

## INTRAUTERINA INFEKCIJA I NOVOROĐENČE

MAJA ŠTIMAC, JADRANKA BLAŠKOVIĆ-KOKEZA\*

*Intrauterina infekcija je povezana s prijevremenim porodom, te značajno utječe na maternalni i perinatalni mortalitet i morbiditet. Složenim međudjelovanjem mikroorganizama i aktivacijom prostaglandinskog sustava dolazi do započinjanja prijevremenog poroda. Ukoliko se razvio i funisitis, intrauterina infekcija je prodrta do fetusa. Tijekom fetalnog upalnog odgovora mogu nastati oštećenja mnogih organskih sustava. Postnatalno se intrauterina infekcija povezuje s ranom neonatalnom sepsom, meningitisom i pneumonijom, te s razvojem cistične periventrikularne leukomalacije i bronhopulmonalne displazije. Pravodobnim otkrivanjem i liječenjem intrauterinih infekcija mogao bi se smanjiti broj prijevremenih poroda, te mogućih kasnih posljedica nedonošenosti. U ovom članku saželi smo najnovije spoznaje o povezanosti intrauterine infekcije, prijevremenog poroda i neonatalnog ishoda.*

Deskriptori: INTRAUTERINA INFEKCIJA, PRIJEVREMENI POROD, FETALNI UPALNI ODGOVOR, POSTNATALNA INTRAUTERINA INFEKCIJA, PERIVENTRIKULARNA LEUKOMALACIJA, BRONHOPULMONALNA DISPLAZIJA

### Intrauterina infekcija

Intrauterina infekcija je infekcija posteljice i stjenke maternice, plodovih ovoja i plodove vode, a podrazumijeva invaziju intraamnijske šupljine mikroorganizmima (1). Postoji snažna povezanost između intrauterine infekcije i prijevremenog poroda (2). Intrauterina infekcija i subklinička infekcija pojavljuju se u oko 40% prijevremenih poroda, a pojava je učestalija u porodima čija je gestacija manja od 26 tjedana (3, 4).

U posljednjih 20 godina, unatoč širokoj uporabi tokolitika, nije smanjen broj prijevremenih poroda, tako da prijevremeni porodi predstavljaju i dalje vodeći problem u porodiljstvu. Uzrokom su oko 70% perinatalnog mortaliteta i gotovo 75% neonatalnog morbiditeta (3, 5). Poznato je da je oko 10% poroda prijevremeno, a 1-2% čine porodi nedonoščadi čije su gestacije kraće od 32 tjedna ili su porodne težine manje od 1.500 g. Unapređenjem neonatalne intenzivne skrbi

poraslo preživljavanje nedonoščadi, tako da 80% djece porodne težine od 500 do 1 000 g sada preživi, ali jednako tako povećao se i udjel prijevremeno rođene djece s neurološkim hendikepom (3, 6).

Iako se intrauterina infekcija tradicionalno smatra akutnom komplikacijom u trudnoći, sve više činjenica sugerira da je intrauterina infekcija kronično stanje. U prilog tomu govore mikrobiološki pozitivni uzorci amnijske tekućine i povišene vrijednosti upalnih medijatora u amnijskoj tekućini uzeti za vrijeme amniocenteze rađene od 16. do 21. tjedna gestacije (7). Prema kliničkoj slici i tijeku bolesti, intrauterina infekcija može biti akutna i subakutna (8). Akutna intrauterina infekcija očituje se u trudnice jednim ili s više simptoma akutne septičke infekcije: febrilitetom, tahikardijom majke i fetusa, osjetljivošću uterusa, smrdljivim gnojnim iscjetkom iz cervikalnog kanala te leukocitozom i povišenim C reaktivnim proteinom. Klinički evidentna intrauterina infekcija u drugoj polovini gestacije javlja se u 1-10% trudnoća te dovodi do povećanog maternalnog morbiditeta i perinatalnog mortaliteta i morbiditeta (9). Najčešće je intrauterina infekcija subkliničko stanje te je klinička simptomatologija oskudna (8).

Invazija mikroorganizmima može nastati ascenzijom uzročnika iz rodniće tijekom trudnoće, pri samom porodu nakon puknuća plodovih ovoja ili hematogenim putem. Prije puknuća plodovih ovoja mikroorganizmi genitalnog trakta majke mogu invadirati amnijsku tekućinu i dovesti do infekcije fetusa. Mikroorganizmi mogu inficirati fetus preko mikroskopskih defekata u plodovim ovovima, posebice na devitaliziranom području koje naliježe na cervikalni kanal. Također je moguće da mikroorganizmi dopru do fetusa descendentnim putem kroz jajovode u žena koje imaju salpingitis ili peritonitis, ili direktnim širenjem iz inficiranog uterusa, npr. kod abscesa miometrija (9).

U ranoj su trudnoći posteljica i embrio izolirani od infekcije. Amnion se još nije pripojio s korionom, a ni gestacijska vreća još se nije spojila sa suprotnom stranom uterusa. U interviloznom prostoru još nije razvijen dotok arterijske krvi jer endovaskularni trofoblast začepljuje spiralne arterije (10). Upravo zbog toga su kongenitalne infekcije rijetke u prvom trimestru trudnoće. Pojavom perfuzije interviloznog prostora u 11.-12. tjednu gestacije, mikroorganizmi iz majčine cirkulacije mogu prijeći u fetalnu cirkulaciju. U dobi od 18 do 20

tjedana gestacije vreća se spoji s cijelim uterusom, plodovi ovoji dolaze u kontakt s unutrašnjosti uterusa (decidua vera). Ako postoji infekcija unutarnjih organa (kronični endometritis, kronični salpingitis, akutni cistitis), moguće je širenje infekcije *per continuitatem* i razvoj intrauterine infekcije. Hematogeno širenje moguće je tijekom prolazne bakterijemije, na što upućuju novije spoznaje o povezanosti periodontalne infekcije i prijevremenog poroda (11).

