

Dubravko Habek

UDK: 618.2(497.5-35Bjelovarsko-bilogorska županija)  
Pregledni članak  
Rukopis prihvaćen za tisak: 22. 5. 2013.

## DUGOROČNE POSLJEDICE NEPOVOLJNIH PERINATALNIH ZBIVANJA

### Sažetak

Posljednjih desetljeća nepobitno je dokazano da unutrašnji i izvanjski uvjeti koji vladaju tijekom trudnoće, izravno koreliraju s rastom i razvojem nerođenoga djeteta, imaju izravni utjecaj na njegov novorođenački i dojenački razvoj, a posebice na dugoročni razvoj kroz cijeli život. Nepovoljna perinatalna zbivanja tijekom trudnoće (majčina malnutricija, hipoksija, upala) povezana su s brojnim ranim i kasnim poremećajima intermedijarnoga metabolizma i morfološkim promjenama, što postupno uzrokuje rani ili kasni pobol. Tako je dokazano da fetalna hipoksija ili intrauterina upala izravno koreliraju s učestalošću neuromotornoga oštećenja djeteta, posebice cerebralne pareze u više od 90% nastanka za vrijeme trudnoće, a čija se incidencija nije smanjila unatrag šesdeset godina usprkos naprednoj perinatalnoj skrbi. Također, načini rađanja (npr. povišenje incidencije carskih rezova) imaju sve više poveznica s kasnijim nepovoljnim utjecajem na zdravlje i kvalitetu života, povišenom incidencijom upalnih kroničnih bolesti crijeva, alergija i astme. Sindrom iznenadne dojenačke smrti, aterogeneza, hipertenzija, dijabetes, astma te cerebrovaskularni i srčani udar, pa autizam i hiperaktivni poremećaji imaju začetke u nepovoljnim zbivanjima tijekom trudnoće, posebice uzrokovani spomenutom hipoksijom i upalom.

U radu su predstavljene spoznaje o utjecaju nepovoljnih zbivanja tijekom trudnoće i porođaja na zdravlje i kvalitetu života u odrastanju i odrasloj dobi te njihove međusobne poveznice. Pokušat će se prikazati i povezati međusobnost pojedinih bolesti i uzroka smrti u Bjelovarsko-bilogorskoj županiji s navedenim spoznajama, te izdvojiti možebitne čimbenike rizika i načine života.

**Ključne riječi:** perinatalna zbivanja; poremećaji intermedijarnog metabolizma; morfološke promjene; incidencije; kronične bolesti.

### Uvod

Posljednja tri desetljeća razvojem perinatalne medicine, posebice ultrazvučne dijagnostike, ali i kasnijim kontroliranim pedijatrijskim i epidemiološkim studijama nepobitno je dokazano da su endogeni i egzogeni uvjeti tijekom trudnoće odgovorni

za rani i kasniji tijek izvanmaterničnoga života. Premda je razvoj fetomaternalne skrbi dosegnuo neslućeni vrh promatranjem fetalnoga neurološkog statusa i fetalnoga ponašanja, fetalne i maternalne hemodinamike tijekom trudnoće te biohumoralnoga odgovora na nepovoljna stanja, incidencija cerebralne pareze (CP) nije se smanjila posljednjih pola stoljeća usprkos povišenoj incidenciji dovršenja porođaja carskim rezom u rizičnih i nerizičnih trudnoća.

Nepovoljni uvjeti koji vladaju tijekom trudnoće, najčešće poput majčine pa fetalne malnutricije, hipoksije ili upale, mogu ostaviti posljedice na razvoj fetalnoga mozga, a time i kasniji ometeni neuromotorni i kognitivni razvoj djeteta. Poremećeni intermedijarni metabolizam u sindromu intrauterinoga zastoja fetalnoga rasta (engl. *intrauterine growth restriction-IUGR*) i sindrom prijevremenoga porođaja povezani su s visokim perinatalnim mortalitetom (4-8 puta veći), ranim otežanim adaptacijskim sindromom, te kasnijim morbiditetom, poput rane aterogeneze, koagulopatije i hipertenzije, što može uzrokovati povišenu incidenciju kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih udara sa svim posljedicama od nagle smrti do trajnoga invaliditeta. [1-7]

U ovom preglednom radu prikazat će se poveznica između nepovoljnih intrauterinih i ranih neonatalnih (perinatalnih) zbivanja s dugoročnim posljedicama po zdravlje i kvalitetu življenja.

### **Majčin način života i navike**

Reprodukcijaska toksikologija i teratologija dokazala je poznate sindrome uzrokovane lijekovima i načinom života trudnice. Majčin stres, anksioznost, pa štetne navike poput pušenja, alkoholizma, narkomanije i uzimanja nekih lijekova dokazano su povezani s brojnim sindromima koji se reflektiraju na razvoj djeteta i daljnji život. Tako je danas dokazano da lijekovi i tvari, koji uzimanjem u trudnoći uzrokuju neurokognitivne poremećaje, minimalnu cerebralnu disfunkciju, ADHD te poremećaje u psihosocijalnom razvoju jesu: nikotin i metaboliti nikotina, kokain, heroin, alkoholna pića, poliklorirani bifenili, benzodiazepini, antiepileptici, antikonvulzivi i  $\beta$ -mimetici. [7-9]

Prenatalni maternalni kronični stresovi uz posebice niske socijalne uvjete života ukazuju na veću incidenciju depresije tijekom trudnoće, povišenu incidenciju uranjenoga rađanja i razvoja IUGR-a što skupno uzrokuje veći perinatalni pobol (posebice neuromotorna oštećenja) i pomor. [10] Zna se da povišena koncentracija kortizola i katekolamina imaju utjecaja na receptorski sustav fetalnoga mozga u razvoju i mijenjaju topobiokemiju i receptorske odnose. Tako je, primjerice, majčina anksioznost posebice štetna u ranom razvoju fetalnoga mozga na kasniji kognitivni razvoj, smetnje ponašanja i emocija, te lateralizaciju orijentacije ruku dekstrotip / lijevotip. [11]

