevi prijenosa do fetusa su respiratorni sustav, gastrointestinalni trakt, koža i uši. Ovisno o gestacijskoj dobi, mikroorganizmi mogu prodrijeti i kroz konjunktivu. Mikroorganizmi koji prodru do fetalne cirkulacije mogu voditi sustavnom upalnom odgovoru. FIRS se povezuje s većim morbiditetom neonatusa i može uključiti

hematopoetski sustav, imunološki sustav, timus, srce, adrenalne žlijezde, kožu, pluća, mozak, bubrege i crijeva. Akutni korioamnionitis i akutni funisitis su akutne upalne lezije s kratkoročnim i dugoročnim kliničkim posljedicama. Zahvaljujući mnogobrojnim istraživanjima, danas bolje razumijemo mehanizme odgovorne za maternalnu i fetalnu upalnu u kontekstu infekcije. Određivanje uzroka sterilnih upala još uvijek predstavlja značajan klinički i znanstveni izazov (7).

### **3.2. Upalni odgovor u ishemijskoj encefalopatiji**

Perinatalna hipoksično-ishemijska encefalopatija (HIE) je česti uzrok neonatalne smrti i dugoročnog invaliditeta. Približno 15 – 25% oboljele novorođenčadi umre za vrijeme postnatalnog perioda, a 25% razvije teške i trajne neuropsihološke sekvele, uključujući CP, oštećenje vida, mentalnu retardaciju, poteškoće s učenjem i epilepsiju. Kroz kliničke i eksperimentalne studije su identificirane dvije faze neuralne smrti uzrokovane HIE-om. Neposredna, primarna neuralna smrt, povezana je sa staničnom hipoksijom s iscrpljenjem staničnih energetske zaliha. Druga faza, odgođena neuralna smrt, odvija se nakon latentnog perioda od najmanje 6 sati, a povezana je s encefalopatijom i povećanom učestalosti napadaja. Mehanizmi odgovorni za odgođenu neuralnu smrt uključuju ekscitotoksičnost, apoptozu i mikroglijalnu aktivaciju. Mikroglia jesu postojeće imunološke stanice u mozgu i njihova aktivacija je inicijalni korak u upalnim odgovorima središnjeg živčanog sustava (SŽS) na različite stimulanse, uključujući moždani udar. Njihov inicijalni odgovor je praćen infiltracijom cirkulirajućih monocita, neutrofila i T-limfocita koji dodatno pojačavaju upalne odgovore u stimuliranom moždanom tkivu. Cerebralna ishemija potiče upalne odgovore u moždanom parenhimu, ali i sistemskoj cirkulaciji. Pri oštećenju mozga odrasle osobe, kroz nekoliko sati dolazi do povećane proizvodnje citokina koji dovode do aktivacije leukocita i migracije u oštećeni mozak. U novorođenčadi pak, cerebralna ishemija inicira neposredni imunološki odgovor, unutar nekoliko minuta. Mehanizam moždanog oštećenja ovisi o dobi i

zrelosti SŽS stvarajući „prozor podložnosti“ hipoksično-ishemijskoj ozljedi tijekom embrionalnog i ranog postnatalnog moždanog razvoja (8).

### **3.2.1. Korioamnionitis**

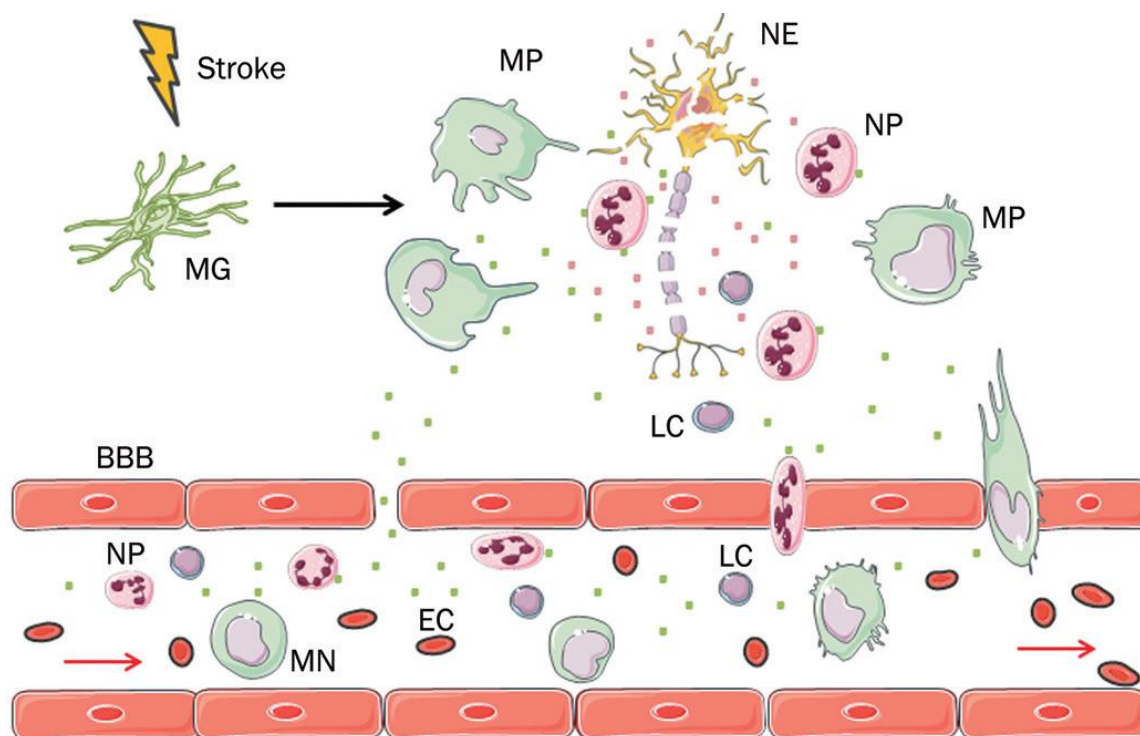
Korioamnionitis je karakteriziran intraamnijskom infekcijom koja rezultira upalom placente i/ili plodovih ovoja. Najučestaliji uzročnik je *Mycoplasma*, ali mogu biti i drugi, poput *Streptococcus hominis*, *Fusobacterium*, *Gardnerella vaginalis*, i *Escherichia coli*. U nekim slučajevima korioamnionitis može biti dijagnosticiran prije poroda, na osnovi simptoma trudnice (klinički korioamnionitis) te se kasnije potvrđuju histološkim pregledom placente. U većini slučajeva nema simptoma korioamnionitisa tijekom trudnoće, već se dijagnoza postavlja postpartalno histološkom analizom placente. Neonatusi čijoj je majci dijagnosticiran klinički korioamnionitis mogu pokazivati simptome infekcije uključujući ubrzanu srčanu frekvenciju i smanjen krvni tlak. Histološki korioamnionitis je također povezan s negativnim perinatalnim ishodom. Prisustvo FIRS-a je snažno povezano prijevremenim porodom, a korioamnionitis bez FIRS-a korelira s neobjašnjenom fetalnom smrću (4).

### **3.2.2. Uloga imunoloških stanica**

Mikroglia čini veliki udio glijalne komponente SŽS-a i pruža imunološki nadzor nad mozgom. Mirujuća (nadzorna) mikroglia se aktivira za vrijeme ishemijskog incidenta i poprima svojstva makrofaga – fagocitoza, proizvodnja pro- i anti-upalnih citokina, prezentacija antigena i lučenje metaloproteinaze - što dovodi do popuštanja krvno-moždane barijere. Aktivacija mikroglije dovodi do infiltracije mozga perifernim leukocitima i izlaganja mozga sistemskim upalnim odgovorima što dovodi do egzacerbacije upale i moždanog oštećenja (Slika 2.). Primarni imunološki odgovor je karakteriziran klasičnom aktivacijom mikroglije (M1) koja se očituje produkcijom pro-inflamatornih medijatora, a prati ju rezolucija i alternativna aktivacija (M2) s anti-inflamatornom signalizacijom, čišćenjem kisikovih i dušikovih radikala te cijeljenjem. Tijekom razvoja bolesti, fenotipovi aktivirane mikroglije se izmjenjuju između M1



i M2, ovisno o upalnoj signalizaciji. U usporedbi s fenotipom M2, fenotip M1 može dovesti do veće učestalosti neuralne smrti, radi čega postoji rastući interes u kontroliranju klasične mikroglijalne aktivacije. Uz mikrogliju, makrofagi također nastanjuju različita područja (horioidni pleksus, perivaskularne prostore i meninge) u SŽS. Makrofagi se mogu kontinuirano obnavljati iz cirkulirajućih monocita, za razliku od mikroglije, za koju se smatra da nastanjuje SŽS već u ranom razvoju. Trenutno se raspravlja o teoriji da u post-embriionalnom razdoblju dolazi do drugog vala nastanjivanja mikroglije koja potječe od cirkulirajućih monocitnih prekursora. Jedna studija je dokazala populaciju umiruće mikroglije u ishemičnom mozgu mogu nadomjestiti periferni monociti ili makrofazi koji infiltriraju ozlijeđeno područje i poprimaju mikroglijalna obilježja. Mikroglijalna aktivacija i agregacija su patološki markeri HIE u ljudske novorođenčadi. Retrospektivna klinička studija tijekom koje je pregledano 178 mozгова preminule novorođenčadi umrle od HIE je ustanovila da su svi imali guste infiltrate mikroglije u *gyrus dentatus* hipokampusa, dok je kod novorođenčadi umrle zbog drugih uzroka (trauma, sepsa) bilo značajno manje mikroglije. Ameboidna mikroglija mozga u razvoju žestoko reagira na hipoksiju i akumulira se u oštećenom tkivu gdje proizvodi velike količine inflamatornih citokina uz glutamat te dušikove i kisikove radikale koji dovode do smrti oligodendrocita, aksonalne degeneracije i narušavanja nezrele krvno-moždane barijere. U usporedbi s mozgom odraslih, mikroglijalna aktivacija u odraslih je puno brža, praćena tranzitornom ishemijom, ekscitotoksičnom ozljedom koja se nastavlja tjednima (9).