Ascendentna intrauterina infekcija, koja je najčešća, ima četiri stadija. Prvi stadij podrazumijeva promjene u vaginalnoj i cervikalnoj mikrobiološkoj flori ili prisutnost patoorganizama u cerviksu (npr. *Neisseria gonorrhoea*). Neki oblici bakterijske vaginoze mogu biti rana manifestacija prvog stupnja. Drugi stadij podrazumijeva da su mikroorganizmi dospjeli u intrauterini prostor te su prisutni u decidui, gdje nastaje lokalizirana upalna reakcija - deciduitis. Invazija mikroorganizama u korion i amnion dovodi do korioamnionitisa. Ako su mikroorganizmi prisutni u intraamnijskoj tekućini, govori se o intraamnijskoj infekciji, tj. trećem stadiju. Kada mikroorganizmi prodru u fetus, nastupa četvrti stadij. Prodorom mikroorganizama iz koriona i amniona u krvne žile pupkovine nastaje funisitis, a ako mikroorganizmi invadiraju fetalnu cirkulaciju, nastaje fetalna bakterijemija i sepsa. Osim hematogenim putem, invazija mikroorganizama u fetalna tkiva može nastati aspiracijom inficirane plodove vode i direktnim širenjem mikroorganizama preko fetalnih sluznica iz inficirane amnijske tekućine (7, 3).

Intrauterina infekcija može rezultirati, ovisno o razdoblju trudnoće i jačini infekcije, resorpcijom embrija ili pobačajem u ranoj trudnoći, te mrtvorodnjem, malformacijama i oštećenjem predilekcijskih organa i sustava, zastojem u rastu fetusa, prijevremenim porodom ili neonatalnom infekcijom ako je intrauterina infekcija bila prisutna u kasnoj trudnoći (9, 12). Poznato je da je intrauterina infekcija uz održani vodenjak često uzrok kasnih spontanijih pobačaja (nakon 16. tjedna trudnoće) i ranih prijevremenih poroda (13). Ponekad intrauterina infekcija može proći bez posljedica na

plod, a nekad se može nastaviti i nakon poroda (14).

Kako ne postoje internacionalno prihvaćeni kriteriji za intrauterinu infekciju, definicija varira od studije do studije. Intrauterina infekcija može se definirati koristeći mikrobiološke (pozitivna kultura bakterija koristeći PCR u amnijskoj tekućini ili plodovim ovovima), histološke (invazija polimorfonukleara u ovoje, pupkovinu i korionsku ploču) i biokemijske kriterije (povišene koncentracije interleukina 6 i interleukina 8 u amnijskoj tekućini) (15).

U velikim prospektivnim studijama dokazano je mikrobiološkim pregledom amnijske tekućine da su najčešći uzročnici intrauterine infekcije *Ureaplasma urealyticum* (47%), *Mycoplasma hominis* (31%), *Bacteroides bivius* (29%), *Gardnerella vaginalis* (24%), *Streptococcus haemolyticus* grupe B (15%), *Escherichia coli* (8%), *Fusobacterium* sp. (6%), enterokoki (5%) te druge aerobne gram negativne bakterije (5%) (9).

Spektar mikroorganizama izoliranih iz posteljice ili plodovih ovoja tijekom intrauterine infekcije istovjetan je onom u cervikovaginalnom traktu, što sugerira širenje *per continuitatem* na posteljicu i ovoje tijekom započetog prijevremenog poroda, prijevremene cervikalne dilatacije i produljenog curenja amnijske tekućine. Tu je intrauterina infekcija rezultat započetog prijevremenog poroda. U slučaju kada mikroorganizmi dospijevaju u posteljicu i plodove ovoje hematogenim putem, dolazi do prijevremene cervikalne dilatacije, prsnuća plodovih ovoja i prijevremenog poroda. Tada prijevremeni porod nastupa zbog intrauterine infekcije (10). Ako se patohistološki pregled posteljice i plodovih ovoja koristi kao zlatni standard, senzitivnost i specifičnost isključivo kliničkih simptoma kao pokazatelja intrauterine infekcije vrlo je niska (16).

Pri makroskopskom pregledu posteljica i ovoji najčešće izgledaju normalno, a ako je upala jako izražena, ovoji postaju mutni, žučkasti, neprozirni i neugodna mirisa. Patohistološki pregled posteljice i plodovih ovoja tijekom intrauterine infekcije pokazuje nakupljanje polimorfo-

nukleara i druge znakove upalne reakcije poput edema, depozita fibrina i nekroze (16, 17).

Patohistološki dokazan korioamnionitis prisutan je u 45-60% posteljica i plodovih ovoja nedonoščadi vrlo niske porodne težine, a ako se uzmu u obzir samo nedonoščad izrazito niske porodne težine, patohistološki dokazana intrauterina infekcija prisutna je čak u 50-70% posteljica i plodovih ovoja (10, 16). Učestalost patohistološki dokazanog korioamnionitisa opada s gestacijskom dobi, tako da su znaci korioamnionitisa prisutni u 10-15% posteljica terminske novorođenčadi (16).

### Imunološke reakcije tijekom intrauterine infekcije

Razumijevanje mogućih načina intrauterine infekcije zahtijeva poznavanje materno-fetalne "jedinice" i fetoplacentalne "barijere". Fetoplacentalna barijera imunološki je jedinstveno mjesto koje ima dvojaku funkciju: mora pokazati toleranciju prema aloantigenom fetusu, a ujedno održavati obranu od različitih mogućih patogena.

U posteljici neutrofilni iz majčine krvi, koja se nalazi u interviloznom prostoru, gomilaju se neposredno ispod korijalne ploče. Reakcija fetusa manje je izražena i pojavljuje se nešto kasnije od majčine reakcije. Vidljiva je u fetalnim krvnim žilama korijalne ploče i pupkovine. Prvo dolazi do marginacije neutrofila, a zatim do njihove migracije kroz stjenku žila u okolinu. U pupkovini se neutrofilni tada nalaze u stjenci žila i Whartonovoj sluzi (17).