Sontag je još 1962. godine upozoravao da su hiperaktivni fetusi kasnije značajno hiperaktivna djeca [12], a Jakobovits [13] navodi da neurotična ili autistična djeca

u odrasloj dobi često prelaze u psihopatiju i nalazi poveznicu maternalnog stresa tijekom trudnoće i kasnijeg abnormalnog razvoja i sklonosti duševnim bolestima. Tako su i britanski psihijatri dokazali da maternalni stres u trudnoći povisuje rizik od shizofrenije u kasnijoj dobi uspoređujući ratni stres, paniku i depresiju u trudnica, posebice u prvom tromjesečju trudnoće, koje su bile svjedocima invazije na Nizozemsku 1940. godine. [14] Slične rezultate utjecaja negativnih egzogenih čimbenika, kao što su majčina malnutricija, niska porođajna težina i mršavost tijekom djetinjstva na nastanak shizofrenije dokazali su Wahlbeck i sur. na finskoj studiji [15], te Boog i sur. [16] koji su istraživali opstetričke komplikacije s incidencijom shizofrenije u adolescenciji i mlađoj odrasloj dobi. Prema multicentričnim studijama i meta-analizama rizik nastanka shizofrenije povezan je s perinatalnim komplikacijama: višeplođnim trudnoćama, dijabetesom, Rhesus nepodudarnošću, krvarenjima u trudnoći, preeklampsiji te prijevremenom porođaju, odnosno intrauterinoj upali kao uzrokom prijevremenoga prsnuća vodenjaka. Brown, primjerice, povezuje nefektivne psihoze s preboljelom perinatalnom rubelom. [17]

Majčina malnutricija i hipoksija nastale zbog uteroplacentarne nutritivske i respiracijske insuficijencije rezultiraju nastankom fetalne malnutricije-hipotrofije (IUGR), a očituje se kao poremećena distribucija stanica u tkivima, poremećenost hipotalamus-hipofizne osovine, poremećenost metaboličke aktivnosti i funkcije organa u konačnici. Dizmaturna djeca oduvijek su bila pažnjom pedijataru zbog dugoročnoga pobola i praćenja. Maternalna malnutricija, smanjena tjelesna aktivnost, dijeta i pušenje u trudnoći čimbenici su rizika na kasniji nastanak osteoporoze te hipertenzije. [18, 19] Naime, dokazano je još 1977. godine da je kod dizmaturne djece i premturane djece niske porođajne težine, raspon cerebralnih ozljeda raznih stupnjeva i kliničke slike sve do CP 1,6-33 %, a kritična porođajna masa iznosila je po ovom istraživanju 1.500 grama [20], dok je još 1953. godine Alm [21] dokazao zaostalost tjelesnu težinu, odnosno somatski rast tijekom djetinjstva i odrastanja u dizmaturne i nedonošene djece niske porođajne težine. Roseboom i sur. [22] su dokazali da je majčino gladovanje tijekom trudnoće kao posljedica ratnog i poslijeratnog stresa i uvjeta života (1944.-1945. rođeni u Amsterdamu) povezano s kasnijim značajnijim pobolom u odrasloj dobi, posebice od kardiovaskularnih bolesti, što povisuje ukupni kardiovaskularni mortalitet. Naime, poremećeni intermedijarni metabolizam izaziva inzulinsku rezistenciju, hipotrofiju skeletnoga mišićja, hiperlipidemiju, te poremećaj sinteze aminokiselina i čimbenika koagulacije. Čimbenici koagulacije sintetiziraju se u jetri, a kako je masa jetre volumetrijski značajno snižena u IUGR-u, tako je i produkcija čimbenika značajno poremećena. Navedeni poremećaji izazivaju stoga ranu aterogenezu, koagulopatiju s povećanom agregacijom trombocita, smanjenu vaskularnu elastičnost i potom hipertenziju, a time etiopatogenetski kasnije povećavaju kardiovaskularni i cerebrovaskularni pobol i pomor. [23, 24]

Kronično pušenje u trudnoći je posebice dobro izučavano na prenatalne i dugoročne postnatalne posljedice nepovoljnih perinatalnih zbivanja koje uključuju

hiperkarbiju, posteljičnu insuficijenciju te poremećeni intermedijarni metabolizam. Tako je zbog smanjenja porođajne mase u majki kroničnih pušačica (> 15-20 cigareta dnevno), uz ostali biohumoralni i hemodinamski odgovor fetusa definiran fetalni pušački sindrom [25], poremećeni rani neuromotorni razvoj fetusa inverzijom normalne fetalne motorike i korist patološke [26], te kasniji desetogodišnji poremećeni razvoj djece u kognitivnom i psiholingvističkom razvoju te češćoj kroničnoj opstrukcijskom bolesti pluća. [20, 25, 27] Fetalni pušački sindrom uključuje pojavnost malformacija (deformacije ekstremiteta, policistični bubrezi, atrijski septalni defekt, gastrohiza, kranijalne deformacije, heilognatopalatoshiza), IUGR kojeg ima oko 30 %, povišenu 30 % incidenciju prijevremenog porođaja prijevremenim prsnućem plodovih ovoja, 2-3 puta više abrupcije posteljice, placente previje, te za oko 30 % povišen ukupni perinatalni mortalitet i morbiditet. Kod djece majki kroničnih pušačica povišen je rizik debljine, dislipidemije i dijabetesa [28], povišen rizik astme u dječjoj i adolescenetnoj dobi [29] te 2-3 puta veća incidencija SIDS-a (aktivno ili pasivno pušenje u trudnoći, dijeljenje kreveta s majkom). [30, 31] Pušenje u ranoj trudnoći u nulipara povezano je s povišenom incidencijom IUGR-a [32], s abnormalnim psihomotoronim i neuromotornim razvojem, te povišenim rizikom problema ponašanja u djetinjstvu. [33] Također, pronađen je loši prirast težine nakon sedam godina po porođaju iza fetalnog pušačkoga sindroma te povišena incidencija tumora mozga u djece, limfoma, leukemija i Wilmsova tumora. [34]

Abusus heroína i kokaina u trudnoći uzrokuju dugotrajne neurološke i neurobihevioralne abnormalnosti u dojenačkoj dobi i djetinjstvu [35], razvoj IUGR-a 31 % : 10 % (simetrični zastoj cca 151 g [36], prijevremeni porod 32 % : 14 %, te emocijske i kognitivne poremećaje i poremećaje u ponašanju). [37]

Majčin alkoholizam u trudnoći („*prenatal drinking*“) uzrokuje embriofetalni alkoholni sindrom kojega karakteriziraju mentalna retardacija, malformacijski sindromi (kraniofacijalna dizmorfija, mikrocefalija, epicanthus, specifični „*prćasti nos*“, retrognatija, dizmorfija uški, holoprozencefalija, skeletne anomalije, srčane greške (VSD) te razvoj IUGR-a s dugoročnim posljedicama u zakašnjelom neuromotornom razvoju, spomenutoj mentalnoj retardaciji, smetnjama ponašanja u djetinjstvu, školskom neuspjehu i kasnijoj sklonosti razvoju alkoholizma. [38, 39]