**Slika 2.** Shematski prikaz upalnog odgovora u ishemijskom moždanom incidentu. Dolazi do aktivacije mikroglije (MG) i prelaska u stanice sa svojstvima makrofaga (MP) koje fagocitiraju oštećene neurone (NE), luče citokine, prezentiraju antigene, ispuštaju MMP što uzrokuje popuštanje krvno-moždane barijere (BBB). Kao posljedica navedenog dolazi do infiltracije mozga perifernim leukocitima (NP – neutrofil; LC – limfocit, MN – monocit; EC – eritrocit) (8)

Uz mikrogliju, dolazi i do aktivacije astrocita koja ima štetan, ali i pozitivan učinak pri ishemiji mozga. Astrociti pozitivan učinak nakon ishemijskog incidenta postižu kroz nekoliko mehanizama uključujući ispuštanje glutaciona i superoksid-dismutaze (SOD), pojačava izvan-sinaptički ponovni povrat glutamata te održava ionski gradijent. Štetni učinak je posljedica produkcije pro-inflamatornih čimbenika kao što su IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , i  $\beta$  te interferon  $\gamma$  čiji nagli porast dovodi do egzacerbacije ishemijske ozljede inducirajući apoptozu neuralnih stanica, porastom koncentracije dušikovih radikala i inhibicijom neurogeneze. Aktivirani astrociti također izlučuju kemokine koji privlače imunološke stanice u ishemijski oštećeno područje čime dolazi do dodatnog oštećenja. U mozgu neonatusa, astrociti ne odgovaraju reaktivno na ozljedu do 20 - 23 tjedna gestacije. Studije provedene na životinjskim modelima su dokazale da su astrociti otporni na oštećenje za vrijeme neonatalnog perioda i da astrociti s

područja oštećenja proliferiraju. Astrociti u mozgu neonatusa imaju mogućnost up-regulacije ekspresije upalnih medijatora u neuroblastima i angioblastima koji djeluju kemotaktički na imunološke stanice koštane srži (10).

Tijekom ishemije, neutrofili mogu pogoršati ozljedu mozga kroz višestruke mehanizme, uključujući otpuštanje kisikovih radikala, smanjenje cirkulacije u mikrovaskularnom sustavu zbog začepjenja neutrofilima, ispuštanje citotoksičnih tvari u krvne žile i moždani parenhim te sekrecija metaloproteinaze. Do akumulacije neutrofila u oštećenom tkivu dolazi 4 do 6 sati nakon početka ishemije u odraslom mozgu i traje 48 sati nakon inzulta, a tijekom tog perioda dolazi do razvoja moždane ozljede. U usporedbi s odraslima, novorođenčad ima smanjenu mogućnost pokretanja neutrofilnog odgovora na ishemiju te pokazuju smanjenu ekstravazaciju. Životinjski modeli su pokazali da neutrofili ostaju u krvnim žilama 42 sata od ishemijskog oštećenja te da nije došlo do transmigracije u moždano tkivo, što je objasnilo neučinkovitost anti-neutrofilnih strategija u svrhu neuroprotekcije novorođenčadi dok isti postupci pokazuju pozitivne rezultate u odraslih (11).

Infiltracija limfocitima T i B može biti uočena već nekoliko sati nakon ishemijskog moždanog incidenta i trajati danima u odraslih glodavaca, dok je infiltracija u neonatusa puno manje zastupljena nakon HIE te može biti samo kratko prisutna u parenhimu. Uzrok minimalne uloge limfocita u inflamatornom odgovoru uzrokovanom ishemijom u mozgu novorođenčeta može biti nezrelost limfoidnih progenitornih stanica. Moguće je da je limfocitni odgovor uključen u kroničnu imunoupalnu aktivaciju nakon HIE. Dokazano je da CD4 limfociti invadiraju infarktiranu područje tek 7 dana nakon incidenta, a perzistiraju u oštećenoj regiji 14 do 35 dana. Njihov utjecaj na daljnje oštećenje ili rezoluciji nije poznat, kao ni kasniji razvoj autoimunih bolesti SŽS koji je uočen kod odraslih (12).

### 3.2.3. Uloga adhezijskih molekula i kemokina

Selektini imaju ključnu ulogu u ranim fazama leukocitne/endotelijalne interakcije u ishemičnoj moždanoj mikrovaskulaturi. Iako L-, P- i E-selektini svi imaju ulogu u neutrofilnoj interakciji, P-selektin je najvažniji u inicijalnoj indukciji neutrofila nakon endotelijalne stimulacije. U usporedbi s odraslima, ekspresija P-selektina u novorođenčadi je smanjena na aktiviranim trombocitima i endotelnim stanicama. Također, ekspresija L-selektina u terminski rođene novorođenčadi je znatno niža, nego u odraslih, neovisno o stimulaciji. Smanjena ekspresija može biti uzrok smanjene migracije neutrofila te može pridonijeti većoj podložnosti infekcijama. Za čvrsto povezivanje leukocita i endotela su potrebni integrini na leukocitima (neutrofilni – LFA-1, Mac-1; monociti – VLA-4), endotelijalne adhezijske molekule (ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1), mukozni vaskularni adresini (MAdCAM-1) i trombocit-endotel adhezijske molekule (PECAM-1). Nije pronađena razlika u ekspresiji LFA-1 kod odraslih i novorođenčadi, no ekspresija Mac-1 je snižena za vrijeme pre- i postnatalnog perioda i dostiže odrasle vrijednosti tek u dobi od 11 mjeseci. Smanjena razina Mac-1 na neonatalnim neutrofilima je povezana sa smanjenom transendotelijalnom migracijom pod djelovanjem pozitivne kemotaksije. Do sada ne postoje dostupni podaci o ulozi integrina i imunoglobulina u HIE kod novorođenčadi. Citokini su upalni medijatori kojima cerebralna ishemijska ozljeda može biti okidač u pokretanju kaskade citokinske indukcije koja dovodi do *in situ* upalne reakcije i održava hemostazu moždanog tkiva. Studije povezuju IL-1, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  i TGF- $\beta$  s moždanim ishemijskim incidentom u odraslih. U novorođenčadi je uočena veća koncentracija IL-1 $\beta$  i TNF- $\alpha$  za vrijeme HIE, a razina IL-1 $\beta$  korelira s težinom bolesti. Kemokini imaju središnju ulogu u kontroli kretanja leukocita prema upalnom području. U neonatalnom mozgu, akutna ekscitotoksična ozljeda stimulira ekspresiju monocitnog kemotaktičnog proteina (MCP-1, također poznat kao kemokin-ligand 2 – CCL2) i njegovog receptora CCR-2 što sugerira da MCP-1 regulira mikrogljalni/monocitni odgovor na akutnu

moždanu ozljedu i pridonosi patogenezi akutne neonatalne moždane ozljede. Manje je podataka koji govore o ulozi CXC kemokina u perinatalnom ishemijskom incidentu. Adultni eksperimentalni modeli su pokazali perivaskularnu ekspresiju CXCL12 u ishemijskoj regiji 30 dana nakon incidenta, sugerirajući da bi ta ekspresija mogla iskoristiti a ciljanu terapiju tkivne obnove. U neonatalnim modelima je dokazana ekspresija do samo 7 dana što pruža znatno kraći prozor jednakog terapijskog pristupa (8).

#### **3.2.4. Uloga oksidativnog stresa**

Oksidativni stres je prepoznat kao česti put kojim različite upalne stanice posreduju razvoju post-ishemijskoj ozljedi. Nakon ishemijskog incidenta, upalne stanice u mozgu se aktiviraju i proizvode kisikove radikale posredstvom nekoliko enzima kako bi inducirale ekspresiju pro-upalnih medijatora uključujući citokine i adhezijske molekule. Superoksid nastaje djelovanjem ciklooksigenaze (COX), ksantin hidrogenaze, NADPH oksidaze, a mijeloperoksidaza (MPO) i monoamim oksidaza (MAO) stvaraju hipokloričnu kiselinu i vodikov peroksid. Životinjski modeli pokazuju povećanu akumulaciju vodikovog peroksida u ishemičnom moždanom tkivu, u usporedbi s odraslima, što sugerira da bi neonatalni mozak mogao biti više oštećen i nakon blažeg ishemijskog zbijanja od odraslog mozga. Glutation peroksidaza (GPX) je ključni enzim u razgradnji vodikovog peroksida. Neonatalni mozak ima ograničenu aktivnost GPX što dovodi do povećane akumulacije vodikovog peroksida i vodi težem oksidativnom oštećenju. No, uloga oksidativnog stresa u neonatalnom upalnom odgovoru je kontroverzna. Inhibicijom NADPH oksidaze, glavnog izvora radikala kisika, dolazi do većeg ishemijskog oštećenja i povećanja koncentracije IL-1 $\beta$  u miševa. Nasuprot tome, dokazano je da NADPH oksidaza egzacerbira upalni odgovor i dovodi do lošijih rezultata u odraslim modelima. Dakle, rezultati animalnih modela nisu u potpunosti primjenjivi na ljudsku novorođenčad i uloga oksidativnog stresa u HIE novorođenčadi još mora biti istražena (8).

### **3.2.5. Uloga sindroma fetalnog upalnog odgovora (FIRS)**

Sindrom fetalnog upalnog odgovora uključuje upalu više organskih sustava fetusa kao posljedicu *in utero* infekcije i sistemske imunološke aktivacije te je povezana s povećanom učestalosti perinatalnog morbiditeta i mortaliteta prematurusa. FIRS je jedinstveno stanje karakterizirano sistemskim povišenjem koncentracije pro-inflamatornih signala (citokini, kemokini) te mobilizacijom efektorskih stanica fetalnog imunološkog sustava. Definiran je povišenom koncentracijom plazmatskog IL-6 u prisutnosti korioamnionitisa, prijevremenog pucanja plodovih ovoja ili prijevremenog poroda. Pro-upalni medijatori prolaze krvno-moždanu barijeru i induciraju aktivaciju mikroglije pokrećući cerebralni upalni odgovor. FIRS i upalni odgovori nakon HIE se djelomično preklapaju u patofiziologiji zbog sličnih upalnih mehanizama u mozgu. Mehanizmi kojima FIRS može dovesti do neuroupalnog odgovora su višestruki, a uključuju reakciju makrofaga u cirkumventrikularnom području mozga bez krvno-moždane barijere, utjecaj upalnih molekula FIRS-a koje prolaze krvno-moždanu barijeru čiju propusnost potiču i periferni upalni bolni signali koji se prenose vagusom. Točan način na koji FIRS utječe na upalne odgovore tijekom HIE te mogućnost HIE da inducira FIRS i perifernu imunološku aktivaciju je područje aktivnog istraživanja. Postoji snažna povezanost povišene razine IL-6 u krvi pupkovine i rizika za CP u prematurusa. FIRS je prisutan u većini nedonoščadi izloženoj korioamnionitisu. U nekim slučajevima FIRS može biti potaknut krvlju prenosivim uzročnicima prisutnih kod majke ili u placenti. Visoke razine fetalnog IL-6 su povezane s fetalnom kardiovaskularnom disfunkcijom te patologijom pluća i mozga (4, 8).