Decidua sadrži više vrsta imunoloških stanica, uključujući granulocite, NK stanice, makrofage, te T i B limfocite. Urođena imunost predstavlja prvu liniju obrane od različitih patogena. Virus, bakterije i gljivice izražavaju različite molekularne uzorke koje prepoznaju posebni receptori, tzv. Toll like receptori (TLR) (18). Interakcija receptora i mikrobnih molekularnih uzoraka aktivira neutrofile, makrofage, komplement, pospešuje fagocitozu i stimulira produkciju citokina i prostaglandina, te tako započinju prijevremeni porod (19).

\*KBC Osijek  
Klinika za pedijatriju

Adresa za dopisivanje:  
Mr. sc. Maja Štimac, dr. med.  
KBC Osijek, Klinika za pedijatriju  
31000 Osijek, J. Huttlera 4  
E-mail: maja@stimac.org

Bakterijski produkti stimuliraju produkciju prostaglandina u amnionu i decidui (u gram negativnih bakterija to su lipopolisaharidi iz stanične stijenke, a u gram pozitivnih to su peptoglikani) (20). Bakterijski lipopolisaharidi otpušteni u amnijsku tekućinu stimuliraju decidualne makrofage na otpuštanje fosfolipaze A2 i time potiču proizvodnju prostaglandina E2 i F2 $\alpha$ , koji sudjeluju u prijevremenom porodu. Decidualni makrofazi vežu bakterije, što posljedično dovodi do fagocitoze, te kao odgovor na infekciju proizvode superoksidne radikale i citokine (IL-1, TNF  $\alpha$  i IL-6) (21). Između svih citokina u amnijskoj tekućini, IL-6 je najpovezaniji s intraamnijskom infekcijom, patohistološkim korioamnionitisom i prisutnošću bakterija u korioamnionu (22). Dokazano je da TNF  $\alpha$  i IL-1 $\beta$ , čija se koncentracija normalno povećava pred kraj trudnoće i tijekom poroda, prouzrokuju značajno slabljenje fetalnih ovoja procesima koji uključuju remodelaciju kolagena i apoptozu, te tako dovode do prsnuća plodovih ovoja (23). Enzim matriks metaloproteinaza aktiviraju citokini TNF  $\alpha$  i IL-1 $\beta$ , a ona je odgovorna za degradaciju i remodelaciju kolagena.

Otpuštanje medijatora upale tijekom intrauterine infekcije može dvojako utjecati na ishod trudnoće: 1. medijatori upale imaju važnu ulogu u započinjanju prijevremenog poroda i 2. sudjeluju u oštećenju fetalnih organa u transplacentarnoj infekciji fetusa (10).

*Prijevremani porod* koji nastaje zbog intrauterine infekcije rezultat je složene interakcije produkata mikroorganizama, citokina, prostaglandina, endogenih imunomodulatora i nekih još nepoznatih uterotonina (24).

Povećano stvaranje prostaglandina pokreće i terminski i prijevremeni porod. Prostaglandini utječu na sazrijevanje cerviksa, prsnuće plodovih ovoja i regularne kontrakcije miometrija. U trudnoći se stvaraju u korionu, amnionu i decidui, a u krvi trudnice su niski sve do 36. tjedna, kad se umjereno povisuju, bez povišenja uoči samog poroda (25). Glavni izvor prostaglandina u porodu su plodova voda i plodovi ovoji. Prostaglandini skupine E i F2 najučinkovitiji su

u izazivanju trudova i sazrijevanju cerviksa. Prostaglandin E2 otapa kolagen u cerviksu povećavajući koncentraciju glukozaminoglikana i pojačanjem aktivnosti fibroblasta (26). To rezultira većim sadržajem vode u tkivu cerviksa i njegovim omekšavanjem, što je nužno za vaginalni porod. Osim toga, on inducira stvaranje pukotinskih spojeva među stanicama miometrija i stvaranje oksitocinskih receptora. Krajnji rezultat stvaranja pukotinskih mostića je tzv. funkcionalni sincicij, koji omogućuje koordiniranost miometrija trenutačnim širenjem depolarizacijskog vala iz rogova uterusa. Kada je trofoblast oštećen ili uništen, što se događa pri upali, ne postoji barijera prolazu prostaglandina stvorenih u amnionu, te on neometano djeluje na deciduu i endometriju (27, 28).

Povišene koncentracije citokina IL-1 $\beta$  i TNF  $\alpha$  u amnijskoj tekućini primarni su pokretači proinflatorne kaskade tijekom intrauterine infekcije jer direktno reguliraju produkciju drugih prostaglandina iz fetalnih ovoja i stimuliraju otpuštanje drugih citokina i proinflatornih medijatora, koji dovode do strukturnih promjena cerviksa, plodovih ovoja, uspostavljanja kontrakcija uterusa, te time započinje prijevremeni porod (24).

*Sindrom fetalnog upalnog odgovora (fetal inflammatory response syndrome, FIRS)* nastaje zbog transplacentarne generalizirane infekcije fetusa, a on može dovesti do sepse, multiplog organskog zatajenja i fetalne smrti ili do indukcije prijevremenog poroda (9). Patohistološko obilježje fetalnog upalnog odgovora je prisutnost funisitisa, a definiran je povišenim koncentracijama IL-6 iznad 11 ng/L. IL-6 glavni je medijator domaćinog odgovora na infekciju i oštećenje tkiva, koji između ostalog stimulira proizvodnju C-reaktivnog proteina u stanicama jetre i aktivaciju T stanica i NK stanica (7). Osim IL-6, prisutne su i povišene koncentracije drugih proinflatornih citokina (IL-1, IL-2, IL-18,  $\gamma$  interferon, TNF  $\alpha$ ) u fetalnoj krvi i amnijskoj tekućini. Funisitis je povezan s endotelijalnom aktivacijom, ključnim mehanizmom u razvoju oštećenja organa (29). Smatra se da fetalni upalni odgovor dovodi do oštećenja tkiva, osobito nezrelog mozga i pluća, te da je glavni

uzrok razvoja akutnog neonatalnog morbiditeta i trajnih oštećenja, poput cerebralne paralize i kronične plućne bolesti (8, 30). Tijekom FIRSa mogu nastati multiorganska oštećenja (mozak, pluća, srce, koža, nadbubrežne žlijezde i hematopoetski sustav). Fetusi s FIRSom imaju veliku rastezljivost (*compliance*) lijevog ventrikula, te tijekom FIRSa nisu u stanju održati adekvatni udarni volumen, što dovodi do hipotenzije i neprimjerene perfuzije mozga (31). Dokazano je da novorođenčad s intrauterinom infekcijom imaju smanjen srednji i dijastolički tlak, te da postoji korelacija s koncentracijom IL-6 u pupkovini. Moguće je da slične hemodinamske promjene postoje već *in utero* tijekom FIRSa. Kombinacija upalnih promjena u mozgu i fetalne sistemske hipotenzije dovodi do ozljede mozga (32, 33). U hematopoetskom sustavu može biti prisutna eritroblastoz, te neutrofilija (u 75% fetusa s FIRSom) ili neutropenija (34). Sonografski se može utvrditi smanjen timus u pacijenata s intrauterinom infekcijom (35).