Sindrom iznenadne dojenačke smrti također je primjer dugotrajnih nepovoljnih perinatalnih zbivanja (hipoksija, upala) i poveznica s ovim tragičnim događajem. Nekada makroskopski „negativni“ obdukcijски nalazi ukazivali su na nedostižnost etiopatogeneze ove naprasne smrti u kolijevci, no ultramikroskopski nalazi središnjega živčevlja pokazuju da dojenčad ima morfološke promjene mozgovine i receptorske defekte kao posljedicu dugotrajnoga izlaganja štetnim izvanjskim utjecajima. Do danas su brojne studije dokazale perinatalne i postnatalne čimbenike rizika za nastanaka SIDS-a koji su razvidni u *Tablici 1*. [23, 40-44]

**Tablica 1.** Poznati perinatalni i postnatalni čimbenici rizika za nastanak SIDS-a [23, 40-44]

Perinatalni čimbenici rizika za nastanak SIDS-a	Postnatalni čimbenici rizika za nastanak SIDS-a
<ul style="list-style-type: none"><li>- aktivna ili pasivna ekspozicija duhanskome dimu u trudnoći</li><li>- konzumiranje droge, alkohola i kave u trudnoći</li><li>- konzumiranje lijekova u trudnoći (npr. barbiturata)</li><li>- intrauterini zastoj fetalnoga rasta</li><li>- uteroplacentarna insuficijencija</li><li>- preeklampsija</li><li>- anemija u trudnoći</li><li>- nedonošenost (60 %)</li><li>- niska porodna težina (40 %)</li><li>- višeploidna trudnoća</li><li>- multiparitet</li><li>- prenatalna hipoksija (s reanimacijom ili bez nje)</li><li>- kratki razmak između dvije trudnoće</li><li>- mlađe trudnice od 20 godina</li><li>- starije trudnice od 35 godina</li><li>- kardiocirkulatorne, pulmonalne i endokrine bolesti majke (hipotireoza, trombofilija)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- neurorizična djeca</li><li>- djeca iz socijalno ugroženih skupina</li><li>- pasivno pušenje (postnatalna ekspozicija duhanskome dimu)</li><li>- spavanje djece potrbuške (s ponovnim udisanjem izdahnutoga zraka)</li><li>- pretopljavanje dojenčeta</li><li>- muški spol dojenčadi (50-75 %)</li><li>- SIDS se znakovito češće pojavljuje u zimskim mjesecima, danima tijekom blagdana i vikenda te u ranim jutarnjim satima</li></ul>

### Upala i hipoksija

Intrauterina infekcija uvijek je bila razlog opstetričke zabrinutosti, jer je svako prijevremeno prsnuće vodenjaka (*engl. premature preterm rupture of membrane - PPRM*), prijevremeni porođaj ili pak terminski protrahirani febrilni porođaj zbog PPRM-a imao nepovoljniji ukupni perinatalni ishod. Za uzročnika prijevremenoga porođaja i čimbenika rizika nastanka neuromotornih kroničnih oštećenja djece, teške manifestne, ali i one subkliničke infekcije tijekom trudnoće, odavna su temelj istraživanja perinatologa, pedijataru i epidemiologa. Poznato je da rane perinatalne infekcije imaju i teratogeni udjel od 2-3 %. [20, 45]

Temeljem brojnih istraživanja dokazano je da su moždana oštećenja, koja rezultiraju CP-om, povezana s kroničnom intrauterinom hipoksijom, odnosno nepovoljnim intrauterinim zbivanjima (malformacije, infekcija) u više od 90 % slučajeva, da na peripartalnu hipoksiju otpada svega oko 2 %, a ostalih do 8 % na rano postnatalno razdoblje (infekcija, sepsa). Perinatalna asfiksija najčešći je uzrok intrauterine

fetalne smrti 50 - 70 % svih uzroka smrti. Ako hipoksija perzistira, pojavit će se generalizirani fenomen vazomotorne paralize iz zaštitnoga učinka fetalne vazocentralizacije. Cerebralni protok je mehanički smanjen sve do pojave cerebralnoga edema i kao rezultat toga, povećanja intrakranijskog tlaka. Cerebralni edem je uzrokovan lokalnim nakupljanjem laktata kao rezultat produženog anaerobnog metabolizma koji utječe na permeabilnost staničnih membrana, povećavajući intracelularni osmotski tlak što dovodi do edema i nekroze tkiva. Tipično hipoksično oštećenje mozga („*fetal stroke*“ - fetalni moždani udar) uključuje intraventrikularno ili periventrikularno krvarenje, edem mozga i kompresiju s kolapsom subarahnoidalnoga prostora. Fokalna moždana ishemična ili upalna oštećenja pretavaruju se u kolikvacijsku nekrozu s razvojem porencefalije te žarišta epilepsije ili CP-a. [1, 2, 45, 46]

Intrauterina infekcija uz sistemski fetalni odgovor ostavlja posljedice na fetalnom mozgu u morfološkom vidu periventrikularne leukomalacijske encefalopatije (PVLE), koja se najčešće javlja od 23. do 32. tjedna trudnoće, a sama infekcija izaziva PPRM i pogoršava PVLE uz tri puta veći rizik nastanka CP-a nakon infekcijom uzrokovanog prijevremenog porođaja. Febrilitet roditelja znakovito korelira s kasnijom lošijom neverbalnom inteligencijom u prijevremeno rođene djece. [45] Zapravo je sistemski, pa fokalni fetalni vaskulitis nastavak funikulitisa, korioamnionitisa te placentitisa najčešće uzrokovan BHSB-e infekcijom, infekcijom *E.coli* kod, primjerice, majčine urosepse, *Klebsiellom* i drugim bakterijama i virusima (npr. CMV). Tako je OR u fokalnim oštećenjima mozga kod placentitisa iznosio 1,7, a difuzna oštećenja mozga imala su OR 1,6, dok je funikulitis kao izolirani čimbenik rizika imao visoki OR 11 u oštećenju bijele moždane tvari i pozitivnu citokinemiju koja je u nedonoščadi značajno povezana s neonatalnom sepsom, plućnim bolestima, mehaničkom ventilacijom i nekrotičnim enterokolitisom. Prematuritet i upala najznačajniji su rizik nastanka oštećenja mozga (CP) i retinopatije. Obdukcija takve nedonoščadi pokazala je dugotrajnu bakterijemiju povezanu s telencefaličkom leukoencefalopatijom. Dugoročne posljedice intrauterine infekcije su: oštećenja mozga, kronična opstruktivska bolest pluća, motorički i senzorički deficit, autizam, retinopatija. Nedavna dvogodišnja studija ukazala je na teške neuromotoričke posljedice, posebice na kognitivne funkcije nakon dokazane intrauterine infekcije prema Bayleyeovoj mentalnoj skali [45-49], te poveznicu između intrauterine infekcije i nastanka autizma i kasnije shizophrenije. [50]