### **3.2.6. Moždano oštećenje**

Korioamnionitis i FIRS su povezani s neonatalnom ozljedom mozga i posljedičnom dijagnozom CP što je posljedica brojnih kontribuirajućih čimbenika i upalne kaskade koje prate invaziju placente mikroorganizmima. Iako je upalna kaskada primarno štetna, ona i pomaže u reparaciji oštećenog moždanog tkiva potičući otpuštanje faktora rasta. No, kada je

upala mozga dugotrajna ili teška, može dodatno pogoršati oštećenje dodatnim priljevom citokina, kemokina i drugih upalnih medijatora koje izlučuju glijalne stanice. Porast cirkulirajućih pro-upalnih citokina, uključujući IL-6, dovodi do popuštanja krvno-moždane barijere i induciraju neuropalni odgovor aktivacijom mikroglia stanica i astrocita. Pro-upalni citokini koji dopiru do fetalnog mozga djeluju na osjetljivu populaciju stanica narušavajući normalnu maturaciju i razvoj, posebice bijele tvari. Iz tog razloga je najčešća neuropatologija kod neonatusa izloženih korioamnionitisu upravo oštećenje bijele tvari koje se dijagnosticira kranijalnim ultrazvukom ili MR-om. Najteže oštećenje je uočeno upravo kod nedonoščadi gestacijske dobi između 24 i 32 tjedna. Najčešći oblik oštećenja uočen MR-om u prematurusa i oboljelih od CP je cistična ili difuzna ozljeda bijele tvari koja graniči s moždanim ventrikulima, takozvane periventrikularne lezije bijele tvari ili periventrikularna leukomalacija (PVL). Do 90% prematurusa koji razviju CP ima difuznu ili cističnu PVL. Do selektivne osjetljivosti bijele tvari u razvoju na upalni proces dolazi radi gubitka stanica i/ili poremećaja u sazrijevanju oligodendrocita. Uloga zrelog oligodendrocita je mijelinizacija aksona u razvoju, a oštećena mijelinizacija je ključna patologija pri PVL. Zreli oligodendrociti se u periventrikularnoj bijeloj tvari nalaze od 32. tjedna gestacije, a prije toga dominiraju pre-oligodendrociti (90% ukupnih oligodendrocita). Pre-oligodendrociti su najzastupljeniji između 23. i 32. tjedna gestacije što pridonosi osjetljivosti moždanog tkiva, jer upalni proces ometa njihovo sazrijevanje u oligodendrocite što dovodi do poremećaja mijelinizacije. Hipomijelinizacija i dezorganizacije bijele tvari koreliraju s kognitivnim i funkcionalnim oštećenjima u djece s CP. Uz PVL, intraventricularno krvarenje (IVH) također pridonosi lošijem neurološkom razvoju u djece koja su bila izložena korioamnionitisu. Za razliku od krvnih žila terminskog djeteta, krvne žile nedonoščeta su relativno male gustoće što ih čini osjetljivima i lako se oštećuju upalnim procesima što povećava rizik krvarenja i dodatnog oštećenja okolnog tkiva. Krvarenje unutar bijele tvari je multifaktorijano, no načelno se

pripisuje nezrelosti krvni žila i otupjeloj vazoreaktivnosti. Patološki stimulansi, uključujući akutne periode hipoksije-ishemije i priljev pro-upalnih medijatora, pridonose moždanom krvarenju zbog nemogućnosti nezrelih krvnih žila da se prilagode promjeni perfuzijskog tlaka. Do moždanog krvarenja dolazi u oko 50% prematurusa vrlo niske porođajne težine što može pridonijeti PVL, gdje dolazi do nekroze i koagulacije bijele tvari uz lateralne ventrikule. Siva moždana tvar je, nasuprot bijele, dobro vaskularizirana i sposobna oduprijeti se ozljedi pri blažim periodima hipoksije ili upale. Prijevremeni porod i korioamnionitis su karakterizirani periodima moždane hipoksije što može biti posljedica upale placente koja narušava krvni protok ili pak upalnog odgovora fetusa. Kao posljedica hipoksije dolazi do pojačanje vaskulogeneze u mozgu u nastojanju da se nadomjesti nedostatak kisika i hranjivih tvari, no novo stvorene krvne žile su puno fragilnije i podložne ozljedi. Periodi hipoksije i fluktuacije u cerebralnoj oksigenaciji su egzacerbirani nakon rođenja prematurusa koji zahtijevaju asistiranu ventilaciju što može izazvati moždano oštećenje kroz oksidativni stres i upalu. Dakle, u nedonoščadi s dodatnim komplikacijama korioamnionitisa, hipoksija, kao i cerebralna upala, izaziva teže moždano oštećenje (4).

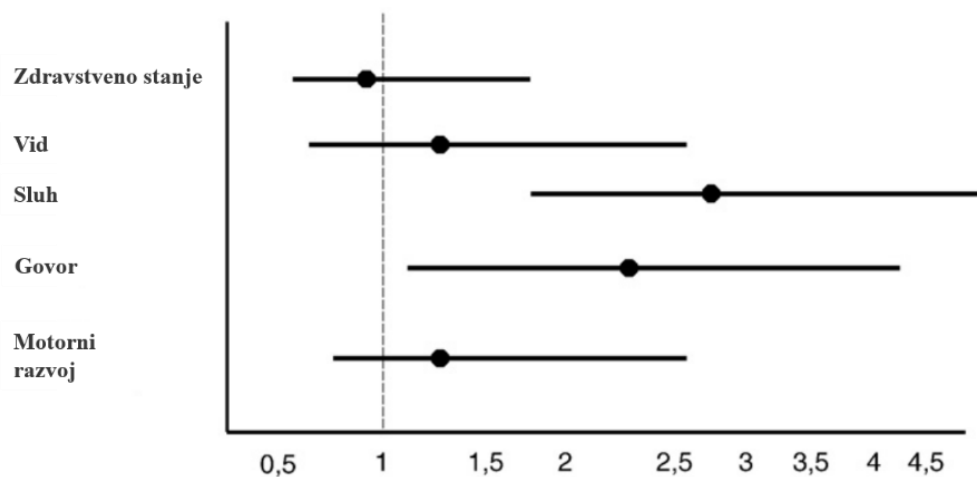
### **3.3. Pregled znanstvenih članaka**

Istraživanje S. Polam i suradnika obuhvatilo je djecu rođenu između 22. i 29. tjedana gestacije. Sudjelovalo je 102 djeteta s korioamnionitisom, a 75 ispitanika je bilo u kontrolnoj skupini. Razvoj je ocjenjivan na osnovi *Bayley Scales of Infant Development II (BSID-II)* u svrhu procjene indeksa mentalnog razvoja (*Mental Developmental Index – MDI*) i indeksa psihomotornog razvoja (*Psychomotor Developmental Index – PDI*). Neurološki pregled, korištenjem Amiel-Tison kriterija, proveo je pedijatar koji nije imao uvid u histopatološke značajke placenta ispitanika. Pacijenti su viđani s 3, 6, 12, 18, 24, 36 i 48 mjeseci korigirane dobi. Pregled je uključivao povijest pacijenta te kompletnu fizikalnu, neurološku, razvojnu procjenu i procjenu govora. BSID-II je korišten na pregledima djece u dobi od 6, 12, 18 i 24



mjeseca korigirane dobi. U istraživanju je  $p < 0,05$  smatran statistički značajnim. Istraživanje je pokazalo da stupanj korioamnionitisa nije imao utjecaja na perinatalni morbiditet pa su rezultati prikazani na osnovi njegova prisustva ili odsustva. U odnosu na kontrolnu skupinu, ispitanici pozitivnim nalazom korioamnionitisa su imali statistički značajnu razliku u učestalosti periventrikularnog krvarenja ( $p=0,04$ ) i retinopatije prematuriteta ( $p=0,005$ ). Uzevši u obzir gestacijsku dob, spol, majčinu primjena antibiotika i steroida, nije uočena statistički značajna razlika u MDI i PDI bodovima između kontrolne skupine i skupine s korioamnionitisom, kao ni postotak dojenčadi u svakoj skupini s normalnim MDI i PDI bodovima (13).

U Padovi je provedeno istraživanje nad nedonoščadi gestacijske dobi kraće od 32 tjedna po napunjenih 18 mjeseci korigirane dobi. Roditelji/skrbnici djece su ispunjavali upitnik koji je obuhvaćao pitanja o općem zdravstvenom statusu, poteškoćama sa sluhom (kriterij: potreban slušni aparat), vidom (sljepoća ili manje vidne poteškoće), pitanja o zdravstvenim poteškoćama koje su zahtijevale medicinsku konzultaciju ili hospitalizaciju, motornim oštećenjima u vidu cerebralne paralize (CP), potrebe za fizikalnom terapijom, mogućnosti djeteta da samo stoji i/ili oponira palac ostalim prstima te poteškoćama s govorom. Kao statistički značajan postavljen je  $p < 0,05$ . Od početnih 104 kandidata, prikupljeno je 69 ispunjenih upitnika. Ovisno o nalazu korioamnionitisa pri pregledu placenta nedonoščadi, djeca su podijeljena u dvije skupine. Analiza prikupljenih podataka je pokazala veću frekvenciju oštećenja u svim kategorijama u skupini s pozitivnim nalazom korioamnionitisa, naprema skupini s negativnim nalazom (Slika 3.). Razlika je bila statistički značajna za govorne abnormalnosti i gubitak sluha, dok je relativni rizik, uz govorne i slušne poteškoće, bio veći i za poremećaje vida i motornog razvoja naprema skupini s negativnom nalazom korioamnionitisa (14).



**Slika 1.** Grafički prikaz relativnog rizika za zdravstveno stanje, vidne, slušne i motorne patologije te zaostajanje u govornom razvoju s 18 mjeseci korigirane dobi u djece izloženoj korioamnionitisu (14).

Schlapbach i suradnici su proveli istraživanje o utjecaju preeklampsije i korioamnionitisa, kao odvojenih faktora, na neurorazvojni ishod nedonoščadi gestacijske dobi kraće od 32 tjedna. Ispitivana su djeca u dobi od dvije godine (korigirane dobi). Podijeljena su u tri skupine: skupina djece s pozitivnim kliničkim i histološkim korioamnionitisom, skupina djece čije su majke bolovale od preeklampsije te kontrolna skupina. U svakoj skupini je bilo 33 ispitanika. Procjenu neurorazvoja je vršio iskusen pedijatar koristeći BSID-II, a kao patološki su definirani CP te MDI i PDI < 70 bodova. Vrijednost  $p < 0,025$  je označena kao statistički značajna. Medijan MDI bodova je bio 96 u kontrolnoj skupini, 90 u skupini s korioamnionitisom, 86 u skupini s preeklampsijom. Dok je za skupinu s preeklampsijom razlika statistički značajna ( $p=0,021$ ), za skupinu s korioamnionitisom nije bila značajna ( $p=0,270$ ) u usporedbi s kontrolom. Medijan PDI bodova je u kontrolnoj skupini bio 80,5, u skupini s preeklampsijom 80, a u skupini s korioamnionitisom 85. Razlika nije bila statistički značajna niti u jednoj skupini. U multivarijantnoj analizi s korekcijama za gestacijsku do, porođajnu težinu, postnatalni rast, mehaničku ventilaciju i bronhopulmonalnu displaziju (BPD), skupina s preeklampsijom je imala statistički značajno niže MDI bodove ( $p=0,027$ ) u usporedbi sa skupinom s korioamnionitisom, dok razlika s kontrolom nije bila značajna ( $p=0,183$ ) Patološki neurorazvojni ishod je zabilježen kod 10 ispitanika u kontrolnoj skupini te po 8 ispitanika u ostalim skupinama. Lošiji neurorazvojni ishod je povezan s potrebom za mehaničku ventilaciju

( $p=0,021$ ), BPD-om ( $p=0,036$ ), slabijim postnatalnim rastom ( $p=0,002$ ), dok su se sepsa i niska porođajna težina pokazale kao granično značajne ( $p=0,053$ ). Iz navedenog su autori istraživanja zaključili da niti korioamnionitis, kao ni preeklampsija, ne predstavljaju zasebno rizik za lošiji neurorazvojni ishod (15).