#### Infekcije u novorođenčadi

*Neonatalna infekcija* je glavni uzrok smrtnog ishoda tijekom neonatalnog razdoblja, uzimajući 13-15% ukupnog neonatalnog mortaliteta. U 25% novorođenčadi s bakterijemijom razvije se meningitis, koji značajno podiže stopu neonatalnog mortaliteta te je odgovoran za 4% neonatalnog mortaliteta (36, 37).

Dva su osnovna izvora infekcije u novorođenčadi: prijelaz infekcije od majke i postnatalno stečena infekcija iz okoline (38). Sistemska bakterijska infekcija u novorođenčadi se najčešće očituje kliničkim sindromom neonatalne sepse, koja može biti rana (unutar prva 2-3 dana, rjeđe 5-7 dana nakon poroda) i kasna (nakon 5-7 dana). Ranu neonatalnu sepsu karakterizira prisutnost nekih rizičnih čimbenika kao što su prijevremeno prsnuće plodovih ovoja, prijevremeni porod, korioamnionitis, febrilitet majke u porodu i niska porodna težina. Mortalitet je u ranoj neonatalnoj sepsi visok, prema raznim studijama varira od 15 do 50 posto. U kasnoj neonatalnoj sepsi rijetko se mogu naći navedene opstetričke komplikacije kao faktori rizika, a mortalitet je značajno niži, 10-20% (39).

Incidencija mikrobiološki dokazane neonatalne infekcije je 1-8 na 1.000 živorođenih (36). Od ukupno 7-13% novorođenčadi koja je u obradi za neonatalnu sepsu, samo 3-8% ima mikrobiološki dokazanu neonatalnu infekciju. Kako rani znaci infekcije nisu specifični, mnoga je novorođenčad podvrgnuta mikrobiološkim testiranjima i započeta je empirijska antibiotska terapija prije nego što je dokazana sepsa.

Znaci infekcije su nespecifični, te uključuju: nestabilnu termoregulaciju (hipotermija ili hipertermija), tahikardiju ili bradikardiju, sistemska hipotenziju, slabu perfuziju, tahipneju, iregularne respiracije i apneje, smanjenu motoričku aktivnost, intoleranciju hrane, povećanu potrebu za kisikom, hipoglikemiju, hiperglikemiju, metaboličku acidozu i žuticu. Ako postoji i meningitis, mogu se pojaviti i klasični znaci zahvaćenosti centralnog živčanog sustava infekcijom (iritabilnost, konvulzije, koma, napetost fontanele, rigidnost).

U laboratorijskim nalazima mogu biti prisutni: trombocitopenija, neutropenija, promijenjen omjer nezrelih i ukupnih neutrofila (I/T >2), znaci diseminirane intravaskularne koagulacije. Pri sumnji na neonatalnu infekciju nužno je napraviti mikrobiološku analizu uzimajući u obradu uzorke krvi, cerebrospinalne tekućine, urina te uzorke s mogućih mjesta ulaska mikroorganizama preko stranih tijela (vrhovi centralnih venskih katetera i endotrahealnog tubusa).

Najčešći uzročnici rane neonatalne infekcije su streptokok grupe B i Escherichia coli, a za kasne infekcije karakteristični su uzročnici koagulaza negativni stafilokoki te Klebsiella pneumoniae i Pseudomonas aeruginosa. Kasna neonatalna infekcija vrlo se često javlja u nedonoščadi kao medicinska komplikacija, kod dugotrajno postavljenih katetera (urinarni, venski i arterijski) i endotrahealnog tubusa. Također, moguća je, nakon dugotrajnog liječenja antibioticima širokog spektra, pojava kasne infekcije prouzročene gljivicama, najčešće Candidom albicans.

*Fokalne bakterijske infekcije*, poput meningitisa i pneumonije, mogu postojati

ti izolirano ili se razvijaju tijekom neonatalne sepse. Meningitis se razvija u oko 20% rane i 10% kasne neonatalne sepse. U zemljama u razvoju incidencija meningitisa je oko 2 na 1000 živorođenih, a u razvijenim zemljama je oko 0,39 na 1000 živorođenih (40). U većini studija oko 30-50% novorođenčadi s meningitisom ima neurološki hendikep. Neonatalna pneumonija se može javiti kao izolirana infekcija, ali vrlo često je dio generalizirane infekcije. Klasifikacija prema vremenu pojavljivanja dijeli ih na: kongenitalnu ili intrauterinu pneumoniju, pneumoniju koja se manifestira unutar 48 h života i nastaje zbog patogenih mikroorganizama u porođajnom kanalu, te pneumonija koja se javlja iza 48 h života, koja je vrlo vjerojatno stečena nozokomijalno.

Zadnjeg desetljeća nije došlo do promjena u temeljnim principima liječenja sepse, meningitisa i pneumonije: započinjanje empirijskog liječenja antimikrobnim lijekovima koji obično uključuje kombinaciju antibiotika djelotvornih u slučaju gram pozitivne i gram negativne infekcije; pronalaženje i uklanjanje mogućeg ishodišta infekcije i simptomatsko potporno liječenje poremećaja organskih funkcija, što često uključuje ventilaciju, inotropnu i nutritivnu potporu (41).