### **Porođaj carskim rezom i dugoročni ishod**

Kao značajan čimbenik rizika na dugoročni ishod i kvalitetu života već duže vrijeme pedijatri, ali i drugi stručnjaci, upozoravaju na porođaj primarnim, elektivnim carskim rezom do nedosegnutoga termina porođaja (< 39. tjedna trudnoće), što je temeljeno dokazom da elektivni carski rez nakon 38+4 tjedna trudnoće signifikantno

smanjuje rizik za prijam u jedinicu neonatalnoga intenzivnoga liječenja (engl. *neonatal intensive care unit - NICU*) zbog respiracijskog distresnog sindroma (RDS), značajno češćeg kod djece upravo rođene u tzv. „kasno prematurno vrijeme“. [51, 52]

Nedvojbeno je carski rez s postotkom od oko 15 % medicinskih indikacija smanjio perinatalni mortalitet u našoj zemlji i svijetu [53, 54], no povišenje incidencije ovoga zahvata u razvijenim zemljama, kao i u zemljama u razvoju, nije smanjio incidenciju CP-a unatrag više desetljeća [7], a pošto postoje u nas vrlo rijetki registri neonatalnoga i dojenačkoga morbiditeta (isključivo cerebralnih oštećenja) i kasnijega pobola djece, nemoguće je epidemiološki procijeniti retrospektivnim studijama prema dokumentaciji učinak i potrebitost većega broja ovoga zahvata.

Zbog neprolaska djeteta kroz porođajni kanal, izvođenjem carskoga reza izostaje kompresija prsišta i prirodni biohumoralni te lokalni i sustavni imunološki porođajni stres, pa se smatra da su djeca porođena elektivnim carskim rezom podložna alergijskim i autoimunim bolestima, što je i dokazano u posljednje vrijeme brojnim studijama. U ranom neonatalnom razdoblju pronađena je otežana plućna maturacija-adaptacija i RDS uz tranzijentnu tahipneju [55, 56], češća hipoglikemija [57], lošija termogeneza [58], reduciraniji refleks sisanja i potreba za dojenjem [56], češća perzistirajuća plućna hipertenzija, te zbog navedenog morbiditeta češći prijem u NICU. [58]

Nove nacionalne kohortne studije ukazale su na signifikantno povišenu incidenciju kroničnih upalnih bolesti crijeva u djece koja su rođena carskim rezom u Švedskoj 1973. -2006., te Danskoj 1973. - 2008. godine. [59] Ovu studiju potkrepljuje nedavno objavljeno američko istraživanje, koje ističe da porođaj elektivnim carskim rezom oštećuje novorođenačku crijevnu floru (intestinalni mikrobiom). Istraživači su proučavali četveromjesečnu dojenčad te su našli značajno smanjenje normalnog crijevnog mikrobioma iz reda *Escherichie*, *Shigelle* i *Bacteroides*. Premda su rezultati oporavka crijevne flore nedvojbeno bolji dojenjem, oni predlažu drugačiju prehranu dojenčadi rođene elektivnim carskim rezom zbog smanjenog imunološkoga odgovora. [60]

Kasnije je dokazan značajno veći pobol djece nakon elektivnoga carskoga reza od bronhoopstrukcijskog sindroma ( $p > 0,0001$ ) 5,5 % : 2,1 % [51], a druge su studije pokazale pretjeranu sklonost atopijama, pa tako i 20 % povišeni rizik nastanka astme [61], 20 % povišeni rizik alergija [62, 63], alergije na kravlje mlijeko [64] te druge nutritivske alergije. [65] Pronađena je povišena DNA-metilacija u leukocitima [66] te 20 % povišeni rizik za nastanak tipa 1 šećerne bolesti. [67]

**Tablica 2.** Perinatalni mortalitet, broj porođaja i postotak dovršenja porođaja carskim rezom u rodilištu Medicinskog centra i Opće bolnice u Bjelovaru 1991. - 2011. godine [53, 54]

Godina	Broj porođaja	Carski rez / %	Perinatalni mortalitet > 500 g / ‰
1991.	3308	5,4	11,7
1992.			
1993.			
1994.	1195	7,3	10,9
1995.	1188	7,3	8,4
1996.	1209	7,2	5,8
1997.	1123	7,2	4,5
1998.	1095	10,3	11,0
1999.	920	10,6	14,1
2000.	787	10,8	11,4
2001.	768	15,6	6,5
2002.	768	15,1	1,3
2003.	766	14,8	9,1
2004.	758	18,9	7,9
2005.	773	15,6	5,2
2006.	751	15,3	5,3
2007.	711	18,9	5,6
2008.	713	19,2	2,8
2009.	740	16,8	6,8
2010.	742	20,8	10,7
2011.	655	23,3	3,1
Ukupno	18970	13,70 %	7,52 ‰

## Rasprava

Nepovoljna intrauterina zbivanja (malnutricija, hipoksija, upala) nedvojbeno su povezana s kroničnim bolestima u odrasloj dobi, posebica ona koja su rezultirala rađanjem djece niske porođajne težine, bilo prematuriteta ili dizmaturiteta (perinatalna morfometrijska odstupanja) i to povišenjem incidencija koronarne i cerebrovaskularnih bolesti, hipertenzije te inzulin-neovisnog dijabetesa i osteoporoze. [8, 68, 69]

Engleski ortoped Wiliam John Little je još 1843. i 1844. godine u Londonu u svojoj knjizi o deformitetima opisao spazmodički tetanički rigiditet u novorođenčadi koji povezuje s ozljedama tijekom porođaja, abnormalnom parturicijom i premturim porođajem te uvodi pojam *asphyxia neonatorum*. Godine 1861. Little podastire



tezu u londonskom Društvu opstetričara da porođajna asfiksija ostavlja posljedice u vidu oštećenja središnjega živčevlja, te time definira vezu između oštećenja mozga i pojave neuroloških posljedica. [70] CP je nepopravljiva motorna bolest koja zahvaća otprilike 2-3 % na 1000 djece školske dobi i njena incidencija nije se mijenjala unazad pola stoljeća usprkos suvremenoj i sveobuhvatnoj antenatalnoj skrbi, kako je poznato. [7]