Istraživanje o utjecaju histološkog korioamnionitisa, funisitisa i kliničkog korioamnionitisa na neurorazvojni ishod u nedonoščadi uključivalo je nedonoščad gestacijske dobi kraće od 32 tjedna ili porođajne mase manje od 1500 grama. Histološki korioamnionitis i funisitis su definirani pozitivnim histološkim nalazom, a klinički korioamnionitis je kao skupina kliničkih znakova (vrućica majke  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , leukocitoza ili povišen C-reaktivni protein (CRP) bez drugog uzroka ili po neugodnom mirisu/purulentnoj amnionskoj tekućini). Kranijalnim ultrazvukom je ustanovljen viši stupanj intraventrikularnog krvarenja (IVH) kod prematurusa izloženim histološkom korioamnionitisu ( $p=0,044$ ), funisitisu ( $p=0,036$ ) i kliničkom korioamnionitisu ( $p=0,003$ ). Konkretno, učestalost stupnja III intraventrikularnog krvarenja ili parenhimalno cerebralno krvarenje je bila veća u skupini izloženoj histološkom korioamnionitisu ( $p=0,028$ ) i kliničkom korioamnionitisu ( $p=0,043$ ). Teške cerebralne lezije (stupanj III IVH, parenhimalno krvarenje i/ili cistična periventrikularna leukomalacija) su češće uočene u pacijenata izloženima histološkom korioamnionitisu ( $p=0,013$ ), funisitisu ( $p=0,025$ ) i kliničkom korioamnionitisu ( $p=0,014$ ), no nakon korekcije za gestacijsku dob, porođajnu težinu te Apgar bodove nakon 5 minuta nije uočena statistički značajna povezanost između različitih indikatora intraamnijske infekcije/upale i nalaza kranijalnog ultrazvuka. Daljnja procjena ispitanika je vršena s 24 mjeseca korigirane dobi, a provodili su ju pedijatar, pedijatrijski neurolog, psiholog, otorinolaringolog i oftalmolog. Procjena vida i sluha je vršena evociranim potencijalima, a psihomotorni razvoj BSID-II ili Brunet–Lezine skalom. Invalidnost je klasificirana kao blaga, umjerena i teška. U istraživanju je sudjelovalo 177 ispitanika. Analiza placenti je pokazala pozitivan nalaz korioamnionitisa u 87 slučajeva

(49,2%) i funisitisa u 45 (25,4%). Klinički korioamnionitis je dijagnosticiran u 50/87 (57,5%) slučajeva. Funisitis je bio češće prisutan uz kliničke znakove korioamnionitisa (68% naprema 29,7%). Rizik umjerenog do teškog invaliditeta je bio četiri puta veći kod pacijenata s funisitisom (omjer šansi (OR) 4,07), a rizik invaliditeta bilo kojeg stupnja kod kliničkog korioamnionitisa naprema kontroli bio dvostruko veći (OR 2,33). statistički značajna razlika uočena je u pojavnosti abnormalnosti govora ( $p=0,039$ ) te invaliditeta bilo kojeg stupnja ( $p=0,045$ ) kod skupine s kliničkim korioamnionitisom, naprema kontrolnoj skupini, motornih abnormalnosti bilo kojeg stupnja u skupini histološkog korioamnionitisa u usporedbi s kontrolom ( $p=0,047$ ), CP ( $p=0,047$ ) te umjerenog do teškog invaliditeta ( $p=0,03$ ) kod funisitisa naprema kontroli (16).

Hendson L. i suradnici su proveli monocentrično kohortno istraživanje s prospektivnim praćenjem ispitanika. Istraživanje je uključilo 628 nedonoščadi gestacijske dobi manje od 32 tjedna i/ili porođajne težine ispod 1250 grama. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine: skupina s pozitivnim histološkim nalazom korioamnionitisa (303, 48%) te kontrolna skupina s negativnim histološkim nalazom korioamnionitisa (325, 52%). Od ispitanika koji su uključeni u studiju, 229 iz skupine s korioamnionitisom je preživjelo i bilo uključeno u kasniju evaluaciju, a iz kontrolne skupine njih 271. Ispitanici su pregledani s 18 mjeseci korigirane dobi, a pregled su obavljali fizioterapeut, radni terapeut i psihijatar za procjenu CP. Oftalmolog je provodio testove oštećenja vida (korigirana vizualna oštrina na boljem oku  $< 20/60$ ), a audiolog je procjenjivao oštećenje sluha (bilateralni senzorneuralni gubitak sluha  $> 40$  dB pri bilo kojoj frekvenciji 205 - 4000 Hz). Psiholozi su vodili testiranje koristeći BSID-II skalu (srednja vrijednost 100). MDI  $< 70$  je indicirao mentalno zaostajanje. Neurorazvojno oštećenje je definirano prisutnosti jednog ili više od slijedećih: CP, oštećenje vida, senzorneuralni gubitak sluha ili mentalno zaostajanje. Nedonoščad majki s histološkim korioamnionitisom su imali nižu gestacijsku dob i porođajnu težinu te veću učestalost hipotenzije BPD, teškog IVH,

teške retinopatije prematuriteta, rane sepse i smrti u jedinicama intenzivnog liječenja u usporedbi sa skupinom bez korioamnionitisa. Histološki korioamnionitis je povezan s većom učestalosti smrti u jedinici intenzivnog liječenja, no nakon korekcije za perinatalne čimbenike, pokazao se kao protektivni faktor ( $p=0,007$ ). Ostali faktori koji su povezani s manjom učestalosti smrti jesu viša gestacijska dob ( $p < 0,001$ ) te antenatalni kortikosteroidi ( $p < 0,001$ ). Muški spol ( $p=0,06$ ) i prijevremeno pucanje plodovih ovoja ( $p=0,001$ ) su povezani s većim rizikom za smrt. Histološki korioamnionitis je povezan s većim rizikom neurorazvojnog oštećenja (OR 1,57;  $p=0,023$ ), specifično mentalnog zaostajanja (OR 1,62;  $p=0,024$ ). Uključivanje perinatalnih kovarijanti u model nije imalo značajan učinak na rezultate. Uspoređene su i podskupine ispitanika s histološkim korioamnionitisom s ispitanicima histološkim korioamnionitisom i FIRS-om. Nedonoščad s FIRS-om je imala veću vjerojatnost smrti (28,3% naprema 18,1%;  $p=0,04$ ) no nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti invaliditeta (17).

Jedna retrospektivna kohortna studija s prospektivnim praćenjem ispitanika, patila je skupinu nedonoščadi gestacijske dobi kraće od 29 tjedana. Cilj studije je bio utvrditi postoji li povezanost između korioamnionitisa i kasnijeg lošijeg neurorazvojnog ishoda. Procjenu neurorazvoja su vršili liječnik, psiholog, audiolog, fizioterapeut i oftalmolog kod svakog djeteta s 4, 8, 12, 18 i 36 mjeseci korigirane dobi. Svaka procjena je uključivala medicinsku i razvojnu povijest pacijenta te kompletan fizikalni i neurološki pregled. Primarni istraživani ishodi su bili CP, kognitivno zaostajanje, gluhoća i sljepoća. Kognitivno zaostajanje je definirano kao bodovi  $>2$  standardne devijacije ispod srednje vrijednosti na standardiziranim testovima (*Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Revised* (WPPSI-III) ili BSID-II). Gluhoća je definirana kao sensorineuralni gubitak sluha koji zahtjeva uporabu slušnog aparata, a sljepoća kao korigirana oštrina vida manja od 20/200. Vrijednost  $p < 0,05$  je određena kao statistički značajna. U studiji je sudjelovalo 384 nedonoščadi, od kojih je 197

(51%) imalo pozitivan histološki nalaz korioamnionitisa. U skupini djece s korioamnionitisom, granično statistički značajno je bio veći udio djece muškog spola ( $p=0,054$ ), statistički značajna niža gestacijska dob ( $p < 0,001$ ), veći je udio prematurusa bio malen za gestacijsku dob ( $p=0,001$ ) te lošiji rezultati na Apgar skali 5 minuta nakon poroda ( $p=0,01$ ) u usporedbi sa skupinom bez korioamnionitisa. U skupini s korioamnionitisom, u usporedbi sa skupinom bez korioamnionitisa, veći je udio djece koja su primala surfaktant ( $p=0,04$ ) te su im češće dijagnosticirani IVH bilo kojeg stupnja ( $p=0,001$ ), IVH stupnja III ili više ( $p=0,02$ ), periventrikularna leukomalacija ( $p=0,02$ ) i/ili retinopatija prematuriteta stupnja III ili više ( $p=0,04$ ). Skupina s pozitivnim nalazom korioamnionitisa, u usporedbi s kontrolom, imala je statistički značajnu veću stopu CP (12,6% naprema 6,4%;  $p=0,04$ ). Nije bilo statistički značajne razlike u stopi kognitivnog zaostajanja (7,6% naprema 7,4%), gluhoće (4% naprema 2,6%) niti sljepoće (2,5% naprema 2,6%) (18).

Longitudinalna opservacijska studija provedena u 16 centara je istraživala neurorazvojni ishod kod nedonoščadi gestacijske dobi kraće od 27 tjedana. Kohorta se sastojala od 2390 nedonoščadi, od kojih je 1194 uspješno obrađeno do kraja istraživanja. Ispitanici su bili podijeljeni u tri skupine: skupina s negativnim nalazom korioamnionitisa ( $n=512$ ), skupina s pozitivnim histološkim nalazom korioamnionitisa te skupina s pozitivnim kliničkim uz pozitivan histološki nalaz korioamnionitisa. U skupinama s pozitivnim nalazom korioamnionitisa je bilo ukupno 682 ispitanika. Ispitanici su evaluirani između 18 i 22 mjeseca korigirane dobi. Psihometrijsko testiranje je provedeno koristeći skalu Bayley-III (*Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition*). Za bihevioralni probir je korišten *Brief Infant-Toddler Social and Emotional Assessment* u obliku strukturiranog intervjua s primarnim skrbnikom. Neurorazvojno oštećenje je definirano prisustvom jednog od slijedećih: hendikepirajuća CP, Bayley-III kognitivnim bodovima  $< 70$ , *Gross Motor Function Classification System* (GMFCS) s razinom II ili više, sljepoćom, trajnim gubitkom sluha zbog

kojeg dijete nije moglo komunicirati ili razumjeti unatoč amplifikaciji. U skupini djece s korioamnionitisom, u usporedbi sa skupinom bez korioamnionitisa statistički je značajna niža gestacijska dob, veći je udio prematurusa bio malen za gestacijsku dob te su postizali lošije rezultate na Apgar skali. Skupina s korioamnionitisom (bilo kojim oblikom), u usporedbi sa skupinom bez korioamnionitisa, imala je veću učestalosti smrti unutar 12 sati od poroda ( $p=0,01$ ), rane sepse ( $p < 0,001$ ), periventrikularnog-intraventrikularnog krvarenja stupnja III ili više ( $p=0,03$ ) te primjenu neonatalnih antibiotika ( $p < 0,001$ ). Analizom rezultata procjene neurorazvojnih oštećenja kod dojenčadi između 18 i 22 mjeseca korigirane dobi, utvrđen je značajno viši rizik kognitivnog oštećenja (manje od 70 bodova na Bayley-III) u skupini djece s pozitivnim kliničkim i histološkim korioamnionitisom u usporedbi sa skupinom bez korioamnionitisa ( $p=0,2$ ) kao i sa skupinom s isključivo pozitivnim histološkim nalazom ( $p=0,03$ ). Unatoč povećanoj stopi, nije bilo statistički značajne razlike u pojavnosti CP između promatranih skupina: 4,5% djece u skupini s negativnim nalazom, 4,9% u skupini s pozitivnim histološkim nalazom te 8,1% u skupini s pozitivnim i kliničkim i histološkim nalazom. Također, nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti spastične diplegije, ograničenju grubih motornih radnji, zaostajanju govornog razvoja niti bihevioralnih problema između skupina. Uključivanjem višestrukih varijabli u analizu, uočeno je da na povezanost između korioamnionitisa i posljedica značajno utječe uključivanje gestacijske dobi kao varijable u model. S gestacijskom dobom kao kovarijantom, smanjena je povezanost između korioamnionitisa i negativnih ishoda. U usporedbi skupine bez korioamnionitisa, skupina s pozitivnim histološkim uz pozitivan klinički nalaz je povezana s povišenim rizikom postizanja manje od 70 bodova na standardiziranom kognitivnom testu OR 2,38,  $p=0,02$  bez gestacijske dobi kao varijable; OR 2,00,  $p=0,03$  s gestacijskom dobom kao varijablom. (19).

Ylijoki M. i suradnici su proveli istraživanje o učincima korioamnionitisa kod nedonoščadi nakon pet godina. Studija je uključila nedonoščad gestacijske dobi kraće od 32 tjedna i/ili

porođajne mase manje od 1500 grama. Dijagnoza kliničkog korioamnionitisa je postavljena prema slijedećim kriterijima: povišeni CRP ( $< 40$  ml/L) tjedan dana prije ili nakon poroda, vrućica majke  $> 38^{\circ}\text{C}$  za vrijeme poroda, preuranjeno pucanje membrana 18 sati prije poroda te histološkom analizom posteljice i plodovih ovoja. Fetalni korioamnionitis je odvojen kao zasebna podgrupa, a uključuje prisustvo upalnih infiltrata na fetalnoj strani placente, sa ili bez znakova maternalnog histološkog korioamnionitisa. Neurološki status s dvije godine korigirane dobi su procjenjivali liječnik i psihoterapeut koristeći *Hammersmith Infant Neurological Examination*, bez uvida u histološki nalaz placente. Dijagnozu CP je postavljao i gradirao pedijatrijski neurolog koristeći GMFCS s 2 godine korigirane dobi. U procjeni su sudjelovali i oftalmolog te audiolog. Za procjenu kognitivnog razvoja je korišten BSID-II. MDI  $\geq 85$  je smatran normalnim, 70 - 84 je definiran kao blago zaostajanje, a MDI  $\leq 69$  kao značajno zaostajanje kognitivnih sposobnosti. Kognitivni razvoj s 5 godina kronološke dobi je ocjenjivan koristeći kratki oblik *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence – Revised* (WPPSI-R). Podtestovi su uključivali „Informacije“, „Rečenice“, „Aritmetika“, „Blok dizajn“, „Geometrijski dizajn“ i „Dovršavanje slike“ te *fullscale intelligence quotient* (FSIQ), *verbal intelligence quotient* (VIQ) i *performance intelligence quotient* (PIQ). Kvocijent  $\geq 85$  je smatran normalnom inteligencijom, kvocijent 70-84 blago ispod normalnog, a  $\leq 69$  značajno ispod normalne inteligencije. S 5 godina kronološke dobi su testirane i neuropsihološke izvedbe, a testiranje je provodio psiholog koristeći NEPSY-II koji se sastojao od 11 podtestova. Podtestovi su u ovom istraživanju grupirani u četiri skupine: „pažnja i izvršne funkcije“, „pamćenje i učenje“, „vizomotorne vještine“, „jezik“. Vrijednost od  $\geq 8$  je smatrana prosječnom izvedbom, 6 - 7 je smatrano blago ispod prosjeka, a  $\leq 5$  značajno ispod prosjeka. Neurorazvojno oštećenje je definirano prisustvom jednog ili više od slijedećeg: CP, oštećenje sluha, sljepoća, FSIQ  $< 70$ . Ispitanici su podijeljeni u skupine ovisno o prisustvu kliničkog korioamnionitisa, histološkog korioamnionitisa i fetalnog histološkog korioamnionitisa, a 94%



svih ispitanika je primalo antenatalne steroide. Vrijednost  $p < 0,05$  je smatrana statistički značajnom. Istraživanje je pokazalo da se niti jedna skupina (klinički, histološki, fetalni korioamnionitis) nije mogla povezati s povećanom učestalosti neurorazvojnog oštećenja s dvije godine, no uočena je statistički značajno smanjenje rizika ukoliko su primjenjivani antenatalni steroidi ( $p=0.005$ ). Također nije potvrđen negativan učinak na MDI, PIQ te VIQ s dvije godine. Istraživanje je povežalo histološki korioamnionitis s nižim FSIQ ( $p=0,05$ ). Na testiranju s pet godina, klinički korioamnionitis nije povezan s lošijim ishodom u niti jednoj od NEPSY domena. Histološki korioamnionitis je povezan s lošijim rezultatima u kategoriji „pamćenje i učenje“ ( $p=0,02$ ), no nije povezan s lošijim postignućima u ostalim kategorijama. Ustanovljeno je da je razina majčinog obrazovanja imala najsnažniji utjecaj na postignute rezultate djece (20).

Provedeno je istraživanje u koje su bili uključeni prematurusi gestacijske dobi kraće od 33 tjedna kojima je učinjen MR u vrijeme kada im je trebao biti porođajni termin i kojima su posteljice bile dostupne za histopatološku analizu. Iz studije su isključeni prematurusi koji su imali kongenitalne infekcije, kromosomske abnormalnosti, post-hemoragijsku ventrikularnu dilataciju, porencefaliju i cističnu PVL. Difuzijska MR (dMRI) pruža objektivnu mjeru mikrostrukture bijele tvari novorođenčeta koja je promijenjena u povezanosti s prijevremenim porodom; frakcionalna anizotropija (biomarker povezan s mikrostrukturom bijele tvari) je smanjena u traktovima bijele tvari prematurusa korigirane dobi u usporedbi s terminskim kontrolama. MR je sniman u prirodnom snu uz praćenje vitalnih parametara. Prikupljeni su podaci histološke analize placente i dMRI od 90 prematurusa. 26 (29%) ih je imalo histološki korioamnionitis, a 64 (71%) nije. Prematurusi s korioamnionitisom su bili niže gestacijske dobi ( $p=0,001$ ), te je prevalencija prijevremeno puknutih membrana (> 24 sata prije poroda) bila viša u toj skupini (69% naprema 8%). Udio nedonoščadi tretiranih s  $MgSO_4$  u svrhu neuroprotekcije je bio viši u skupini s korioamnionitisom (69% naprema 44%,  $p=0,034$ ). Nije bilo statistički značajne razlike u primjeni antenatalnih steroida. Pet od 90 ispitanika je bilo

tretirano za nekrotizirajući enterokolitis, a troje je zahtijevalo terapiju retinopatije prematuriteta. Postnatalni somatski razvoj se nije razlikovao između obje skupine. Od 26 prematurusa s korioamnionitisom s maternalne strane, 20 je pokazivalo upalni odgovor pupčane vrpce i/ili umbilikalnih krvnih žila. Od svih ispitanika, 49 (54%) je pokazalo abnormalnu bijelu tvar na MR, 8 (9%) je imalo punktiformne lezije bijele tvari, a jedan je imao solitarnu cistu promjera 5 mm u bijeloj tvari. Pri analizi povezanosti oštećenja bijele tvari i korioamnionitisa korišteni su korigirana dob, gestacijska dob pri snimanju, BPD i postnatalna sepsa kao faktori. Prematurusi s korioamnionitisom su imali snižen FA u brojnim moždanim područjima. Strukturalni MR je bio dostupan za 81 od 90 ispitanika jer je 9 moralo biti odbačeno zbog artefakata nastalih uslijed pomicanja. Nije bilo statističke razlike između volumena moždane tvari ili cerebrospinalne tekućine između skupina. Kombiniranjem histološkog korioamnionitisa s kvantitativnim MR, pokazano je da prenatalna upala pridonosi promijenjenoj strukturi bijele tvari u nedonoščadi pri dobi ekvivalentnoj njihovoj terminskoj. Učinak je bio neovisan o njihovoj post-porođajnoj dobi i poznatim prediktorima moždane ozljede i lošijih neurorazvojnih ishoda uključujući stupanj prematuriteta, BPD i postnatalnu sepsu (21).

Provedeno je istraživanje koje je obuhvatilo nedonoščad rođenu između 24 i 32 tjedna gestacije i pratilo ih 18-24 mjeseca nakon rođenja. Od 394 ispitanika s poznatim histološkim nalazom placente i rano snimljenom magnetskom rezonancijom (MR), 350 ih je bilo dostupno za testiranje između 18 i 24 mjeseca korigirane dobi. Kada su djeca bila klinički stabilna (medijan 3.4 tjedna) snimljen im je MR kako bi se utvrdilo postojanje necistične punktiformne lezije bijele tvari mozga koja je rezultat *in utero* upale. Uočene punktiformne lezije bijele tvari su povezane s lošijim neurorazvojnim ishodom s 18 mjeseci korigirane dobi. Također je zabilježeno i intraventrikularno krvarenje. Za procjenu neurorazvojnog ishoda je korištena američka verzija Bayley-III. Evaluatori nisu imali uvid u rezultate MR-a i histološko stanje

placente. Središnja vrijednost Bayley-III je bila 100 sa standardnom devijacijom 15, a teško oštećenim ispitanicima koje nije bilo moguće testirati je pripisana vrijednost 49. Multivarijabilni modeli statističke analize su uključivali korioamnionitis, gestacijsku dob, rezultate MR, Bayley-III rezultate, te kontrolu za preeklampsiju, bronhopulmonalnu displaziju, postnatalnu sepsu i ozljedu mozga. Histološki korioamnionitis je zabilježen u 145 (41,1%) od 350 nedonoščadi od kojih je kod 74 (51%) zabilježen teški maternalni inflamatorni odgovor, a u 14 (9,7%) teški FIRS. U samo 18 (5,1%) je bio dijagnosticiran klinički korioamnionitis majke. Djeca rođena s korioamnionitisom su imala veći rizik poroda s nižom gestacijskom dobi i veću incidenciju postnatalne sepse. Incidencija umjerenog do teškog intraventrikularnog krvarenja (stupanj III-IV) se nije značajno razlikovala između skupine s korioamnionitisom (15/143, 10,5%) i skupine bez korioamnionitisa (9/205, 4,4%). Volumen lezije bijele tvari (izražen u postotku ukupnog moždanog volumena) se nije statistički značajno razlikovao između skupina. Niti monovarijabilna analiza, kao ni multivarijabilna nisu pokazale povezanost između korioamnionitisa i bodova za ocjenu motornih sposobnosti na Bayley-III skali. Kognitivni bodovi su bili granično niži u djece s korioamnionitisom (srednja vrijednost 105, raspon 95-110), nego u djece bez (srednja vrijednost 105, raspon 110-115) u monovarijabilnom modelu. Razlika je ostala postojana u i multivarijabilnom modelu. Povezanost je atenuirana uključivanjem BPD, sepse i ozljede mozga u model. Stupanj maternalnog upalnog odgovora i FIRS-a nisu povezani s drugačijim ishodima (22).

Monocentrična retrospektivna kohortna studija provedena je na 708 nedonoščadi gestacijske dobi manje od 30 tjedana s ciljem utvrđivanja korelacije između korioamnionitisa i negativnog neurorazvojnog ishoda. Dodatne kovarijable su bile socioekonomski status, višestruki porodi, Apgar bodovi, kronična plućna bolest, postnatalni deksametazon (primalo 94% ispitanika bez statističke razlike između skupina), nekrotizirajući enterokolitis i neonatalna sepsa. Neurorazvoj je procjenjivan kod djece s 24 mjeseca korigirane dobi koristeći skalu Bayley-III,

a procjena je provođena u kontroliranim uvjetima pod vodstvom malog tima psihologa. Razvojno zaostajanje je definirano po Bayley-III skali kako slijedi: bodovi između  $> 1-2$  standardne devijacije (srednja vrijednost je bila 100), odnosno manje od 85 bodova su klasificirani kao blagi zastoj u razvoju; bodovi između  $> 2-3$  standardne devijacije, odnosno manje od 70, spadali su u kategoriju umjerenog do teškog zastoja u razvoju. Djeci, koju zbog teških oštećenja nije bilo moguće evaluirati, dodijeljeno je 40 bodova. Od 708 obrađene djece, 337 (47,6%) je imalo pozitivan histološki nalaz korioamnionitisa. U skupini s blagim korioamnionitisom, u usporedbi s kontrolom, statistički je značajna veća učestalost IVH stupnja III ili više ( $p=0,004$ ), kao i u skupini s teškim oblikom ( $p=0,01$ ). Također, prematurusi s bilo kojim oblikom upale (fetalni ili maternalni) su češće intubirani u rađaoni i imaju veću učestalost IVH i PVL, a rana sepsa je bila češća kod ispitanika s funisitisom. U studiji nije pronađena statistički značajna korelacija između korioamnionitisa i kognitivnog, govornog ili motornog zaostajanja. Također, različiti stupnjevi korioamnionitisa nisu povezani s različitim ishodima (23).

Vrlo preuranjeni porod ( $\leq 32$  tjedna gestacije) i vrlo niska porođajna težina ( $\leq 1500$  g) povezuju se s intrauterinom infekcijom, a većina takve novorođenčadi razviju barem jednu neonatalnu infekciju. Sve je više dokaza da infekcije doprinose oštećenju mozga što vodi lošem neurorazvojnem ishodu u ovoj rizičnoj populaciji. Infekcija i upala također mogu voditi u prijevremeni porod. Lokalno otpuštanje upalnih citokina, posebice IL-1, IL-6 i TNF- $\alpha$  mogu voditi prijevremenom porodu putem stimulacije fetalnih membrana i decidue na otpuštanje prostaglandina. Nadalje, upalni citokini mogu direktno uzrokovati oštećenja mozga povećavajući propusnost krvno-moždane barijere i ometajući normalnu mijelinizaciju uništavanjem mijelina i mijelin producirajućih stanica. Vrlo preuranjeno rođena djeca također imaju povećan rizik respiratornih i vaskularnih insuficijencija što povećava rizik hipoksične i ishemijske ozljede mozga. Citokini koji se proizvode tijekom upale mogu imati sustavni učinak

i uzrokovati hipotenziju i diseminiranu intravaskularnu koagulaciju i direktno doprinosti oštećenju mozga. Pretražene su baze Medline, PsycINFO i Web of Knowledge kako bi se pronašle studije koje evaluiraju povezanost perinatalne infekcije i neurorazvojni ishod u vrlo prijevremeno rođenoj novorođenčadi i novorođenčadi s vrlo niskom porođajnom težinom. Nakon postupka selekcije, u meta - analizu je uključeno 18 studija koje su zadovoljavale sve kriterije i obuhvaćale su 13755 novorođenčadi. Od ukupnog broja, 9 studija opisivalo je povezanost s nekrotizirajućim enterokolitisom, 8 povezanost sa sepsom novorođenčeta, 4 s meningitisom i 6 s korioamnionitisom. Nije pronađena statistički značajna povezanost veličine učinka s kvalitetom studije, veličinom uzorka i dobi pri procjeni neuromotornog statusa. Mentalni razvoj djece ocjenjen je pomoću BSID-II MDI bodovnog sustava. Od 18 studija, 4 nisu pronašle razliku u MDI bodovima u usporedbi s novorođenčadi bez perinatalne upale, no statističkom analizom podataka svih studija utvrđeno je da novorođenčad s vrlo niskom porođajnom težinom i veoma nedonošeni imaju statistički značajno niže MDI rezultate u usporedbi s novorođenčadi bez perinatalne infekcije ( $p < 0,001$ ). Motorni razvoj ocijenjen je BSID-II PDI bodovnim sustavom. Vrlo preuranjeno rođeni i novorođenčad s vrlo niskom porođajnom težinom imali su statistički značajno niže PDI bodove u usporedbi s novorođenčadi bez perinatalne upale ( $p < 0,001$ ). Ukupna veličina efekta za MDI i PDI rezultate je statistički značajno različita ( $p=0,003$ ) što znači da perinatalna upala ima veći učinak na PDI nego na MDI bodove. Statistički značajna razlika pronađena je u veličini učinka nekrotizirajućeg enterokolitisa ( $p < 0,001$ ) i meningitisa ( $p < 0,001$ ), dok statistički značajna razlika nije pronađena u veličini učinka sepse ( $p=0,43$ ) i korioamnionitisa ( $p=0,37$ ). Ova meta - analiza potvrđuje prisutnosti oštećenja u mentalnog i motornog razvoju u vrlo preuranjeno rođenih i novorođenčadi s niskom porođajnom težinom u usporedbi s onima bez perinatalne infekcije. Prosječni pad MDI je 3,75 bodova, a PDI 5,55 bodova. Na mentalni razvoj najviše utječu nekrotizirajući enterokolitis (MDI pad od 6 bodova) i meningitis (MDI pad od 5,6

bodova), dok na motorni razvoj najviše utječe nekrotizirajući enterokolitis (PDI pad od 10 bodova). Prijevremeno rođena novorođenčad koja boluje od nekrotizirajućeg enterokolitisa hrani se parenteralno što novorođenče izlaže suboptimalnim nutritivnim uvjetima. Također, potreba za kirurškim intervencijama može dalje doprinijeti lošim razvojnim ishodima. Kod meningitisa leukociti ispuštaju faktore koji doprinose lokalnim vazospazmima i vaskulitisu, što doprinosi oštećenju mozga. U ovoj meta - analizi nije pronađena poveznica između korioamnionitisa i mentalnog i motornog razvoja. Ovom meta - analizom utvrđen je veći utjecaj infekcije na PDI bodove, nego na MDI bodove, što se može objasniti time da je moguć negativan utjecaj infekcije na proces mijelinizacije bijele tvari i razvoj bijele tvari mozga (24).

Cerebralna paraliza je najučestalija motorna bolest u djece s prevalencijom između 1,5 do 4 na 1000 živorođenih. Etiologija CP je kompleksna i multifaktorijalna. Jedan od ključnih patogenih mehanizama je perinatalna upala. Korioamnionitis je česta manifestacija perinatalne upale i liječi se agresivno u peripartalnom periodu. Kao potencijalno teško stanje u trudnoći, klinički korioamnionitis dijagnosticira se povišenom tjelesnom temperaturom majke (više od 37,8°C) i dva ili više od slijedećih kriterija: uterina osjetljivost, vaginalni iscjedak neugodnog mirisa, fetalna tahikardija (iznad 160 otkucaja u minuti), leukocitoza majke ( broj leukocita > 15 000 stanica/mm<sup>3</sup>). Histološki korioamnionitis je patološka dijagnoza za koju je potrebna difuzna infiltracija neutrofila u korioamnionske membrane. Iako se histološki nalaz smatra potvrdom intraamniotičke upale, takav se nalaz može naći i kod upale pri kojoj nije moguće detektirati mikroorganizme. Pretražene su baze PubMed, Cochrane Library i Embase za *case-control* ili kohortne studije koje ocjenjuju povezanost između CP i korioamnionitisa. Nakon pregleda pronađenih studija, 17 studija zadovoljilo je sve kriterije u analizi incidencije CP u populaciji s korioamnionitisom i 22 studije zadovoljilo je sve kriterije u analizi incidencije korioamnionitisa u populaciji s CP. Od ukupnog broja uključenih istraživanja, 6 kohortnih studija koje su proučavale incidenciju CP u prijevremeno rođene novorođenčadi s kliničkim

korioamnionitisom. Nije pronađeno statistički značajno povećanje rizika u ovim skupinama (RR 1,40). dvije studije obuhvaćale su populaciju prijevremeno i terminski rođene novorođenčadi te također nije pronađeno statistički značajno povećanje rizika (RR 1,39). Osam studija bavilo se istraživanjem CP u prijevremeno rođenoj novorođenčadi s histološkim korioamnionitisom. Za razliku od kliničkog korioamnionitisa, histološki korioamnionitis statistički značajno povećava rizik razvoja CP u nedonoščadi s relativnim rizikom 1,34 ( $p < 0,01$ ). No incidencija CP u nedonoščadi s histološkim korioamnionitisom je niska obzirom na povećani rizik (8,7 na 100 nedonoščadi) u odnosu na one koji nisu bili izloženi perinatalnoj infekciji (6,5 na 100). Incidenciju kliničkog korioamnionitisa u nedonoščadi s CP istraživalo je 17 kohortnih studija te je pronađen statistički značajan faktor rizika pri RR 1,43 ( $p < 0,01$ ). Nakon isključivanja postnatalnih uzroka CP, preostale su 4 studije koje su pokazale statistički značajno povećani rizik kliničkog korioamnionitisa (RR 1,40). Studije koje su promatrale incidenciju kliničkog korioamnionitisa i terminske novorođenčadi s CP također je pronađeno statistički značajno povećanje rizika (RR 3,06). Studije koje su obuhvaćale incidenciju histološkog korioamnionitisa u nedonoščadi s CP nisu pronašle statistički značajno povećanje rizika, a isto vrijedi i nakon što su isključeni postnatalni uzroci i za populaciju terminske novorođenčadi s CP. Ova metaanaliza utvrdila je da nema povećanja rizika za razvoj CP kod pacijenata s kliničkim korioamnionitisom, dok suprotno vrijedi za pacijente s histološkim korioamnionitisom. Analizom je utvrđeno da nema povećane incidencije CP u pacijenata s kliničkim korioamnionitisom, ali je veća incidencija kliničkog korioamnionitisa u pacijenata s CP vjerojatni indikator nekog drugog mehanizma razvoja CP za kojeg je moguće da je značajan samo kada koegzistira s kliničkim korioamnionitisom. Histološki korioamnionitis povećava rizik razvoja CP kod nedonoščadi, no nije pronađena veća incidencija histološkog korioamnionitisa u pacijenata s CP što čini vjerojatnim da su drugi faktori poput prematuriteta igrali značajniju ulogu u razvoju CP. Perinatalni etiološki faktori rizika za CP su porođajna

asfiksija, upala, ograničen rast, porođajni defekti, spol, rasa i genetika. Liječenje korioamnionitisa ili sprečavanje prijevremenog poroda također mogu utjecati na patogenezu CP (25).



#### 4. RASPRAVA

Poznato je da globalni udio prijevremenih poroda 10% te da je prijevremeni porod vodeći uzrok neurorazvojnog oštećenja. Lošiji ishod je povezan s kombinacijom difuzne ozljede bijele tvari i smanjene povezanosti neurološkog sustava u razvoju što se može uočiti magnetskog rezonancijom, a prati ju i kognitivno oštećenje. Česti komorbiditeti su bronhopulmonalna displazija (BPD) i postnatalna sepsa, a od ostalih čimbenika nutritivni, genetski te socioekonomski faktori utječu na slabiji neurološki razvoj. Tablica 1. prikazuje sažetak rezultata istraživanja utjecaja korioamnionitisa na dugoročni neurorazvojni ishod obuhvaćenih ovim diplomskim radom.

Tablica 1. Sažeti prikaz rezultata istraživanja

| <b>Autori</b>                    | <b>Metoda ocjenjivanja neurorazvojnog ishoda</b>   | <b>Statistička vrijednost dobivena usporedbom s kontrolnom skupinom bez korioamnionitisa</b> |
|----------------------------------|--|--|
| <b>Polam i sur. (2005.)</b>      | MDI<br>PDI   | p = ,71<br>p = ,73   |
| <b>Suppiej i sur. (2008.)</b>    | Oštećenje govora<br>Oštećenje sluha                | RR = 2,37*<br>RR = 2,76*   |
| <b>Schlapbach i sur. (2010.)</b> | MDI<br>PDI   | p = ,270<br>p = ,546   |
| <b>Hendson i sur. (2011.)</b>    | CP<br>Oštećenje vida<br>Oštećenje sluha<br>MDI     | p = ,22<br>p = ,40<br>p = ,09<br>p = ,58   |
| <b>Rovira i sur. (2011.)</b>     | Oštećenje govora<br>Oštećenje sluha<br>Invaliditet | p = ns (HCA), p = ,039* (CCA)<br>p = ns (HCA), p = ns (CCA)<br>p = ns (HCA), p = ,045* (CCA) |
| <b>Soraisham i sur. (2013.)</b>  | CP<br>Oštećenje vida<br>Oštećenje sluha            | p = ,02*<br>p = ,20<br>p = ,86   |

|                                 |                                |   |
|---------------------------------|--------------------------------|---|
|                                 | invaliditet                    | p = ,54   |
|                                 | Kognitivno zaostajanje         | p = ,35   |
| <b>van Vliet i sur. (2013.)</b> | MDI                            | p = ,08   |
|                                 | PDI                            | p = ,37   |
| <b>Pappas i sur. (2013.)</b>    | Kognitivno zaostajanje         | p = ,006*   |
|                                 | Oštećenje govora               | p = ,38   |
|                                 | CP                             | P = ,52   |
|                                 | Spastična diplegija            | p = ,53   |
| <b>Ylijoki i sur. (2015.)</b>   | MDI                            | p = ns  |
|                                 | WPPSI-R                        | p = ,05* (FSIQ, HCA), p = ns                                      |
|                                 | NEPSY II                       | (ostalo)<br>p = ,02* (pamćenje i učenje, HCA),<br>p = ns (ostalo) |
| <b>Bierstone i sur. (2018.)</b> | Bayley – III motorni razvoj    | p = ,30   |
|                                 | Bayley – III kognitivni razvoj | p = ,003*   |
| <b>Strunk i sur. (2018.)</b>    | Bayley – III motorni razvoj    | p = ,98   |
|                                 | Bayley – III kognitivni razvoj | p = ,33   |

\*statistički značajan rezultat obzirom na p-vrijednost koja se u istraživanju postavila kao značajna

ns – *non-significant* (nije statistički značajno), HCA – histološki korioamnionitis, CCA – klinički korioamnionitis

Predkliničke i epidemiološke studije pokazuju jasnu povezanost sistemske upale u kritičnom trenutku moždanog razvoja s moždanim oštećenjem u prematurusa. Korioamnionitis je povezan s cističnom PVL i CP, no postoje nesigurnosti o utjecaju na difuzno oštećenje bijele tvari te njegove važnosti u odnosu s komorbiditetima. Neke od tih nesigurnosti se mogu pripisati dizajnu studija koje su koristile različite definicije korioamnionitisa (klinički ili histopatološki kriteriji dijagnoze) te su mnoga istraživanja provedena prije ere kvantitativne neonatalne MR kao kriterija za postavljanje dijagnoze CP. Istraživanja su pokazala da je korioamnionitis prediktor CP i povezan je s intraventikularnim krvarenjem, abnormalnostima na slikovnim prikazima i cističnom PVL. Uloga zbunjujućih čimbenika (gestacijska dob, komorbiditeti) nije jasna. U nekim istraživanjima korioamnionitis se nije pokazao kao faktor koji utječe na lošiji neurorazvojni ishod, što može biti posljedica heterogenosti te bolesti, koja

može imati različite stupnjeve maternalne i fetalne upale što pak može voditi različitom fetalnom odgovoru. Dokazano je da je funisitis histološki indikator FIRS-a jer reflektira transmigraciju fetalnih neutrofila prema bakterijama u amnijskoj tekućini, a upravo je fetalni upalni odgovor važan faktor u moždanom oštećenju. Iako je korioamnionitis faktor rizika za prijevremeni porod, studije koje ocjenjuju vezu korioamnionitisa i neurorazvoja imaju različite rezultate. Za to postoji nekoliko mogućih objašnjenja. Obzirom da se korioamnionitis često povezuje s nižom gestacijskom dobi i porođajnom težinom, uobičajene korekcije gestacijske dobi mogu podcijeniti pravi doprinos korioamnionitisa neurorazvoju. Također, u kohorti vrlo nedonošenih novorođenčadi, kontrolna skupina bez perinatalne infekcije može biti izložena nekom drugom i moguće još značajnijem faktoru koji je pridonio prijevremenom rođenju. Utvrđen je veći utjecaj infekcije općenito na PDI, nego na MDI, što se može objasniti time da je moguć negativan utjecaj infekcije na proces mijelinizacije bijele tvari i razvoj bijele tvari mozga, no to se nije jasno pokazalo u slučaju korioamnionitisa. Neke su studije proučavale i mikroorganizme koji uzrokuju infekciju. Schlapbach i sur. su pronašli da sepsa uzrokovana gram – pozitivnim mikroorganizmima povećava rizik cerebralne paralize 4 puta i dvostruko povećava rizik neurorazvojnih oštećenja u usporedbi s neinficiranom novorođenčadi. Jedna od limitacija studija je BSID-II koji se pouzdaje u subjektivne opservacije i klasifikacije koje postavljaju ispitivači, unatoč tome što su studije uključivale su iskusne ispitivače koji nisu bili upoznati s medicinskom povijesti djeteta. U kontekst istraživanja i evaluacije povezanosti korioamnionitisa i nepovoljnih neurorazvojnih ishoda, trebalo bi uzeti i novija saznanja o etiopatogenezi moždanih oštećenja u kritičnom razvojnom razdoblju (do 32. tjedna gestacije), odnosno mogućnost da prematuritet kao takav nije uzrok moždanog oštećenja, već je, kao i moždano oštećenje posljedica prenatalne upale. Također je moguće da su kontradiktorni rezultati studija posljedica razlika u antenatalnoj skrbi, primjerice u učestalosti primjene antenatalnih steroida za koje je dokazan neuroprotektivni učinak.

## 5. ZAKLJUČCI

Rezultati istraživanja su nejednoznačni i često kontradiktorni zbog velike heterogenosti studija, različitih dijagnostičkih kriterija, korištenih testova i zbunjujućih čimbenika. Ne postoje jedinstvene dijagnostičke smjernice za dijagnozu kliničkog korioamnionitisa, već samo preporuke, te različita istraživanja navode različite dijagnostičke kriterije koji su korišteni u određenom istraživanju. Samo je dio istraživanja posebno izdvojio prisustvo funisitisa, odnosno fetalnog korioamnionitisa, kao posebne podskupine korioamnionitisa, iako je poznato da je funisitis histološki indikator FIRS-a, dok kod maternalnog korioamnionitisa ne mora postojati fetalni odgovor. Istraživanja koja govore o nepovezanosti korioamnionitisa i nepovoljnog utjecaja na neurorazvoj nisu nužno vjerodostojna, radi snažnih dokaza predkliničkih studija o utjecaju prenatalne upale na morfološke promjene mozga i proces mijelinizacije. Pouzdan pokazatelj prenatalne upale je povišenje razine IL-6 u fetalnoj krvi, a ne sam histološki nalaz korioamnionitisa, radi čega iz ovih studija nije moguće sa sigurnošću zaključiti o utjecaju prenatalne upale na dugoročni neurorazvojni ishod, pošto su se studije fokusirale na histološki nalaz uz odsustvo informacije o razinama IL-6. Prenatalna upala sa sigurnošću utječe na prijevremeni porod (uzrok do 80% prijevremenih poroda) koji je najsnažnije povezan s dugoročnim nepovoljnim razvojem. Kako je prenatalna upala najčešći uzrok prijevremenog poroda, može se postaviti pitanje o vjerodostojnosti utjecaja prematuriteta, kao zasebnog faktora, na lošije razvojne ishode.