#### Intrauterina infekcija i razvoj trajnog oštećenja mozga i pluća

Nova istraživanja najveći značaj pridaju povezanosti intrauterine infekcije s razvojem periventrikularne leukomalacije i bronhopulmonalne displazije.

*Perinatalno oštećenje mozga* važan je problem u neonatologiji. Klinička ispitivanja pokazuju da intrauterina infekcija, uz hipoksiju i ishemiju, ima važnu ulogu u perinatalnom oštećenju mozga, rezultirajući kasnim neurološkim oštećenjima uključujući cerebralnu paralizu (42). Oštećenje moždanog tkiva u nedonoščadi se opisuje kao: krvarenje u germinativni matriks, intraventrikularno krvarenje, intraparenhimna hiperehogenost i periventrikularna leukomalacija (PVL), a svako od njih može dovesti do neuroloških oštećenja (43). Incidencija PVL-a u nedonoščadi gestacije kraće od 34 tjedna u novijim je studijama 3-10% (44,45). Cistična PVL (cPVL) podrazu-

mijeva fokalne cistične nekrotične lezije bijele moždane tvari uz lateralne ventrikule i povezan je s povećanim rizikom za razvoj cerebralne paralize, osobito u prijevremeno rodene djece (46). Podaci govore da čak 60 do 100 posto novorođenčadi s cPVL-om razvije cerebralnu paralizu (47).

Većina teorija podrazumijevala je da su nekrotična područja u PVL-u hipoksično-ishemijske lezije koje su nastale kao rezultat oštećene perfuzije između graničnih područja opskrbe krvlju glavnih cerebralnih arterija (tzv. područje posljednjih livada), gdje je tlak perfuzije najniži. Periventrikularna područja najosjetljivija su na pad perfuzijskog tlaka i pad cerebralnog protoka krvi (48).

Mnoga istraživanja pokazuju da je u nedonoščadi incidencija PVL-a značajno veća nakon korioamnionitisa. Metaanaliza koja obuhvaća 26 studija, povezuje korioamnionitis s cPVL-om, zaključujući da nedonoščad koja je bila izložena korioamnionitisu ima trostruko veći rizik za cPVL (49). Dokazano je da TNF  $\alpha$  i IL-6 imaju direktno toksično djelovanje na oligodendrocite i mijelin dovodeći do oštećenja bijele moždane tvari (50, 51). Osim ovog direktnog neurotoksičnog djelovanja citokina, poznato je da citokini izazivaju redukciju fetalne perfuzije, prouzrokujući fetalnu hipotenziju i vazokonstrikciju krvnih žila pupkovine.

Postoje specifična razdoblja razvoja mozga tijekom kojih su neuroni u razvoju posebno osjetljivi i njihov razvoj može biti zaustavljen raznim okolinskim faktorima, uključujući i intrauterinu infekciju. Smatra se da su ta "posebno osjetljiva razdoblja" kada neuroni i glija stanice prolaze kroz mitozu i razdoblja stanične migracije i formacije histološke mikroarhitekture (52). Nedonoščad postkonceptijske dobi od 24 do 34 tjedna najosjetljivija je za razvoj PVL-a jer tada u periventrikularnom području dominiraju razvojni nezreli premijelinizirajući oligodendrociti, koji su ciljane stanice za djelovanje slobodnih radikala (53).

Antenatalna infekcija i upala čine tkivo mozga osjetljivijim na druge nokse, poput hipoksije i ishemije. Izloženost infekciji i proinflatornim citokinima

smanjuje prag kod kojeg hipoksija postaje neurotoksična, čineći mozak osjetljivijim na hipoksične inzulte (8, 15).

*Bronhopulmonalna displazija (BPD)* je definirana kao potreba za dodatnim kisikom ili ventilatornom potporom u dobi od 36 postkonceptijskih tjedana, a karakterizirana je kroničnim fibroproliferativnim promjenama s područjima emfizema i atelektaza, koje nastaju kao rezultat reparativnih procesa kojima je prethodila ozljeda plućnog tkiva i upala. Razvojem intenzivne neonatalne njege, uvođenjem mehaničke ventilacije i uporabe surfaktana poraslo je preživljavanje nedonoščadi porodne težine ispod 1.500 g, ali su se isto tako pojavile i nove komplikacije poput razvoja BPD-e.

Incidencija BPD-a za nedonoščad porodne težine od 501 do 1.500 g oko 22% (od 15 do 50%) (54, 55). Rane spoznaje u neonatologiji govore su u prilog tomu da je BPD posljedica teškog respiratornog distres sindroma, agresivne mehaničke ventilacije (barotrauma i volutrauma), toksičnosti kisika i upale koja nastaje zbog dugotrajne intubacije (8, 56). Nove spoznaje upućuju da prenatalni inflamatorni proces potiče sazrijevanje pluća, rezultirajući razvojem blažeg oblika akutne plućne bolesti. Ukoliko uslijede postnatalni inflamatorni procesi, prouzročeni mehaničkom ventilacijom i neonatalnom infekcijom, upalna reakcija u plućnom tkivu se produbljuje, promovirajući razvoj BPD-a (57).

Humana pluća su u sakularnom stadiju razvoja od 22. do 40. tjedna gestacije. Sekundarna septacija koja ukazuje na alveolarizaciju započinje oko 32. tjedna gestacije. To znači da su pluća nedonoščadi manjih gestacija, osim što nemaju surfaktanta, u fazi intenzivnog razvoja vrlo osjetljiva na sve vanjske faktore, što može dovesti do ometanja normalnog razvojnog procesa (8). Svaki antenatalni ili postnatalni događaj koji utječe na razvoj nezrelih pluća može dovesti do odgađanja alveolarizacije i razvoja krvnih žila (58).

Antenatalna uporaba glukokortikosteroida dovela je do značajnog smanjenja incidencije respiratornog distres sindroma, ali nije bitno utjecala na inciden-

ciju BPD-a. Jednako tako dokazano je da uporaba surfaktanta utječe na smanjenje incidencije respiratornog distres sindroma, ali nema odraza na učestalost BPD-a, što se objašnjava porastom preživljenja takve nedonoščadi koja je rizična za razvoj BPD-a (59). Prenatalna izloženost infekciji i povišenim koncentracijama citokina u amnijskoj tekućini i krvnim žilama pupkovine povezana je s većom učestalošću BPD-a (60). Dokazano je da je razvoj BPD-a povezan s mehaničkom ventilacijom dužom od sedam dana i postnatalnom infekcijom, ali se rizik dodatno povećava ako je postojala i intrauterina infekcija (61).