Višečimbenični nepovoljni uzroci djeluju na fetalni mozak u razvoju, što su dokazala i daljnja istraživanja sve do danas, pa tako i rad Rosena i Hobela iz 1986. koji tumači poveznicu između asfiktivnih perinatalnih zbivanja s nastankom epilepsije i CP-a. [71] Uzevši < 2.500 grama kao porođajnu težinu koja je smatrana dizmaturitetom, mnogi su istraživači dokazivali povezanost niske porođajne težine s dugoročnim neurološkim oštećenjima i CP-om, tada (i sada) najupečatljivijim kao neurorazvojnim poremećajem. Tako je, primjerice, Ylppo još 1919. godine iznio podatak da su do osme godine života dizmaturna djeca imala 7,4 % imbeciliteta i 3,1 % spastične pareze. [72] Capper je 1928. godine donio sljedeće podatke: do 19. godine života učestalost 7 % imbeciliteta, 67 % debiliteta i 5 % CP-a. [73] Blegen [74] je u svojim istraživanjima djece dobi 8 - 17 godina utvrdio razne mentalne poremećaje od 7,5 %. Holnar sa suradnicima je u mađarskoj studiji na uzorku 356 dizmaturne djece (> 2.500 grama od 1. do 8. godine života) uočio značajne statomotorične i lingvističke poremećaje uz 4,4 % cerebralnih oštećenja, te poremećeni mentalni razvoj u novorođenčadi s IUGR-om. Do sličnih zaključaka došao je i Markany sa sur. [20, 75], potom i drugi [76] na uzorku 396 dizmaturne i nedonošene djece pronašli su motoričke i kognitivne (IQ) poremećaje koji su izravno korelirali s cerebralnim oštećenjima u djece u dobi 3. - 15. godine života. Douglas i sur. [77] su 1953. godine proučavajući dizmaturnu djecu u četverogodišnjoj dobi dokazali sporiji rast takve djece u odnosu na nomograme, što je potvrdio i Drillen. [78] Nedonoščad i nedostaščad < 2.000 grama su prema Bannesu i sur. [79] imala u rasponu 3. - 15. godine 68,8 % oštećenja mozga, a tek 11,4 % normalni neuromotorni razvoj, dok su pak djeca s porođajnom težinom < 1.500 grama 4. - 15. godine života imala u 62,5 % oligofreniju (prema starijoj nomenklaturi). [76]

Tako su prematuritet i fetalna hipotrofija, odnosno niska porođajna težina, izravno dokazljivi parametri nepovoljnog ranog i kasnog razvoja djeteta i odrasloga čovjeka. [88] Isti istraživači dokazali su da malnutricija, koja uzrokuje ireverzibilna oštećenja stanica i redukciju broja ganglijskih stanica, izravno korelira sa smanjenjem porođajne mase, a time i intelektualnim, odnosno kognitivnim razvojem djeteta, posebice kod istraživane skupine od 38. tjedna trudnoće s porođajnom težinom ispod 2.000 grama, odnosno teškim IUGR-em. U britanskoj studiji iz 2003. godine Barker i Lackland su dokazali da je niska porođajna težina povezana sa značajnim nastankom kasnijeg moždanoga udara u odrasloj dobi [80], pa dizmaturitet i prematuritet stavljaju kao značajan čimbenik rizika. Interesantno jest da je incidencija

nastanka neoplazmi i smrtnosti zbog raka u ispitivanim skupinama dizmaturne i prematurne djece manja prema kohortnoj studiji Syddalla i sur. [81]

Već spomenuti fetalni pušački sindrom povezan je s većim perinatalnim mortalitetom, te kasnijim nastankom bronhopneumonija i drugih bolesti poput kronične plućne bolesti u djetinjstvu te kognitivnim i psiholingvističkim poremećajima. [9, 13, 16, 25] Prenatalni stres pak, ima učinka preko biokemijskih modulatora, posebice dopaminergičnih i glutamatergičnih puteva i promjena u njihovim receptorima, što mijenja razvoj kortikostrijatalnih i koritkolimbičnih puteva te smanjuje volumen hipokampalnoga sustava i potvrđuje poveznicu s neurokognitivnim poremećajima. [16]

Prethodno i nedavno istraživanje Rožmana [40, 82] dokazalo je poveznicu između pušenja duhana kao čimbenika rizika za nastanak SIDS-a u Bjelovarsko-bilogorskoj županiji u 80 % umrle djece s incidencijom SIDS-a u dvadesetogodišnjem ispitivanom razdoblju od 0,66‰ (1991. - 2001. bila je 0,80‰, a 2001. - 2011. godine 0,51‰), premda je pronašao normalan tijek trudnoće u 86,7 % i normalan tijek porođaja u 73,3 % djece umrle od SIDS-a. Nedonoščadi je bilo 6,7 %. Značajno više umrlo je muške dojenčadi (73,3 %), a nedonoščadi je umrlo 6,7 %, dok dizmaturne djece je bilo 26,6 %. Incidencija je nešto manja od republičkog prosjeka koji iznosi oko 1‰, no pušenje kao izolirani prenatalni čimbenik rizika potvrđuje prethodne hipoteze i brojna istraživanja. [25, 41]

Prema dostupnim podacima s jednogodišnjega strukovnog savjetovanja perinatologa Hrvatske sastavljena je *Tablica 2* u kojoj je razvidan ukupan broj porođaja djece > 500 grama, broj porođaja carskim rezom te perinatalni mortalitet. U Bjelovarsko-bilogorskoj županiji, odnosno u jedinom rodilištu bjelovarske Opće bolnice koje je ujedno i jedina u županiji, broj porođaja je u posljednjih dvadeset godina gotovo prepolovljen, broj carskih rezova progresivno udvostručen, a perinatalni mortalitet kreće se od 2,8 do 10,7 ‰, što prema podacima iz tablice djelomično korelira s povišenjem broja carskih rezova, u nekim godinama, dapače, povišena je incidencija, pa je i ovo dokaz da visoka učestalost ovoga zahvata nije u suglasju sa smanjenjem perinatalnoga mortaliteta u svim sastavnicama. [53, 54]. U spomentuom razdoblju 1991. - 2011. godine rođeno je u rodilištu 18.970 novorođenčadi, njih 13,7 % carskim rezom (prosječno), a prosječni perinatalni mortalitet bio je 7,52 ‰. No, kako je spomenuto, rani i kasni pobol nije moguće razlučiti, jer ne postoje županijski registri, a za restrospektivne dokaze potrebna su detaljna i zahtjevna istraživanja kohortnih studija. Značajan broj trudnica iz Bjelovarsko-bilogorske županije porađa se u pakračkom, virovitičkom, koprivničkom i zagrebačkim rodilištima, pa broj ukupno rođene djece u Županiji treba i zbog ovoga razloga uzeti u obzir, jer su novorođenčad prijavljena u mjestima rođenja. Također, perinatalni mortalitet Županije odnosi se na djecu rođenu u bjelovarskoj Općoj bolnici, a ne i na djecu koja se "transportom in utero" s majkama trudnicama prevezu tijekom (visoko) rizične trudnoće u tercijarne peri-

natalne centre u Zagreb, pa je i taj broj nerealan i time zasigurno veći. Razlog navedenih problema treba tražiti retrogradno, u organizaciji perinatalne zaštite u gradu Bjelovaru, a time i u Bjelovarsko-bilogorskoj županiji.