## SAŽETAK

Prenatalna upala je uzrok prijevremenog poroda u 40-80% slučajeva, a prijevremeni porod korelira s nepovoljnim neurorazvojnim ishodom. Ovisno o tjednu gestacije, prijevremeni porod se može podijeliti u različite stadije. Prenatalna upala se histološki prezentira kao korioamnionitis koji može biti udružen s FIRS-om koji korelira s povećanom učestalosti perinatalnog morbiditeta i mortaliteta prematurusa. Korioamnionitis i FIRS su povezani s prenatalnom ozljedom mozga što je posljedica brojnih kontribuirajućih čimbenika i upalne kaskade koje prati aktivacija imunološkog sustava fetusa. Porast cirkulirajućim pro-upalnih citokina, uključujući IL-6, dovodi do popuštanja krvno-moždane barijere i induciraju neuropalni odgovor aktivacijom mikroglija stanica i astrocita. Pro-upalni citokini djeluju na osjetljivu populaciju pre-oligodendrocita narušavajući normalnu maturaciju i razvoj, posebice bijele tvari. Najteže oštećenje je uočeno upravo kod nedonoščadi gestacijske dobi između 24 i 32 tjedna kada su pre-oligodendrociti su najzastupljeniji (između 23. i 32. tjedna gestacije) što pridonosi osjetljivosti moždanog tkiva, jer upalni proces ometa njihovo sazrijevanje u oligodendrocite što dovodi do poremećaja mijelinizacije. Rezultati istraživanja su nejednoznačni i često kontradiktorni zbog velike heterogenosti studija, različitih dijagnostičkih kriterija, korištenih testova i zbunjujućih čimbenika. Kako studije istražuju utjecaj samog korioamnionitisa, bez potvrđenog fetalnog upalnog odgovora, nije moguće sa sigurnošću zaključiti postoji li korelacija između prenatalne upale i nepovoljnog dugoročnog neurorazvojnog ishoda.

Ključne riječi: prematuritet, korioamnionitis, prenatalna upala, neurorazvoj, moždano oštećenje

## **SUMMARY**

Prenatal inflammation is the cause of 40-80% of premature births that correlates with an adverse neurodevelopmental outcome. Prenatal inflammation is histologically classified as chorioamnionitis, which can be associated with FIRS. FIRS correlates with a higher rate of neonatal morbidity and mortality. Chorioamnionitis and FIRS are associated with prenatal brain injury, which is a result of many contributing factors and inflammatory cascade that follows the activation of the fetal immune system. The circulating pro-inflammatory cytokines, lead to the weakening of the blood-brain barrier and induce a neuroinflammatory response through the activation of microglia and astrocytes. Pro-inflammatory cytokines affect a vulnerable cell population of pro-oligodendrocytes disrupting their normal maturation and growth. The most severe injury is detected in preterms between the gestational ages from 24 to 32 weeks, when pre-oligodendrocytes predominate in the white matter, causing the brain to be most vulnerable. The cause of the increased vulnerability is the pre-oligodendrocyte development is disruption and the normal maturation toward the myelinating cells is inhibited, leading to hypomyelination and disorganization of the white matter. The results of the studies are not unanimous and can be contradictory when associating chorioamnionitis and adverse neurodevelopmental outcome, which can be result of study heterogeneity, different diagnostic criteria, use of different tests and confounding variables. Since the studies are focused on the effect of chorioamnionitis on neurodevelopmental outcome, without confirmed FIRS, it is not possible to draw a conclusion on the correlation of prenatal inflammation and adverse neurodevelopmental outcome.

Key words: prematurity, chorioamnionitis, prenatal inflammation, neurodevelopment, brain injury

## LITERATURA

1. WHO. Preterm birth. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>. Zadnji pristup: 19. lipnja 2019.
2. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM. *Williams Obstetrics*. 24. izdanje. New York: McGraw-Hill Medical, 2014.;2-5
3. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008 Jan 5;371(9606):75-84.
4. Paton MCB, McDonald CA, Allison BJ, Fahey MC, Jenkin G, Miller SL. Perinatal Brain Injury As a Consequence of Preterm Birth and Intrauterine Inflammation: Designing Targeted Stem Cell Therapies. *Front Neurosci*. 2017; 11: 200.
5. Howson CP, Kinney MV, McDougall L, Lawn JE. Born Too Soon: Preterm birth matters. *Reprod Health*. 2013; 10(Suppl 1): S1.
6. Galinsky R, Polglase GR, Hooper SB, Black MJ, Moss TJM. The Consequences of Chorioamnionitis: Preterm Birth and Effects on Development. *Journal of Pregnancy* 2013: 412831.
7. Kim CJ, Romero R, Chaemsaitong P, Chaiyasit N, Yoon BH, Kim YM. Acute Chorioamnionitis and Funisitis: Definition, Pathologic Features, and Clinical Significance. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 213(4 0): S29–S52.
8. Liu F, Mccullough LD. Inflammatory responses in hypoxic ischemic encephalopathy. *Acta Pharmacol Sin*. 2013; 34(9): 1121–1130.
9. Kaur C, Rathnasamy G, Ling EA. Roles of activated microglia in hypoxia induced neuroinflammation in the developing brain and the retina. *J Neuroimmune Pharmacol* 2013; 8: 66–78.
10. Swanson RA, Ying W, Kauppinen TM. Astrocyte influences on ischemic neuronal death. *Curr Mol Med* 2004; 4: 193–205.

11. Jin R, Yang G, Li G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells. *J Leukoc Biol* 2010; 87: 779–89.
12. Yilmaz G, Arumugam TV, Stokes KY, Granger DN. Role of T lymphocytes and interferon-gamma in ischemic stroke. *Circulation* 2006; 113: 2105–12.
13. Polam S, Koons A, Anwar M, Shen – Schwarz S, Hegyi T. Effect of Chorioamnionitis on Neurodevelopmental Outcome in Preterm Infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(11):1032-1035.
14. Suppiej A, Franzoi M, Vedovato S, Marucco A, Chiarelli S, Zanardo V. Neurodevelopmental outcome in preterm histological chorioamnionitis. *Early Hum Dev*. 2009;85(3):187-9.
15. Schlapbach, LJ, Ersch J, Adams M, Bernet V, Bucher HU, Latal B. Impact of chorioamnionitis and preeclampsia on neurodevelopmental outcome in preterm infants below 32 weeks gestational age. *Acta Pædiatrica*, 2010;99: 1504-1509.
16. Rovira N, Alarcon A, Iriando M, Ibañez M, Poo P, Cusi V, Agut T, Pertierra A, Krauel X. Impact of histological chorioamnionitis, funisitis and clinical chorioamnionitis on neurodevelopmental outcome of preterm infants. *Early Hum Dev*. 2011;87(4):253-7.
17. Hendson L, Russell L, Robertson CM, Liang Y, Chen Y, Abdalla A, Lacaze-Masmonteil T. Neonatal and neurodevelopmental outcomes of very low birth weight infants with histologic chorioamnionitis. *J Pediatr*. 2011;158(3):397-402.
18. Soraisham AS, Trevenen C, Wood S, Singhal N, Sauve R. Histological chorioamnionitis and neurodevelopmental outcome in preterm infants. *J Perinatol*. 2013;33(1):70-5.
19. Pappas A, Kendrick DE, Shankaran S, Stoll BJ, Bell EF, Laptook AR, Walsh MC, Das A, Hale EC, Newman NS, Higgins RD. Chorioamnionitis and early childhood



- outcomes among extremely low-gestational-age neonates. *JAMA Pediatr.* 2014;168(2):137-47.
20. Ylijoki M, Lehtonen L, Lind A, Ekholm E, Lapinleimu H, Kujari H, Haataja L. Chorioamnionitis and Five-Year Neurodevelopmental Outcome in Preterm Infants *Neonatology* 2016;110(4):286-295.
21. Anblagan D, Pataky R, Evans MJ, Telford EJ, Serag A, Sparrow S, Piyasena C, Semple SI, Wilkinson AG, Bastin ME, Boardman JP. Association between preterm brain injury and exposure to chorioamnionitis during fetal life. *Sci Rep.*2016;6:37932.
22. Bierstone D, Wagenaar N, Gano DL, Guo T, Georgio G, Groenendaal F, de Vries L, Varghese J, Glass HC, Chung C, Terry J, Rijpert M, Grunau RE, Synnes A, Barkovich AJ, Ferriero DM, Benders M, Chau V, Miller SP. Association of Histologic Chorioamnionitis With Perinatal Brain Injury and Early Childhood Neurodevelopmental Outcomes Among Preterm Neonates. *JAMA Pediatr.* 2018;172(6):534-541.
23. Strunk T, Campbell C, Burgner D, Charles A, French N, Sharp M, Simmer K, Nathan E, Doherty D. Histological chorioamnionitis and developmental outcomes in very preterm infants. *J Perinatol.* 2019;39(2):321-330.
24. van Vliet EO, de Kieviet JF, Oosterlaan J, van Elburg RM. Perinatal infections and neurodevelopmental outcome in very preterm and very low-birth-weight infants: a meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2013;167(7):662-8.
25. Shi Z, Ma L, Luo K, Bajaj M, Chawla S, Natarajan G, Hagberg H, Tan S. Chorioamnionitis in the Development of Cerebral Palsy: A Meta-analysis and Systematic Review. *Pediatrics.* 2017;139(6): e20163781.

## **ŽIVOTOPIS**

Christina Isabell Jukić, rođena 19.02.1995. u Oberndofru a.N. u Njemačkoj, završila je Opću gimnaziju u Puli 2013. godine te iste godine upisuje medicinu na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Kroz studij je aktivno sudjelovala u organizaciji studentskih kongresa i bila predsjednica Studentskog kongresa neuroznanosti – NeuRi od 2016. do 2019. te aktivno i pasivno sudjelovala na kongresima. Bila je članica Fakultetskog vijeća od 2014. do 2016. te članica Povjerenstva za izborne predmete od 2017 do 2019. godine