Pluća fetusa višestruko su izložena mogućnosti oštećenja infekcijom jer infekcija koja kolonizira majčin genitalni trakt može se proširiti između korioamniona i uterine stjenke. Fetus može gutati i aspirirati inflamatorne produkte u amnijskoj tekućini i razviti pneumoniju ili sepsu, a jednako je izložen djelovanju inflamatornih medijatora koji su prisutni u posteljici i amnijskoj tekućini. Činjenica da povećane koncentracije proinflatornih citokina i drugih medijatora upale mogu biti pronađene u aspiratu traheje prvog dana života govore u prilog hipotezi da je upalni proces započeo već *in utero* (8, 62).

Intrauterina infekcija i različiti postnatalni faktori dovode do upalnog odgovora koji oštećuje nezrela pluća i onemogućava normalnu alveolarizaciju i razvoj plućnih krvnih žila. Upalni odgovor karakteriziran je nakupljanjem neutrofila i makrofaga u bronhima i plućnom tkivu te otpuštanjem raznih proinflatornih medijatora i toksičnih radikala kisika koji oštećuju alveolarno-kapilarnu membranu i plućno tkivo. Povećana propusnost alveolarno-kapilarne membrane patognomonična je za rani stadij i povezana je s oštećenjem plućne funkcije. Prijelaz proteina iz krvi u alveole i dišne putove nedonoščeta javlja se unutar jednog sata nakon početka mehaničke ventilacije. Nedonoščad koja će razviti BPD u razdoblju od 10. do 14. postnatalnog dana ima značajno veću koncentraciju albumina u sekretu dišnih putova od nedonoščadi koja se oporavi nakon respiratornog distres sindroma.

Bakterijski endotoksini zaustavljaju proces alveolarizacije (63). Upalom inducirana ozljeda plućnog tkiva praćena je fazom obnavljanja, kompleksnim procesom koji je do sada samo dijelom razjašnjen. Upalni proces u plućnom tkivu dovodi do indukcije transformirajućeg faktora rasta  $\beta$  (TGF  $\beta$ ), koji ograničava upalnu reakciju i ima ključnu ulogu u remodelaciji i obnavljanju oštećenog plućnog tkiva, što dovodi do plućne fibroze (64). Iako mehanizam kojim fetalni upalni odgovor povećava rizik za razvoj BPD-a nije u cijelosti razjašnjen, čini se da je rana intrauterina upalna reakcija u plućnom tkivu ključna u patogenezi BPD-a. Smatra se da neravnoteža između proinflatornih i antiinflatornih mehanizama dovodi do prevage proinflatornih citokina koji su ključni u nastanku oštećenja plućnog tkiva već *in utero* (64).

Postnatalno glavni izvor upalne reakcije je mehanička ventilacija. Nedonoščad rijetko razvije BPD ako nije bila mehanički ventilirana. Tijekom mehaničke ventilacije nedonoščad nije izložena samo štetnom učinku volutraume, nego i upalnom učinku bakterijske kolonizacije donjih dišnih putova, lokalnoj iritaciji endotrachealnog tubusom i učestalim instilacijama i sukcijama malih količina fiziološke otopine, a svi zajedno potiču upalnu reakciju u plućnom tkivu. Sljedeći je izvor upalne reakcije u nedonoščadi neonatalna infekcija. Neonatalne infekcije, sepsa i nozokomijalne infekcije često se pojavljuju u nedonoščadi i povezane su lošim ishodom, uključujući i razvoj BPD-a (65).

Prema dostupnim podacima BPD nastaje zbog kompleksne interakcije između kemokina (proteina koji privlače upalne stanice), adhezivskih molekula (proteina koji olakšavaju transendotelialnu migraciju upalnih stanica iz krvnih žila), proinflatornih citokina i proteaza (proteina koji sudjeluju u oštećenju tkiva) i protuinflatornih citokina (proteina koji zaustavljaju oštećenje tkiva). Tijekom faze oporavka faktori rasta i druge tvari koje kontroliraju normalno sazrijevanje pluća i proces cijeljenja utječu na razvoj patološke strukture pluća (66). U svakog pojedinog nedonoščeta na konačan ishod, osim trajanja i intenziteta

upalnog procesa, utječe i prisutnost drugih faktora koji mogu potencirati (npr. mehanička ventilacija) ili suprimirati (npr. antenatalni kortikosteroidi) upalni proces (67). Razumijevanje procesa koji dovode do oštećenja, obnavljanja i sazrijevanja plućnog tkiva imat će ključnu ulogu u poboljšanju terapijskog pristupa BPD.

## Zaključak

Utjecaj intrauterine infekcije na neonatalni ishod vrlo je kompleksan. Intrauterina infekcija složenim imunološkim procesima dovodi do prijevremenog poroda, a isti mikroorganizmi mogu uzrokovati infekciju i u novorođenčeta.

Sva postnatalna zbivanja nadovezuju se na već započeta oštećenja raznih organskih sustava tijekom intrauterine infekcije. Antenatalnu infekciju ne treba odvajati od svih perinatalnih i postnatalnih zbivanja, nego je potrebno sva zbivanja tijekom fetalnog i neonatalnog razdoblja promatrati kao kontinuitet. Moguće je da daljnje smanjenje stope perinatalnog mortaliteta i morbiditeta među preživjelom nedonoščadi ovisi o pravodobnom otkrivanju i liječenju intrauterinih infekcija, te posljedičnom smanjenju broja prijevremenih poroda.