S obzirom da intrauterina hipoksija, upala i malnutricija izazivaju odgođena oštećenja na središnjem živčevlju, poremećeni intermedijarni metabolizam, sustavnu vaskulopatiju te kasnije i poremećaje u psihomotornom razvoju djeteta, značajnom pobolu tijekom djetinjstva i odrastanja, pravovremenim otkrivanjem prijelaza iz fizioloških u patološka zbivanja, smanjila bi se učestalost oštećenja mozga i drugih organskih sustava, što naravno utječe na parametre vitalne statistike, od perinatalnoga morbiditeta i mortaliteta do onoga u odrasloj dobi. I doista, kako tumači često citirani Jakobovits [13], 1 % (3/4 godine) *in utero lifestyle*a determinira kvalitetu 99 % (3/4 stoljeća) izvanmaterničnoga života.

Zadaća zdravstvenoga sustava je osigurati zaštitu materinstva svima na jednaki način u gradu i županiji, bez utjecaja subjektivnih razloga, poštivati stručne smjernice u radu, promijeniti stavove u radu i organizirati perinatalnu skrb na sekundarnoj razini koja joj pripada, a ona se prema statističkim parametrima obrušava. Napor cjelokupne zajednice time može osigurati dobru perinatalnu skrb, a time i, kako je spomenuto, značajno moguće smanjiti nepovoljna perinatalna zbivanja i staviti ih pod kontrolu sprječavajući time kasniji pobol i za vrijeme trudnoće osigurati zdraviji i kvalitetniji život populacije tijekom odrasle i starije dobi na što intrauterini život ima dokazani učinak.

## Literatura

1. Salihagić, A., Jugović, D., Hodek, B., Herman, R., Habek, D., Matičević, A. Doppler Assesment of The Fetal Brain Response to Hypoxia. *Per Biol* 1998; 100:175-182.
2. Habek, D., Čerkez Habek, J., Jugović, D., Salihagić, A. Fetal metabolic-humoral response of hypoxia. *Per Biol* 2000; 102:379-383.
3. Habek, D. Obrasci fetalnog ponašanja u prvom i drugom tromjesečju dvodimenzionalnim ultrazvukom. U: Kupešić, S., Stanojević, M. (ur.). *Odabrana poglavlja iz ultrazvuka u ginekologiji i perinatologiji*. Varaždinske Toplice: Tonimir, 2005; 66-71.
4. Kurjak, A., Andonotopo, W., Stanojević, M., Habek, D. Four-dimensional sonography in the assessment of fetal brain function. U: *40 let perinatalne medicine v Sloveniji: Mednarodni znanstveni simpozij: zbornik*. Maribor: Bolnišnica Maribor, 2006., str. 169-190.
5. Barker, D. J. The long-term outcome of retarded fetal growth. *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129:189-196.
6. Habek, D. Ultrazvučni obrasci fetalnog ponašanja u prvom i drugom tromjesečju trudnoće. U: Salihagić-Kadić, A. i Mejaški-Bošnjak, V. (ur.). *Neurofiziologija fetusa i novorođenčeta, fetalno ponašanje*. Zagreb: Medicinska naklada, 2013.

7. Nelson, K. B. Can We Prevent Cerebral Palsy? *N Engl J Med* 2003; 349:1765-1768.
8. Akšamija, A., Habek, D., Stanojević, M., Ujević, B. Fetal malformations associated with the use of Methylphenobarbital and Carbamazepine during Pregnancy. Two case reports and review of the literature. *Fetal Diagn Ther* 2009; 25:79-82.
9. Kurz, H., Frischer, T., Huber, W. D., Gotz, M. Adverse health effects in children caused by passive smoking. *Wien Med Wochenschr* 1994; 144:531-534.
10. O'Connor, T., Heron, J., Golding, J., Beveridge, M., Glover, V. Maternal antenatal anxiety and children's behavioral / emotional problems at 4 years. Report from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Br J Psychiatry* 2002; 180:502-508.
11. Glover, V., O'Connor, T. G., Heron, J., Golding, J. Antenatal maternal anxiety is linked with atypical handedness in the child. *Early Hum Develop* 2004; 79:107-118.
12. Sontag, L. W. Fetal behavior as a predictor of behavior in childhood. *Annual Meeting, American Psychiatric Association, Toronto, Ontario, May 1962.*
13. Jakobovits, A. A. Fetal ethology and its relevance to perinatal medicine. *Zbl Gynäkol* 2001; 123:375-382.
14. van Os, J., Selten, J. P. Prenatal exposure to maternal stress and subsequent schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1998; 172:324-326.
15. Wahlbeck, K., Forsen, T., Osmond, C., Barker, D. J., Eriksson, J. G. Association of schizophrenia with low maternal body mass index, small size at birth and thinness during childhood. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:48-52.
16. Boog, G. Obstetrical complications and subsequent schizophrenia in adolescent and young adult offsprings: is there a relationship? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 114:130-136.
17. Brown, A. S., Cohen, P., Greenwald, S., Susser, E. Nonaffective psychosis after prenatal exposure to rubella. *Am J Psychiatry* 2000; 157:438-443.
18. Roseboom, T. J., van der Meulen, J. H., van Montfrans, G. A., Ravelli, A. C., Osmond, C., Barker, D. J., Bleker, O. P. Maternal nutrition during gestation and blood pressure in later life. *J Hypertens* 2001; 19:29-34.
19. Javaid, M. K., Cooper, C. Prenatal and childhood influences on osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16(2):349-67.
20. Von Eggers, H., Issel, E. P., Wagner, K. D., Wigger, M. Untersuchungsergebnisse über Spätfolgen bei Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht. *Zbl Gynäkol* 1977; 99:449-460.
21. Alm, L. The long-term prognosis for prematurely born children. *Acta Paediatr* 1953; Suppl. 94.
22. Roseboom, T. J., van der Meulen, J. H., Osmond, C., Barker, D. J., Bleker, O. P., Ravelli, A. C. Adult survival after prenatal exposure to the Dutch famine 1944-45. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001; 15:220-225.

23. Habek, D., Hodek, B., Herman, R., Čerkez Habek J. Latest concepts on the etiopathogenesis and classification of Intrauterine Growth Retardation. *Acta clin Croat* 1999; 38:185-193.
24. Barker, D. J. The long-term outcome of retarded fetal growth. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40:853-861.
25. Habek, D., Čerkez Habek J., Ivanišević, M., Đelmiš, J. Fetal tobacco syndrome and perinatal outcome. *Fetal Diagn Ther* 2002; 17:367-371.
26. Habek, D. Effects of smoking and fetal hypokinesia in early pregnancy. *Arch Med Res* 2007; 38:864-867.
27. Habek, D., Kovačević, M. Adverse pregnancy outcomes and long-term morbidity after early fetal hypokinesia in maternal smoking pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 3:491-496.
28. Von Kries, R., Toschke, A. M., Koletzko, B. et al. Maternal smoking during pregnancy and childhood obesity. *Am J Epidemiol* 2002; 156(10):954-961.
29. Alati, R., Al Mamun, A., O'Callaghan, M., Najman, J. M., Williams, G. M. In utero and postnatal maternal smoking and asthma in adolescence. *Epidemiology* 2006; 17:138-144.
30. Schellscheidt, J., Oyen, N., Jorch, G. Interactions between maternal smoking and other prenatal risk factors for sudden infant death syndrome (SIDS). *Acta Paed* 1997; 86:857-863.
31. Vogt Isaksen, C. Maternal smoking, intrauterine growth restriction, and placental apoptosis. *Pediatr Dev Pathol* 2004; 7(5):433-442.
32. Andres, R. L., Day, M. C. Perinatal complications associated with maternal tobacco use. *Semin Neonatol* 2000; 5(3):231-241.
33. Olds, D. L., Henderson, C. R. Jr., Tatelbaum, R. Intellectual impairment in children of women who smoke cigarettes during pregnancy. *Pediatrics* 1994; 93(2):221-217.
34. Mucci, L. A., Granath, F., Cnattingius, S. Maternal smoking and childhood leukemia and lymphoma risk among 1,440,542 Swedish children. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 13(9):1528-1533.
35. Jansson, L. M., Velez, M. L. Infants of drug-dependent mothers. *Pediatr Rev* 2011; 32(1):5-12.
36. Burns, L., Mattick, R. P., Lim, K., Wallace, C. Methadone in pregnancy: treatment retention and neonatal outcomes. *Addiction* 2007; 102(2):264-270.
37. Namboodiri, Y., Sanju, G., Boulay, S., Fair, M. Pregnant heroin addict: what about the baby? *BMJ Case Rep* 2010; 2010: bcr 09.2009.2246.
38. Bierich, J. R., Majewski, F., Michaelis, R., Tillner, I. On the embryo-fetal alcohol syndrome. *Eur J Pediatr* 1976; 121(3):155-77.
39. Lazzaroni, F. Moderate maternal drinking and outcome of pregnancy. *Eur J Epidemiol* 1993; 9:6.

40. Habek, D., Živko, M., Kulaš, T., Selthofer, R. Sudden infant death syndrome and perinatal risk. 7th World Congress of Perinatal Medicine. *J Perinat Med* 2005; 33 Suppl I ;261.
41. Habek, D., Čerkez Habek, J., Jugović, D., Salihagić, A. Intrauterina hipoksija i sindrom iznenadne dojenačke smrti. *Acta Med Croat* 2002; 56:109-118.
42. Valdes Dapnea M. The sudden infant death syndrome : pathologic findings. *Clin Perinatol* 1992; 19:757-772.
43. Bulteyrs, M. G., Greenland, S., Kraus, J. F. Chronic Fetal Hypoxia and Sudden Infant Death Syndrome: Interaction Between Maternal Smoking and Low Hematocrit During Pregnancy. *Pediatrics* 1990; 86;4:535-540.
44. Vertes, R. P., Perry, G. W. Sudden infant death syndrome: a theory. *Neurosci Biobehav* 1993; 17(34):305-312.
45. Dammann, O., Ferriero, D., Gressens, P. Neonatal encephalopathy or hypoxic-ischemic encephalopathy? Appropriate terminology matters. *Pediatr Res* 2011; 70(1):1-2.
46. O'Shea, T. M. Monitoring developmental outcome of very low birth weight infants. *J Pediatr* 2012; 88(6):452-4.
47. Leviton, A., Hecht, J. L., Allred, E. N., Yamamoto, H., Fichorova, R. N., Dammann, O. ELGAN Study Investigators. Persistence after birth of systemic inflammation associated with umbilical cord inflammation. *J Reprod Immunol* 2011; 90(2):235-243.
48. Leviton, A., Gressens, P. Neuronal damage accompanies perinatal white-matter damage. *Trends Neurosci* 2007; 30(9):473-478.
49. Lee, J., Dammann, O. Perinatal infection, inflammation, and retinopathy of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012; 17:26-29.
50. Meyer, U., Feldon, J., Dammann, O. Schizophrenia and autism: both shared and disorder-specific pathogenesis via perinatal inflammation? *Pediatr Res* 2011; 69:26R-33R.
51. De Luca, R., Boulvain, M., Irion, O., Berner, M., Pfister, R. E. Incidence of early neonatal mortality and morbidity after late-preterm and term cesarean delivery. *Pediatrics* 2009; 123:1064-1071.
52. Jastrow, N., Gauthier, R. J., Bujold, E. Elective cesarean delivery, neonatal intensive care unit admission, and neonatal respiratory distress. *Obstet Gynecol* 2008; 112(1):183-184
53. Đelmiš, J., Juras, J., Dražančić, A., Rodin, E. Perinatalni mortalitet u Republici Hrvatskoj u 2011. godini. *Gynaecol Perinatol* 2012; 21 (Suppl.1): S129-S144.
54. Savjetovanje o perinatalnom mortalitetu 1991. - 2011. *Gynaecol Perinatol* 1993.-2012.
55. Halliday, H. L. Elective delivery at "term": implications for the newborn. *Acta Pediatr* 1999; 88:1180-1183.

56. van den Berg, A., van Elburg, R. M., van Geijn, H. P., Fetter, W. P. Neonatal respiratory morbidity following elective cesarean section in term infants. A 5-year retrospective study and a review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 98(1):9-13.
57. Hagnevik, K., Faxelius, G., Irestedt, L. et al. Catecholamine surge and metabolic adaptation in the newborn after vaginal delivery and cesarean section. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73:602-609.
58. Madar, J., Richmond, S., Hey, E. Surfactant-deficient respiratory distress after elective delivery at 'term'. *Acta Paediatr* 1999; Nov; 88(11):1244-1248.
59. Bager, P., Simonsen, J., Nielsen, N. M., Frisch, M. Cesarean section and offspring's risk of inflammatory bowel disease: a national cohort study. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18(5):857-862.
60. Azad, M. B., Konya, T., Maughan, H., Guttman, D. S., Field, C. J., Chari, R. S., Sears, M. R., Becker, A. B., Scott, J. A., Kozyrskyj, A. L. CHILD Study Investigators. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ* 2013; 19;185(5):385-394.
61. Thavagnanam, S., Fleming, J., Bromley, A., Shields, M. D., Cardwell, C. R. A meta-analysis of the association between Cesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 2008; 38(4):629-633.
62. Renz-Polster, H., David, M. R., Buist, A. S., Vollmer, W. M., O'Connor, E. A., Frazier, E. A., Wall, M. A. Cesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood. *Clin Exp Allergy* 2005; 35(11):1466-1472.
63. Pistiner, M., Gold, D. R., Abdulkerim, H., Hoffman, E., Celedón, J. C. Birth by cesarean section, allergic rhinitis, and allergic sensitization among children with a parental history of atopy. *J Allergy Clinical Immunology* 2008; 122(2):274-279.
64. Kuitunen, M., Kukkonen, K., Juntunen-Backman, K., Korpela, R., Poussa, T., Ture, T., Haahtela, T., Savilahti, E. Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort. *J Allerg Clin Immunol* 2009; 123:335-341.
65. Koplin, J., Allen, K., Gurrin, L., Osborne, N., Tang, M. L., Dharmage, S. Is cesarean delivery associated with sensitization to food allergens and IgE-mediated food allergy: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19(8):682-687.
66. Beals, J. K. Higher DNA Methylation in Cesarean-Delivered Newborns May Be Linked to Later Disease Development. *Acta Paediatr* 2009; 98:1082-1084.
67. Cardwell, C. R., Stene, L. C., Joner, G., Cinek, O., Svensson, J., Goldacre, M. J., Parslow, R. C., Pozzilli, P., Brigis, G., Stoyanov, D., Urbonaite, B., Sipetić, S., Schober, E., Ionescu-Tirgoviste, C., Devoti, G., de Beaufort, C. E., Buschard, K., Patterson, C. C. Cesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia* 2008; 51(5):726-35

68. Barker, D. J. The developmental origins of chronic adult disease. *Acta Paediatr Suppl* 2004; 446:26-33.
69. Barker, D. J. Fetal programming of coronary heart disease. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13:364-368.
70. Little, J. W. On the influence of abnormal parturition, difficult labours, premature birth, and asphyxia neonatorum on the mental and physical condition of the child, especially in relation to deformities. *Trans Obstet Soc London* 1861-1962; 283-344.
71. Rosen M. G., Hobel, C. J. Prenatal and perinatal factors associated with brain disorders. *Obstet Gynecol* 1986; 68(3):416-21
72. Ylpoo, A. Zur Physiologie, Klinik und zum Schicksal der Frühgeborenen. *Zietschr Kinderheilk* 1919; 24:1.
73. Capper, A. The fate and development of the immature and premature child. *Am J Dis Child* 1928; 35:262.
74. Blegen, S. D. The premature child. The incidence, aetiology, mortality and the fate of the survivors. *Acta Paediatr* 1952 (Suppl 42).
75. Warkany, J., Monroe, B. B., Sutherland, B. S. Intrauterine growth retardation. *Am J Dis Child* 1961; 102:249.
76. Stögmann, W., Haldvogel, M., Steiner, H. Untersuchungen zur Mortalität und zur körperlich-geistigen Entwicklung kleiner Frühgeborenen. *Arch Kinderheilkd* 1971; 183:284.
77. Douglas, J. W. B., Mogford, G. The results of a national inquiry into the growth of premature children from birth to 4 years. *Arch Dis Childh* 1953; 28:436.
78. Drillien, C. M. A longitudinal study of the growth and development of prematurely and maturely born children. Part 8. Morbidity in the age period 2-5 years. *Arch Dis Child* 1961; 36:515.
79. Bannes, M. L., Fiedler, E. Klinische und psychologische Nachuntersuchungen bei auffällig gewoedenen Frühgeborenen. *Kinderärztl Praxis* 1966; 23:33.
80. Barker, D. J., Lackland, D. T. Prenatal influences on stroke mortality in England and Wales. *Stroke* 2003; 34:1598-1602.
81. Syddall, H. E., Aihie Sayer, A., Simmonds, S. J., Osmond, C., Cox, V., Dennison, E. M., Barker, D. J. P., Cooper, C. Birth Weight, Infant Weight Gain, and Cause-specific Mortality. *Am J Epidemiol* 2005; 161:1074-1080.
82. Rožman, A. *Sindrom iznenadne dojenačke smrti u Bjelovarsko-bilogorskoj županiji od 1991. do 2011. godine*. Diplomski rad. Studij sestrinstva, Visoka tehnička škola Bjelovar, siječanj 2013.



## The Long-Term Effects of Unfavourable Peri-Natal Occurrences

### Summary

During the last couple of decades, it was proved beyond any doubt that interior and exterior conditions, which during pregnancy correlate directly with the growth and development of the unborn child, exercise a direct impact on the child's development as newborn and infant, and particularly later, during the whole lifetime. Unfavourable peri-natal occurrences during pregnancy (mother's malnutrition, hypoxia, inflammatory processes) are connected with numerous early and later intermediary metabolism disorders and morphological changes; this may gradually lead to morbidity – earlier or later. It was proved that fetal hypoxia and intrauterine inflammation correlate directly with the frequency of neuromotoric damage to the child, especially cerebral palsy, in more than 90 % cases occurring during pregnancy; the incidence thereof did not decrease in the last sixty years despite the advancement of peri-natal care. Furthermore, the type of childbirth (e.g. increase in the incidence of C-section) becomes ever more related to the later unfavourable impact on health and quality of life, the increased incidence of chronic inflammatory bowel diseases, allergies and asthma. Sudden infant death syndrome, atherogenesis, hypertension, diabetes, asthma, cerebro-vascular and heart attack, autism and hyperactive disorders may develop from unfavourable occurrences during pregnancy, especially if caused by the aforementioned hypoxia or inflammatory processes.

The paper presents the knowledge regarding unfavourable occurrences during pregnancy and childbirth, and their impact on health and quality of life during growing up and in the adulthood, as well as their interrelations. The paper further intends to present the interconnection of individual types of diseases and causes of death in the Bjelovar-Bilogora County with the mentioned knowledge. Possible risk factors and lifestyles will also be listed.

**Keywords:** peri-natal occurrences; disorders in intermediary metabolism; morphological changes; incidences; chronic diseases.

Prim. prof. dr. sc. dr. sc. phil. Dubravko Habek, dr. med., znanstveni savjetnik,  
Klinika za ginekologiju i porodništvo Kliničke bolnice „Sveti Duh“,  
Sveti Duh 64, 10 000 Zagreb  
dubravko.habek@os.t-com.hr