## LITERATURA

- Škrablin S. Perinatalna infekcija. *Gynecol Perinatol* 2010; 19 (1): 53-60.
- Edwards AD, Tan S. Perinatal infections, prematurity and brain injury. *Curr Opin Pediatr*, 2006; 18 (2): 119-24.
- Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med*. 2000; 342 (20): 1500-7.
- Tribe RM. A translational approach to studying preterm labour. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2007; 7 (1): 8.
- Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2004; 9 (6): 429-35.
- Bracci R, Buoncore G. Chorioamnionitis: a risk factor for fetal and neonatal morbidity. *Biol Neonate*. 2003; 83 (2): 85-96.
- Romero R, Chaiworapongsa T, Espinoza J. Micronutrients and intrauterine infection, preterm birth and the fetal inflammatory response syndrome. *J Nutr*. 2003; 133 (5): 1668-72.

- Murthy V, Kennea NL. Antenatal infection/inflammation and fetal tissue injury. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007; 21 (3): 479-89.
- Hagberg H, Wennerholm UB, Savman K. Sequelae of chorioamnionitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2002; 15 (3): 301-6.
- Redline RW. Placental inflammation. *Semin Neonatol*. 2004; 9 (4): 265-74.
- Dasanayake AP, Russell S, Boyd D, Madianos PN, Forster T, Hill E. Preterm low birth weight and periodontal disease among African Americans. *Dent Clin North Am*. 2003; 47 (1): 115-25.
- Škrablin S. Infekcija majke-rizik za novorođenče. U: *Neonatologija 2002 - zbornik radova*. Zagreb; Medicinska naklada, 2002; 22-7.
- Dražančić A, Grizelj V, Kuvačić O, Latin-Milković V. *Porodništvo*. 2. izd. Zagreb: Školska knjiga; 1999.
- Čulić V. Pregled, dijagnostika i praćenje intrauterinih infekcija. *Paediatr Croat* 2004; 48 (1): 180-91.
- Kendall G, Peebles D. Acute fetal hypoxia: the modulating effect of infection. *Early Hum Dev* 2005; 81 (1): 27-34.
- Redline RW. Inflammatory responses in the placenta and umbilical cord. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006; 11 (5): 296-301.
- Kos M. Upale i cirkulacijski poremećaji posteljice. U: Jukić S. *Patologija ženskog spolnog sustava*. Zagreb: AGM, 1995; 235-8.
- Malenica B. Nespecifična i specifična imunologija. *Paediatr Croat* 2005; 49 (1): 23-30.
- Mohan AR, Loudon JA, Bennett PR. Molecular and biochemical mechanisms of preterm labour. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2004; 9 (6): 437-44.
- Gibbs RS, Romero R, Hillier SL, Eschenbach DA, Sweet RL. A review of premature birth and subclinical infection. *Am J Obstet Gynecol*. 1992; 166 (5): 1515-28.
- Singh U, Nicholson G, Urban BC, Sargent IL, Kishore U, Bernal AL. Immunological properties of human decidual macrophages - a possible role in intrauterine immunity. *Reproduction*. 2005; 129 (5): 631-7.
- El-Bastawissi AY, Williams MA, Riley DE, Hitti J, Krieger JN. Amniotic fluid interleukin-6 and preterm delivery: a review. *Obstet Gynecol*. 2000; 95 (6): 1056-64.
- Moore RM, Mansour JM, Redline RW, Mercer BM, Moore JJ. The physiology of fetal membrane rupture: insight gained from the determination of physical properties. *Placenta*. 2006; 27 (11): 1037-51.

- Sadowsky DW, Novy MJ, Witkin SS, Gravett MG. Dexamethasone or interleukin-10 blocks interleukin-1beta-induced uterine contractions in pregnant rhesus monkeys. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 188 (1): 252-63.
- Olson DM, Skinner K, Challis JR. Prostaglandin output in relation to parturition by cells dispersed from human intrauterine tissues. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983; 57 (4): 694-9.
- Garfield RE, Hayashi RH. Appearance of gap junctions in the myometrium of women during labor. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140: 254-60.
- Van Meir CA, Matthews SG, Keirse MJ, Ramirez MM, Bocking A, Challis JR. 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase: implications in preterm labor with and without ascending infection. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82 (3): 969-76.
- Van Meir CA, Sangha RK, Walton JC, Matthews SG, Keirse MJ, Challis JR. Immunoreactive 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (PGDH) is reduced in fetal membranes from patients at preterm delivery in the presence of infection. *Placenta*. 1996; 17 (5-6): 291-7.
- Shim SS, Yoon BH, Romero R et al. The frequency and clinical significance on intra-amniotic inflammation in patients with preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 83.
- Bashiri A, Burstein E, Mazor M. Cerebral palsy and fetal inflammatory response syndrome: a review. *J Perinat Med*. 2006; 34 (1): 5-12.
- Romero R, Espinoza J, Goncalves LF et al. Fetal cardiac dysfunction in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 16: 146-57.
- Yanowitz TD, Jordan JA, Gilmour CH et al. Hemodynamic disturbances in premature infants born after chorioamnionitis: association with cord blood cytokine concentrations. *Pediatr Res* 2002; 51: 310-6.
- Garnier Y, Coumans AB, Jensen A, Hasaart TH, Berger R. Infection-related perinatal brain injury: the pathogenic role of impaired fetal cardiovascular control. *J Soc Gynecol Investig* 2003; 10: 450-9.
- Ferber A, Minior VK, Bornstein E, Divon MY. Fetal "nonreassuring status" is associated with elevation of nucleated red blood cell counts and interleukin-6. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1427-9.
- Di Naro E, Cromi A, Ghezzi F et al. Fetal thymic involution: a sonographic marker of the fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 153-9.
- Polin RA, Parravicini E, Regan JA, Taeusch HW. Bacterial sepsis and meningitis. U: *Taeusch HW, Ballard RA i Gleason CA. Avery's diseases of the newborn*. 6. izd. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005; 551-68.

37. American Academy of Pediatrics. Red Book 2003. 26<sup>th</sup> ed. 2003; 117-123, 237-43, 561-73, 584-91.
38. MacDonald MG, Mullet MD, Seshia MMK. Avery's Neonatology. Pathophysiology and management of the Newborn. 6. izd. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005.
39. Remington JS, Klein JO. Infectious Diseases of the Fetus & Newborn Infant. 4. izd. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1995.
40. Dear P. Infection in the newborn. U: Rennie JM: Robertson's Textbook of Neonatology, 3. izd. Churchill Livingstone, 2005; 1011-92.
41. Juretić E. Rana novorođenačka sepsa. Gynecol Perinatol 2010; 19 (1): 61-7.
42. Leviton A. Preterm birth and cerebral palsy: is tumor necrosis factor the missing link? Dev Med Child Neurol. 1993; 35 (6): 553-8.
43. Kent A, Lomas F, Hurrion E, Dahlstrom JE. Antenatal steroids may reduce adverse neurological outcome following chorioamnionitis: neurodevelopmental outcome and chorioamnionitis in premature infants. J Paediatr Child Health. 2005; 41 (4): 186-90.
44. Kumazaki K, Nakayama M, Sumida Y, Ozono K, Mushiaki S, Suehara N, Wada Y, Fujimura M. Placental features in preterm infants with periventricular leukomalacia. Pediatrics. 2002; 109 (4): 650-5.
45. de Vries LS, Rennie JM. Preterm brain injury: preterm cerebral haemorrhage. U: Rennie JM: Robertson's Textbook of Neonatology, 3. izd. Churchill Livingstone, 2005; 1148-69.
46. Rees S, Inder T. Fetal and neonatal origins of altered brain development. Early Hum Dev. 2005; 81 (9): 753-61.
47. Leviton A, Paneth N. White matter damage in preterm newborns - an epidemiologic perspective. Early Hum Dev. 1990; 24 (1): 1-22.
48. Holcroft CJ, Askin FB, Patra A, Allen MC, Blakemore KJ, Graham EM. Are histopathologic chorioamnionitis and funisitis associated with metabolic acidosis in the preterm fetus? Am J Obstet Gynecol. 2004; 191 (6): 2010-5.
49. Wu YW, Colford JM Jr. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta-analysis. JAMA. 2000; 284 (11): 1417-24.
50. Dammann O, Leviton A. Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm newborn. Pediatr Res. 1997; 42 (1): 1-8.
51. Gunn AJ, Parer JT, Mallard EC, Williams CE, Gluckman PD. Cerebral histologic and electrocorticographic changes after asphyxia in fetal sheep. Pediatr Res. 1992; 31 (5): 486-91.
52. Huleihel M, Golan H, Hallak M. Intrauterine infection/inflammation during pregnancy and offspring brain damages: possible mechanisms involved. Reprod Biol Endocrinol. 2004; 2: 17.
53. Kapitanović Vidak H, Grubešić Z, Kapitanović S. Polimorfizmi gena za citokine, perinatalna infekcija i cerebralna paraliza. Paediatr Croat 2008; 52: 151-7.
54. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Pappale LA, Stoll BJ, Verter J, Temprowsa M, Wright LL, Ehrenkranz RA, Fanaroff AA, Stark A, Carlo W, Tyson JE, Donovan EF, Shankaran S, Stevenson DK. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics. 2001; 107 (1): 1.
55. Greenough A, Milner AD Chronic lung disease. U: Rennie JM: Robertson's Textbook of Neonatology, 3. izd. Churchill Livingstone, 2005; 554-72.
56. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. N Engl J Med. 1967; 276 (7): 357-68.
57. Watterberg KL, Gerdes JS, Cole CH, Aucott SW, Thilo EH, Mammel MC, Couser RJ, Garland JS, Rozycki HJ, Leach CL, Backstrom C, Shaffer ML. Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial. Pediatrics. 2004; 114 (6): 1649-57.
58. Jobe AH, Ikegami M. Antenatal infection/inflammation and postnatal lung maturation and injury. Respir Res. 2001; 2 (1): 27-32.
59. Jobe AH. Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia. Semin Neonatol. 2003; 8 (1): 9-17.
60. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. Pediatrics. 1996; 97 (2): 210-5.
61. Van Marter LJ, Dammann O, Allred EN, Leviton A, Pagano M, Moore M, Martin C; Developmental Epidemiology Network Investigators. Chorioamnionitis, mechanical ventilation, and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants. J Pediatr. 2002; 140 (2): 171-6.
62. Yoon BH, Romero R, Jun JK, Park KH, Park JD, Ghezzi F, Kim BI. Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. Am J Obstet Gynecol. 1997; 177 (4): 825-30.
63. Kent A, Dahlstrom JE. Chorioamnionitis/funisitis and the development of bronchopulmonary dysplasia. J Paediatr Child Health. 2004; 40 (7): 356-9.
64. Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: a continuing story. Semin Fetal Neonatal Med. 2006; 11 (5): 354-62.
65. Watterberg K. Anti-inflammatory therapy in the neonatal intensive care unit: present and future. Semin Fetal Neonatal Med. 2006; 11 (5): 378-84.
66. Bose CL, Dammann CE, Laughon MM. Bronchopulmonary dysplasia and inflammatory biomarkers in the premature neonate. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2008; 93 (6): 455-61.
67. Kramer BW, Kallapur S, Newnham J, Jobe AH. Prenatal inflammation and lung development. Semin Fetal Neonatal Med. 2009; 14 (1): 2-7.

## Summary

## INTRAUTERINE INFECTION AND NEWBORN

M. Štimac, J. Blašković-Kokeza

*Intrauterine infection is associated with preterm delivery and it has great influence at maternal and neonatal mortality and morbidity. The interaction between products of microorganism and activation of prostaglandins is responsible for the beginning of preterm delivery. The infection is spread to the fetus if there are signs of funisitis. The damage of many organs may be developed during the fetal inflammatory response. During the neonatal period the intrauterine infection is associated with early onset sepsis, meningitis and pneumonia, as well with development of cystic periventricular leukomalacia and bronchopulmonary dysplasia. It is possible that the number of premature deliveries and consequences of prematurity can be decreased by seeking and treating intrauterine infection. In this article we present recent data about influence of intrauterine infection at preterm delivery and on neonatal outcome.*

Descriptors: INTRAUTERINE INFECTION, PRETERM DELIVERY, FETAL INFLAMMATORY RESPONSE, POSTNATAL INTRAUTERINE INFECTION, PERIVENTRICULAR LEUKOMALACIA, BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA