

Uzročnici septičkih pobačaja i ranih prijevremenih poroda u Kliničkoj bolnici "Sveti Duh" u periodu od 2016.-2020.

Oklobdžija, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:690390>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Ana Oklobdžija

**Uzročnici septičkih pobačaja i ranih
prijevremenih poroda u Kliničkoj bolnici „Sveti
Duh“ u periodu od 2016.-2020.**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za ginekologiju i porodništvo Kliničke bolnice „Sveti Duh“ pod vodstvom mentora doc.dr.sc. Vladimira Blagaića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

Popis kratica:

BHS-B- lat. *Streptococcus agalactiae* - beta-hemolitički streptokok grupe B

BV- bakterijska vaginoza

CB- cervikalni bris

engl.-engleski

fFN- fetalni fibrinonektin

IAI- intraamnijska infekcija

IL- interleukin

IV- intravenski

lat.- latinski

PP- prijevremeni porođaj

PPPO- prijevremeno prsnuće plodovih ovoja prije termina

PRVP- prijevremeno prsnuće vodenjaka prije termina

PTSP- posttraumatski stresni poremećaj

SIAI- sindrom intraamnijske infekcije

SPP- sustav prijema pacijenata

Tj.- tjedan

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

UK- urinokultura

UZV- ultrazvuk

SADRŽAJ:

| | |
|--|----|
| SAŽETAK | |
| SUMMARY | |
| 1. UVOD | 1 |
| 1.1. SEPTIČKI POBAČAJ..... | 2 |
| 1.1.1. EPIDEMIOLOGIJA..... | 2 |
| 1.1.2. ETIOLOGIJA..... | 3 |
| 1.1.3. PATOGENEZA | 4 |
| 1.1.4. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOZA..... | 5 |
| 1.1.5. LIJEČENJE | 7 |
| 1.1.6. KOMPLIKACIJE..... | 9 |
| 1.2. PRIJEVREMENI POROĐAJ..... | 10 |
| 1.2.1. EPIDEMIOLOGIJA..... | 11 |
| 1.2.2. ETIOLOGIJA..... | 11 |
| 1.2.3. PATOGENEZA | 14 |
| 1.2.4. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOZA..... | 15 |
| 1.2.5. LIJEČENJE | 17 |
| 1.2.6. KOMPLIKACIJE..... | 17 |
| 2. CILJ RADA | 18 |
| 3. ISPITANICE I METODE | 18 |
| 4. REZULTATI..... | 20 |
| 5. RASPRAVA..... | 30 |
| 6. ZAKLJUČAK | 35 |
| 7. ZAHVALE | 36 |
| 8. LITERATURA..... | 37 |
| 9. ŽIVOTOPIS | 43 |

SAŽETAK

Naslov: Uzročnici septičkih pobačaja i ranih prijevremenih poroda u Kliničkoj bolnici „Sveti Duh“ u periodu 2016-2020.

Autor: Ana Oklobdžija

Septički pobačaj je značajan zdravstveni problem s kratkotrajnim, ali i dugotrajnim komplikacijama koje u velikoj mjeri utječu na daljnju kvalitetu života trudnice. Prijevremeni porod glavni je uzrok neonatalne smrtnosti i morbiditeta u cijelom svijetu. Bakterijska infekcija i naknadni upalni odgovor prepoznati su kao važan uzrok prijevremenog poroda. Pretpostavlja se da u većini slučajeva mikroorganizmi invadiraju maternicu putem cervikalnog kanala, koloniziraju plodove ovoje i posteljicu te uzrokuju korioamnionitis, a u pojedinim slučajevima inficiraju i fetus.

Cilj ovog rada bio je ustanoviti najčešće mikrobiološke uzročnike spontanih septičkih pobačaja i ranih prijevremenih porođaja u Kliničkoj bolnici „Sveti Duh“ u periodu od 1. siječnja 2016. do 31. prosinca 2020. godine. U istraživanje su bile uključene pacijentice sa dijagnosticiranim spontanom septičkim pobačajem i ranim prijevremenim porodom kojima je mikrobiološki obrađena posteljica, plodovi ovoji, plodna voda i pupkovina. Sveukupno je iz navedenih uzoraka izolirano 44 vrste mikrobioloških uzročnika. Najčešće izolirani uzročnici pri spontanom septičkom pobačaju su *Enterococcus faecalis* (54%) *Escherichia coli* (43%) BHS-B (32%) *Klebsiella pneumoniae* (16%) i *Candida albicans* (10%). Međutim najčešće izolirani uzročnici u ranim prijevremenim porodima su *Escherichia coli* (60%), *Enterococcus faecalis* (44%), BHS-B (31%), *Ureaplasma urealyticum* (20%) i *Klebsiella pneumoniae* (18%).

Ključne riječi: septički pobačaj, rani prijevremeni porod, mikrobiološki uzročnici

SUMMARY

Title: Microbiological causes of septic abortion and preterm birth at the Clinical Hospital „Sveti Duh“ in the period from 2016 –2020

Author: Ana Oklobdžija

Septic abortion is an important and serious health problem with short-term and long-term complications that affect the further quality of life of pregnant women. Preterm birth is a serious health and social problem, also a major cause of neonatal death and morbidity worldwide. Bacterial infection and subsequent inflammatory response have been identified as an important cause of preterm birth.

The aim of this study was to identify the most common microbiological causes of spontaneous septic abortions and extreme and very preterm birth at the Clinical hospital "Sveti Duh" in the period from January 1, 2016 to December 31, 2020. The study included patients diagnosed with spontaneous septic abortion and extreme and very preterm birth who underwent microbiological analysis of the placenta, fetal membranes, amniotic fluid and umbilical cord. A total of 44 species of microbiological agents were isolated from these samples. The most commonly isolated pathogens in spontaneous septic abortion were *Enterococcus faecalis* (54%) *Escherichia coli* (43%) BHS-B (32%) *Klebsiella pneumoniae* (16%) and *Candida albicans* (10%). However, the most commonly isolated pathogens in early preterm birth were *Escherichia coli* (60%), *Enterococcus faecalis* (44%), BHS-B (31%), *Ureaplasma urealyticum* (20%), and *Klebsiella pneumoniae* (18%).

Key words: septic abortion, preterm birth, microbiological agent

1. UVOD

Pobačaj je najčešći nepovoljan ishod trudnoće, a pojavljuje se u oko 25% svih trudnoća. Definiira se prema gestacijskoj dobi kao neželjeni gubitak trudnoće prije 22. tjedna gestacije, odnosno one trudnoće kod kojih plod teži manje od 500 grama. Može se podijeliti na rani, prije 16. tjedna trudnoće, i kasni, poslije 16. tjedna trudnoće, te određene podvrste kao septički pobačaj, zadržani ili retinirani pobačaj (engl. missed abortion) i habitualni pobačaj. Oko 50% svih pobačaja uzrokovano je aneuploidijom ili drugim kromosomskim aberacijama, uzročnici preostalih 50% pobačaja uglavnom ostaju neprepoznati ali dosadašnja istraživanja podupiru infektivnu etiologiju, imunosne poremećaje, anomalije maternice, endokrinopatije, trombofilije i okolišne čimbenike.(1,2)

Trajanje trudnoće u pravilu se računa u tjednima i u prosjeku iznosi 40 tjedana, odnosno 280 dana od prvog dana posljednje mjesečnice (kod žena s pravilnim menstrualnim ciklusom od 28 dana). Svaki porođaj ploda između 22. i 37. tjedna trudnoće smatra se prijevremenim porođajem neovisno o tome kolika je masa djeteta, a dijete nazivamo nedonoščetom (lat. praematurus). Prijevremeni porođaj (PP) se može podijeliti u dvije skupine; medicinski indicirani prijevremeni porođaj (jatrogeni) te spontani prijevremeni porođaj kojeg ovisno o stanju plodovih ovoja djelimo na prijevremeno prsnuće vodenjaka prije termina i prijevremeni porođaj s intaktnim plodovim ovojima. Uzrok prijevremenih porođaja još uvijek nije poznat ali danas se smatra da je patogenteski mehanizam prijevremenog porođaja povezan sa infekcijom, hipoksijom ili stresom.(1)

1.1. SEPTIČKI POBAČAJ

Septički pobačaj je u pravilu posljedica infekcije plodovih ovoja, posteljice ili ploda prije održive trudnoće, a obično se odnosi na trudnoće koje traju kraće od 22. tjedana gestacije.(3) Infekcija uglavnom zahvaća plodove ovoje i posteljicu, a bakterije dolaze ascendentnim putem kroz cervikalni kanal; međutim, moguće je širenje infekcije na maternicu, zdjelicu i udaljene organe.

Septički pobačaj mogu se podijeliti na spontane septičke pobačaje željenih trudnoća i septičke pobačaje kao posljedica medicinski instrumentalnih revizija te nakon nestručnih i ilegalnih pobačaja. U svijetu se većina septičkih pobačaja opisuje kao rezultat nesigurnih i nestručnih tehnika pobačaja koje Svjetska zdravstvena organizacija definira kao postupak prekida neželjene trudnoće bilo od strane pojedinaca bez potrebnih vještina ili u okruženju koje nije u skladu s minimalnim medicinskim standardima.(2) U ovom radu predmet promatranja su spontani septički pobačaji.

1.1.1. EPIDEMIOLOGIJA

Učestalost septičkog pobačaja nije u potpunosti poznata jer obuhvaća infekciju nakon spontanog gubitka trudnoće i nakon indiciranog pobačaja (medikamentozno ili kirurški). U kliničkim istraživanjima podaci o učestalosti su uvelike disparatni zbog različitih definicija infekcije i septičkog pobačaja te različite gestacijske dobi kojom se definira pobačaj ovisno o području u kojem se istraživanje provodi.(3) U sustavnom pregledu prekida trudnoće unutar prvog tromjesečja (s aspiracijom maternice) infekcije koje su zahtijevale intravenske (IV) antibiotike pojavile su se u 0 do 0,4% pacijentica.(4)

Intrauterine infekcije mogu biti uzrokovane bakterijama, virusima i gljivicama. Incidencija intrauterine bakterijske infekcije s posljedičnim gubitkom trudnoće,

povećava se s povećanjem gestacijske dobi. Tijekom prvih 12. tjedana trudnoće, infekcija kao uzrok pobačaja javlja u 15%, no u periodu od 12. i 22. tjedna gestacije na infekciju kao uzrok otpada čak 66%.(5)

1.1.2. ETIOLOGIJA

Bakterijska vaginoza (BV) je termin koji je usvojen kako bi opisao kliničko stanje karakterizirano prekomjernim rastom pretežno anaerobnih bakterija unutar rodnice, uz istodobno smanjenje ili odsutnost laktobacila koji čine fiziološku vaginalnu floru. BV može biti prisutna između 13 i 31% u trudnica, a dominantno je povezana s kasnim pobačajima.(6) Infekcija koja nastaje posljedica je invazije mikroorganizama u maternicu, posteljicu, endometrij i miometrij.(3) Pri infekciji najčešće su prisutne različite vrste mikrobioloških uzročnika, uglavnom one koje koloniziraju rodnicu kao oportunistička vaginalna flora, bakterije crijevne flore ili one koje se prenose spolnim odnosom. Neke od najčešćih uključuju *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*, beta hemolitičke streptokoke, stafilokoke i neke anaerobne organizme *Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococcus spp.*, *Peptococcus species*, *Fusobacterium spp.*, *Clostridium perfringens*.(7,8)

1.1.3. PATOGENEZA

U mikrobiološkoj flori rodnice fiziološki dominiraju laktobacili, koji su odgovorni za smanjenje pH vrijednosti rodnice. Takav kiseli mikrookoliš pruža zaštitu od infekcije jer je nepovoljan za razmnožavanje drugih potencijalno štetnih bakterija. Bakterije koje uzrokuju infekciju, u većini slučajeva dolaze ascendentnim putem kroz cervikalni kanal do ovojca i posteljice te ih infiltriraju. S trajanjem infekcije unutar maternice nakon nekog vremena bakterije mogu prodrijeti u endometrij. Bakterije koje invadiraju endometrij i uzrokuju upalu, potiču aktivaciju imunoloških stanica koje mogu uzrokovati pretjerani imunološki odgovor majke prema trofoblastu. Kao odgovor na patogene, makrofagi i T limfociti, regrutiraju se u endometrij u ranoj fazi trudnoće i luče prekomjerne količine Th1 citokina. Suprotno tome, implantacija i održavanje uspješne trudnoće povezani su sa prevladavajućim djelovanjem Th2 citokina. Interleukin (IL)-1, IL-6 i čimbenik tumorske nekroze (TNF), istodobno s kemokinom IL-8 privlače neutrofile na mjesto infekcije te oni potiču lokalnu upalu placente i uzrokuju kontrakcije maternice. Infekcija placente vodi prema placentarnoj insuficijenciji i fetalnoj smrti, odnosno pobačaju.(6)

1.1.4. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOZA

Dijagnoza septičkog pobačaja postavlja se na temelju:

- kliničke procjene
- hemokulture
- mikrobioloških briseva
- ultrazvučnog pregleda

KLINIČKA PROCJENA:

Osim klasičnih simptoma pobačaja; vaginalno krvarenje, bol u trbuhu i prolazak tkiva ploda kroz rođnicu, u septičkom pobačaju mogu biti prisutni i povišena temperatura, leukocitoza ili leukopenija, tahikardija, bol u donjem dijelu trbuha, osjetljivost cerviksa na pokret i gnojni vaginalni iscjedak.(7,8) Na dijagnozu septičkog pobačaja treba posumnjati kod svake trudnice koja ima tjelesnu temperaturu 38°C ili višu u dva navrata tijekom pobačaja ili 24 sata nakon pobačaja te kod svake žene reproduktivne dobi koja ima treskavicu, bol u trbuhu i krvarenje. Treba uzeti u obzir da većina žena sa septičkim pobačajem nisu ozbiljno bolesne niti imaju upečatljivu kliničku sliku.(7)

HEMOKULTURA:

Kako bi se procijenilo postojanje bakterijemije bitno je uzeti hemokulture (aerobne i anaerobne). Indikacija za vađenje hemokulture je uglavnom ograničena na pacijentice koji imaju groznicu ili ako postoji klinička slika koja izaziva sumnju na bakterijemiju. Bolesnice s pozitivnom hemokulturom u većini slučajeva zahtijevaju dulje liječenje IV antibioticima u usporedbi s pacijenticama kojima je infekcija ograničena samo na maternicu.(3)

MIKROBIOLOŠKI BRISEVI:

Bris cerviksa uzima se kako bi se dokazala prisutnost fiziološke i/ili patološke mikrobiološke flore (standardno se uzimaju brisovi na aerobe/anaerobe, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum te Chlamydia trachomatis). U obradi treba posumnjati i na mikrobiološke uzročnike koji se prenose spolnim kontaktom, stoga je bitno napraviti i brisove na Neisseria gonorrhoeae i Trichomonas vaginalis koji čine faktore rizika za razvoj intrauterine infekcije.(3)

ULTRAZVUK:

Iako nalazi ultrazvuka nisu dijagnostički specifični za septički pobačaj, ipak ultrazvuk može biti koristan za detekciju otvaranja cervikalnog kanala koji se „otvara“ iznutra i nije detektabilan klasičnim kliničkim pregledom. Promjena oblika i skraćanja cervikalnog kanala, te utiskivanje vodenjaka kroz unutarnje ušće cerviksa današnji je standard za predviđanje kasnog pobačaja i ranog PP. Detekcija supracervikalnog nakupljanja "sludge"-a (taloga) i pravovremena terapija intravenskim antibioticima smanjuje rizik za spontani septični pobačaj i PP.(9) Ultrazvučnim pregledom možemo potvrditi gubitak trudnoće i procjenu veličine i sadržaja maternice, te prisutnost ili odsutnost tkiva fetusa ili posteljice. Osim toga ultrazvučnim pregledom možemo procijeniti gestacijsku dob i prisutnost otkucaja srca fetusa. No uredna i nepatološka ultrazvučna slika ne isključuje prijeteci septički pobačaj. Odluka o liječenju antibioticima i/ili kiruškom liječenju temelji se na anamnezi, kliničkoj slici, laboratorijskim nalazima i ultrazvučnom nalazu.(3)

1.1.5. LIJEČENJE

Liječenje pacijentica sa septičkim pobačajem uključuje brzo prepoznavanje infekcije i što brža upotreba parenteralnih antibiotika širokog spektra te intravenska nadoknada tekućine. Današnja mogućnost dijagnostike pobačaja uvelike je napredovala u odnosu na prijašnje godine (transvaginalni ultrazvuk, laboratorijska dijagnostika). Stoga se pri evaluaciji trudnice i kliničkom pregledu sve više skreće pažnja na ranu detekciju prijetećih septičkih pobačaja. Ukoliko postoji sumnja na prijeteći septički pobačaj pacijentice se liječi kombinacijom IV antibiotika po jednakoj shemi kao što je niže opisano.

Uklanjanje inficiranog intrauterinog tkiva obavlja se onda kada je septički pobačaj već nastupio. Kod vitalno ugroženih pacijentica ordiniramo intravensku nadoknadu tekućine a započinjemo kristaloidima u bolusu 30 ml/kg tijekom prva tri sata.(11)m Osim toga, provodi se inhibicija laktacije (ablaktacija) i ordiniraju se anti-D imunoglobulini ukoliko su potrebni.(3)

Budući da je specifičan patogen rijetko kad poznat u vrijeme prezentacije spontanog septičkog pobačaja, parenteralnu antibiotsku terapiju započinjemo empirijski antibioticima širokog spektra. Neke od preporučenih kombinacija IV antibiotske terapije su :

- gentamicin (5 mg/kg/dan) plus ampicilin (2 g svaka četiri sata) plus klindamicin (900 mg svakih osam sati) ili
- gentamicin (5 mg/kg/dan) plus ampicilin (2 g svaka četiri sata) plus metronidazol (500 mg svakih osam sati) ili
- levofloksacin (500 mg dnevno) i metronidazol (500 mg svakih osam sati)(3)

Neke bolesnice s klinički simptomatskom infekcijom, čak i one koje ne zadovoljavaju kriterije za sindrom sepse, u određenim slučajevima zahtijevaju hitnu kiruršku evakuaciju inficiranog tkiva unutar maternice. Evakuacija maternice aspiracijom ili kiretažom obično se izvodi nakon ordiniranja IV antibiotika. Iako nedostaje konsenzus utemeljen na dokazima, savjetuje se evakuacija u roku od četiri do šest sati nakon kliničke prezentacije i nakon što se započne IV administracija antibiotika i tekućine. Tkivo koje se dobije aspiracijom - placenta, plod, pupkovina (proizvodi začeca) treba poslati na mikrobiološku (aerobnu i anaerobnu) obradu kako bi se kultivacijom dokazala prisutnost bakterija. Ponekad postoji potreba za korigiranjem antibiotske terapije ovisno o uzročniku i njegovoj antibiotskoj rezistenciji.(3)

Ablaktacija se najčešće provodi primjenom dopaminskih agonista koji snižavaju lučenje prolaktina. Uglavnom se ordinira kabergolin (Dostinex) u dozi 2 x 2,5 mg na dan. Liječenje u većini slučajeva traje jedan do dva dana uz lokalne obloge, a po potrebi i dulje.(1,3)

Nakon spontanog septičkog pobačaja bitno je provesti profilaksu Rh- imunizacije u svih Rh D-negativnih žena s intramuskularnom primjenom anti-D imunoglobulina.(1)

1.1.6. KOMPLIKACIJE

Komplikacije septičkog pobačaja odnose se na majku i mogu biti akutne i kronične. Akutne komplikacije uključuju respiratorni distres sindrom, septički šok, akutno zatajenje bubrega, stvaranje apscesa, septički tromboflebitis vena zdjelice, septičke embolije, te diseminiranu intravaskularnu koagulopatiju. Pacijentice kojima je dijagnosticirano bilo koje od ovih stanja mogu brzo napredovati do hemodinamske nestabilnosti. Stoga se prema njima postupa kao prema životno ugroženima i indicirano je hitno kirurško liječenje.(4) Ako se ne prepozna i ne liječi na vrijeme, septički pobačaj može progredirati i imati smrtni ishod. Smatra se da je stopa mortaliteta od 0,4 do 0,6 na 100 000 pobačaja. Kronične komplikacije uključuju neplodnost, kroničnu bol u zdjelici te ektopičnu trudnoću.(7) Osim toga, roditelji pri spontanom septičkom pobačaju doživljavaju emocionalni traum, te je gubitak djeteta u drugom tromjesečju ozbiljan psihički problem koji na prijelaz u treće tromjesečju graniči s postraumatskim stresnim poremećajem (PTSP).(10)

1.2. PRIJEVREMENI POROĐAJ

Kao što je već prethodno navedeno, prijevremenim porođajem (PP) se smatra svaki porođaj prije navršenih 37 tjedana trudnoće. Stoga, prema trajanju gestacije prijevremene porođaje možemo podijeliti u tri skupine:

- prijevremene porođaje ekstremno niske gestacije-engl. extreme preterm birth (prije 28.tj),
- rani prijevremeni porođaj- engl. very preterm birth (28.-31.+6/7 tj.)
- umjereni do kasni prijevremeni porođaj- engl. moderate to late preterm birth (32.-36+6/7.tj).(1,12)

Prijevremeni porodi ekstremno niske gestacijske dobi čine oko 5% svih PP. Oko 35% čine rani prijevremeni porodi, a kasne prijevremene porođaje čini većina (60-70%) prijevremenih poroda.(13)

Osim prema trajanju gestacije prijevremene porođaje možemo podijeliti i prema porođajnoj masi djeteta:

- ekstremno niska porođajna masa (<1000g),
- izrazito niska porođajna masa (<1500g) te
- niska porođajna masa (<2500kg).(1)

U ovoj studiji obrađivali smo podatke o prijevremenim porodima ekstremno niske gestacije (gestacijska dob prije 28.tj) i podatke o ranim prijevremenim porođajima (gestacijska dob 28.-31.+6 tj). PP koji su se dogodili u prethodno navedenim gestacijskim periodima, za potrebe ovog istraživanja svrstali smo u jednu skupinu (rani prijevremeni porodi) isključivo zbog praktičnosti izražavanja. Stoga ćemo tu korigiranu združenu skupinu u daljnjem tekstu nazivati rani prijevremeni porođaji.

1.2.1. EPIDEMIOLOGIJA

Pretpostavlja se kako 5-15% trudnoća u svijetu završi prijevremenim porođajem, a to čini oko 15 milijuna prijevremeno rođene djece na globalnoj razini.(1) Učestalost prijevremenih poroda je oko 12-13% u Sjedinjenim Američkim Državama i 5–9% u mnogim drugim razvijenim zemljama. Međutim, stopa prijevremenog poroda porasla je u mnogim državama, uglavnom zbog povećanja indiciranih prijevremenih porođaja i prijevremenog poroda umjetno začetih višeplođnih trudnoća.(13) U Republici Hrvatskoj u 2011. godini rođeno je 41 163 novorođenčeta, a od njih 6,25% prijevremeno. Unatoč razvoju farmakoterapije i novih spoznaja stopa prijevremenih poroda na KBC Zagreb godinama je između 8 i 10%. Zbog velike učestalosti prijevremeni porođaj ima veliku ulogu u neonatalnom morbiditetu (> 50 %) i mortalitetu (75 %), s posljedicama koje mogu trajati doživotno.(1)

1.2.2. ETIOLOGIJA

Ovisno o uzroku, prijevremeni porođaj možemo klasificirati kao:

1. Jatrogeni prijevremeni porođaj- to je medicinski indicirani porođaj zbog ugrožavajućeg stanja majke ili fetusa.(1) Čini 20-30% svih prijevremenih porođaja.(14)

2. Spontani prijevremeni porođaj: pod koji spadaju dva entiteta

- Spontani prijevremni porođaj s intaktnim plodovim ovojmima - koji započinje kontrakcijama, ali bez prsnuća vodenjaka (prije 37. tjedna gestacije) i čini 40-50% svih prijevremenih poroda.(1,14)
- Spontani prijevremeni porođaj s prijevremenim prsnućem plodovih ovoja (PPPO)/ Prijevremeno prsnučće vodenjaka prije termina (PRVP)

- čini 20-30% svih prijevremenih porođaja.(14) To je porođaj koji započinje prije termina, prsnućem ovoja (barem 1h) prije početka trudova.(1,15)

Intraamnijska infekcija jedina ima čvrstu i dokazanu povezanost sa prijevremenim porodom. Što se tiče ostalih uzroka, povezanost je bazirana na pretpostavci na temelju određenih kliničkih i eksperimentalnih studija.(16) Dobro utvrđeni čimbenici rizika (i egzogeni i endogeni) uključuju prethodni prijevremeni porod, ponovljeni pobačaj u drugom tromjesečju, anomalije maternice i vrata maternice, in vitro oplodnju, zdravstvene komplikacije majke, krvarenje tijekom trudnoće, abnormalnu placenciju, urogenitalnu infekciju, raso podrijetlo (npr. Afroamerikanci), nizak socio-ekonomski status, socijalna izolacija, pušenje i nizak indeks tjelesne mase prije začeca. Drugi čimbenici kao što su dob majke, paritet, neplodnost, nasljedstvo, zlouporaba droga, naporno fizičko opterećenje, seksualne aktivnosti, stresni životni događaji, neadekvatna ili nikakva prenatalna skrb, te prekomjerna tjelesna težina majke također su povezani s PP. Nedostatak informacija o temeljnim etiološkim čimbenicima doprinosi lošoj predikciji PP i neprepoznavanju rizičnih skupina, a time i neuspjeh smanjenja stope PP.(17)

Razlog za indikaciju jatrogenog prijevremenog poroda može biti zbog patoloških ugrožavajućih stanja majke i/ili fetusa (npr. abrupcija posteljice, preeklampsija, placenta previa, anhidramnion, intrauterino zaostajanje u rastu, višeploidna trudnoća, fetalni distres).(1,14)

Najčešći uzroci spontanog prijevremenog poroda s intaktnim plodovima ovojima su infekcije, krvarenja, pretjerano rastezanje maternice, stres majke i fetusa, uteroplacentarna ishemija i insuficijencija cerviksa.(1)

Međutim, najčešći uzrok prijevremenog prsnuća vodenjaka prije termina (PRVP-a) je infekcija.(1,14)

Infekcija maternice u trudnoći/ intraamnijska infekcija/ korioamnionitis definira se kao infekcija koja zahvaća plodove ovoja, posteljicu, plodnu vodu i/ili decidu. Samo stanje se subklasificira na:

- Klinički korioamnionitis- prezentira se povišenom tjelesnom temperaturom (38°C ili više), osjetljivošću vrata maternice i gnojnim vaginalnim iscjetkom
- Subklinički korioamnionitis- kada infekciju dijagnosticirano prema laboratorijskim nalazima, ali nema kliničkih znakova
- Histološki korioamnionitis- je intrauterina upala dokazana patohistološkom analizom tkiva, iako ne mora nužno biti infekcijskog podrijetla.(1)

Sindrom intraamnijske infekcija (SIAI) definira se kao istovremeno postojanje infekcije plodovih ovoja, plodne vode i fetusa.(1)

U zdravoj trudnoći postoje fizikalne i kemijske prepreke koje štite i onemogućuju bakterijama da invadiraju amnijsku šupljinu. Mikroorganizmi do unutrašnjosti gravidne maternice prodiru na nekoliko načina; ascendentno iz endocerviksa, hematogeno putem interviloznog krvotoka, putem jajovoda ili akcidentalno unosom izvana tijekom izvođenja invazivnih zahvata (biopsija koriona, rana amniocenteza).(15) Smatra se da su skoro pa svi porođaji prije 28. tjedna trudnoće potaknuti sindromom intraamnijske infekcije, dok to nije slučaj sa kasnim PP, gdje je udio sindroma intraamnijske infekcije samo oko 10%.(17)

1.2.3. PATOGENEZA

Kao što je prije objašnjeno, višestruki epidemiološki čimbenici mogu pokrenuti i inicirati razne patofiziološke putove koji imaju isti ishod, a to je PP. Slika 1 prikazuje glavne patološke puteve koji su uključeni u PP, specifično to su:

- prerana aktivacija fetalne hipotalamus-hipofizno-nadbubrežne osi kao odgovor na stres majke i/ili fetusa
- pretjerani upalni odgovor/infekcija i/ili promijenjeni mikrobiom genitalnog trakta
- decidualno krvarenje (abrupcija posteljice)
- patološka distenzija miometrija.

Svaki od ova četiri čimbenika ima poseban i jedinstven biokemijski put kojim pokreće porod, ali dijele zajednički konačni biokemijski put koji kod svih njih uključuje uterotonike (prostaglandini, endotelni faktori rasta, trombociti aktivacijski čimbenici itd.), aktivacija i stimulacija miometrija, te degradacija kompleksa ekstracelularnog matriksa pomoću metaloproteinaza potpomognutih upalnim citokinima i apoptozom koja na kraju dovodi do PRVP-a i ranih promjena na cerviksu. Kako se ovi putevi iniciraju i aktiviraju, te u kakvoj su međusobnoj interakciji nije do kraja istraženo.(17,18)



Slika 1. Glavni etiološki faktori prijevremenog poroda. Modificirano prema: Menon R. Spontaneous preterm birth, a clinical dilemma: etiologic, pathophysiologic and genetic heterogeneities and racial disparity. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(6):590–600.

1.2.4. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOZA

Simptomi prijevremenog porođaja su grčevi u trbuhu slični menstrualnima, moguće praćeni proljevom, tupa bol i osjećaj pritiska u zdjelici i abdomenu, bolovi u leđima, promjena u vaginalnom iscjetku (krv, sluzni čep), kontrakcije maternice koje mogu biti bezbolne i otjecanje plodne vode.(14,19)

Dijagnoza se postavlja klinički, inicijalnom obradom, ginekološkim pregledom i laboratorijskim testovima.

Inicijalna obrada sastoji se od anamneze, pregleda medicinske dokumentacije, određivanja gestacijske dobi, evaluacije znakova i simptoma prijevremenog poroda, te procjena intenziteta, trajanja i učestalosti kontrakcija maternice (kardiotokografski zapis), procjena vitalnih znakova majke. Nakon toga slijedi ginekološki pregled, pregled spekulima i manualni ginekološki pregled pri kojem se utvrđuje dilatacija, pozicija i smekšanost cervikalnog kanala, tonus maternice te procjena krvarenja. Transabdominalnim ultrazvukom procjenjujemo masu djeteta, količinu amnionske tekućine i anatomske abnormalnosti od strabe fetusa ili majke.(14) Osim toga, transvaginalni ultrazvuk koristimo za detekciju otvaranja cervikalnog kanala koji se „otvara“ iznutra i nije detektabilan klasičnim kliničkim pregledom. Promjena oblika i skraćivanja cervikalnog kanala, te utiskivanje vodenjaka kroz unutarnje ušće cerviksa današnji je standard za predviđanje kasnog pobačaja i ranog PP.(9) Laboratorijski testovi sastoje se od uzimanja urinokulture, testiranja na spolno prenosive bolesti ukoliko ima indikacije i testiranje na fetalni fibronektin (fFN).(14) U nekim ustanovama mjeri se fetalni fibronektin, glikoprotein koji koristimo kao biokemijski marker za predviđanje prijevremenog poroda. Normalno je prisutan u cervikovaginalnom sekretu svih trudnoća, ali koncentracija veća od 50 ng/ml ukazuje na povećani rizik od prijevremenog porođaja kroz 7-14 dana od pozitivnog testa.(20)

Dijagnozu prijevremenog poroda postavljamo kod trudnice s gestacijom između 22. i 36.+ 6 tjedana trudnoće ako se kontrakcije maternice javljaju s učestalošću od 4 u 20 minuta ili 8 u 60 minuta, a popraćene su jednim od sljedećeg; PRVP, otvaranjem cervikalnog ušća većim od 2 cm, skraćivanje cerviksa veće od 50%. Dijagnozu postavljamo i cervikometrijom. Ukoliko se unutarnje ušće cerviksa promijeni u oblik "Y" ili "U", te se dokaže skraćivanje prethodno zatvorenog dijela cerviksa na manje od 25 mm.(21,22)

1.2.5. LIJEČENJE

Ukoliko je potvrđen prijeteci prijevremeni porođaj prije navršena 32. tjedna gestacije, nužna je hospitalizacija i liječenje. Cilj je sprečavanje odnosno zaustavljanje već započetih kontrakcija i ubrzavanje sazrijevanja fetalnih pluća.(14) Liječenje se sastoji od ordiniranja :

- kortikosteroidne terapije- kako bi potaknuli i ubrzali sazrijevanje fetalnih pluća, radi prevencije sindroma respiratornog distresa i intrakranijalnog krvarenja
- tokolitičkih lijekova koji odgađaju porođaj barem 48 sati kako bi kortikosteroidi postigli svoj učinak
- antibiotika- kod prethodno poznatih infekcija trudnice kao što su spolno prenosive bolesti, infekcije mokraćnog sustava i bakterijskog vaginitisa ili kao kemoprofilaksa novorođenačke sepse zbog BHS-B
- magnezijev sulfat između 24.-32 tjedna gestacije radi neuroprotekcije fetusa(14,21)

1.2.6. KOMPLIKACIJE

Prijevremeni porod je glavni uzrok neonatalnog mortaliteta (smrti unutar 28 dana od porođaja) i morbititeta s dugoročnim posljedicama koje mogu trajati doživotno. Prijevremeno rođeno dijete ako ga uspoređujemo sa terminskim nije u potpunosti zrelo i nije sposobno prilagoditi se uvjetima izvan maternice. Gestacijska dob i porođajna masa djeteta uvelike utječu na ishode i komplikacije prijevremenog poroda, te su obrnuto proporcionalni prema mortalitetu i morbiditetu nedonoščadi.(1,15)

Kratkoročne posljedice prematuriteta zahvaćaju respiratorni sustav (respiratorni distres sindrom, prolazna tahipneja novorođenčeta, upala pluća, plućna hipertenzija i bronhopulmonalna displazija), veći rizik od apneje, smanjena mogućnost kontroliranja tjelesne temperature i glukoze u krvi, infekcije (sepsa, nekrotizirajući enterokolitis), retinopatija te neurološke posljedice (cerebralna paraliza, intrakranijalna krvarenja, periventrikularna leukomalacija).(14,22)

Dugoročne posljedice prijevremenog poroda su neurorazvojne poteškoće, uglavnom se odnose na cerebralnu paralizu, globalno zaostajanje u razvoju, intelektualno zaostajanje i govorne poteškoće. Osim toga, posljedicama prematuriteta zahvaćen je i respiratorni sustav, a očituju se kao nepotpuni razvoj pluća, dispneja i kašalj. Kod prijevremeno rođene djece ističu se i problemi u ponašanju, socijalizaciji te povećanom riziku za razvoj shizofrenije, anksioznog poremećaja i psihijatrijskih poremećaja.(14,21)

2. CILJ RADA

Cilj ovog rada je ustanoviti bakterijske uzročnike spontanih septičkih pobačaja i ranih prijevremenih poroda na Klinici za ginekologiju i porodništvo u Kliničkoj bolnici „Sv. Duh“ u razdoblju od 1. siječnja 2016. do 31. prosinca 2020. godine.

3. ISPITANICE I METODE

Ovo retrospektivno istraživanje provedeno je Klinici za ginekologiju i porodništvo Kliničke bolnice „Sveti Duh“ u Zagrebu. Podaci o pacijenticama i porodu prikupljeni su pregledom knjige porođaja i pobačaja te medicinske dokumentacije iz bolničkog informacijskog sustava (SPP). Istraživanje obuhvaća dvije skupine pacijentica. Jedna skupina su pacijentice koje su imale dijagnozu prijevremenog porođaja, a drugu

skupinu čine pacijentice sa spontanom septičkim pobačajem. Period koji smo promatrali u sklopu ovog rada je petogodišnje razdoblje, od 1. siječnja 2016. do 31. prosinca 2020. godine. U navedenom razdoblju prikupljeni su podaci o ukupno 46 septičkih pobačaja i 953 prijevremenih poroda. Od 953 prijevremenih poroda na rane prijevremene porode (22.-31.+6 tj) otpada 119 poroda.

Uključni kriteriji ispitanica za ovo istraživanje bila je dijagnoza septičkog pobačaja ili ranog prijevremenog porođaja te učinjena mikrobiološka analiza posteljice, pupkovine i plodovih ovoja. Isključni kriterij bio je kasni prijevremeni porod (od 32. tj gestacije). Nakon primjene ovih kriterija, dobili smo populaciju koja se sastoji od 37 (od 46) ispitanica koje su se prezentirale spontanom septičkim pobačajem, te 70 (od 119) ispitanica koje su se prezentirale ranim prijevremenim porođajem između 22.-31.+6 tjedna gestacije.

Iz proučene medicinske dokumentacije (SPP, knjiga porođaja i pobačaja) prikupljeni su podaci o dobi pacijentica, dijagnozi SIAI ili PRVP-a, gestacijskoj dobi nedonoščeta te podatak o načinu završenja porođaja (carskim rezom ili vaginalno). Obrađeni su i mikrobiološki nalazi urinokulture, cervikalnih briseva, plodne vode, pupkovine, posteljice i plodovih ovoja. Prikupljeni podaci su uneseni i obrađeni u računalnom programu Microsoft Excel 2019 i Microsoft word 2019.

Etičko povjerenstvo Kliničke bolnice „Sveti Duh“ odobrilo je provođenje ovog istraživanja, a podaci koji su korišteni u radu biti će samo brojčano prikazani i korišteni u svrhu ovoga rada.

S obzirom da su predmet našeg istraživanja prijevremeni porodi ekstremno niske gestacije (22.-28.tj) i rani prijevremeni porođaji (28.-31.+6 tj), u svrhu ovog istraživanja

svrstali smo ih u jednu skupinu zbog praktičnosti izražavanja, koju ćemo u daljnjem tekstu nazivati rani prijevremeni porođaji.

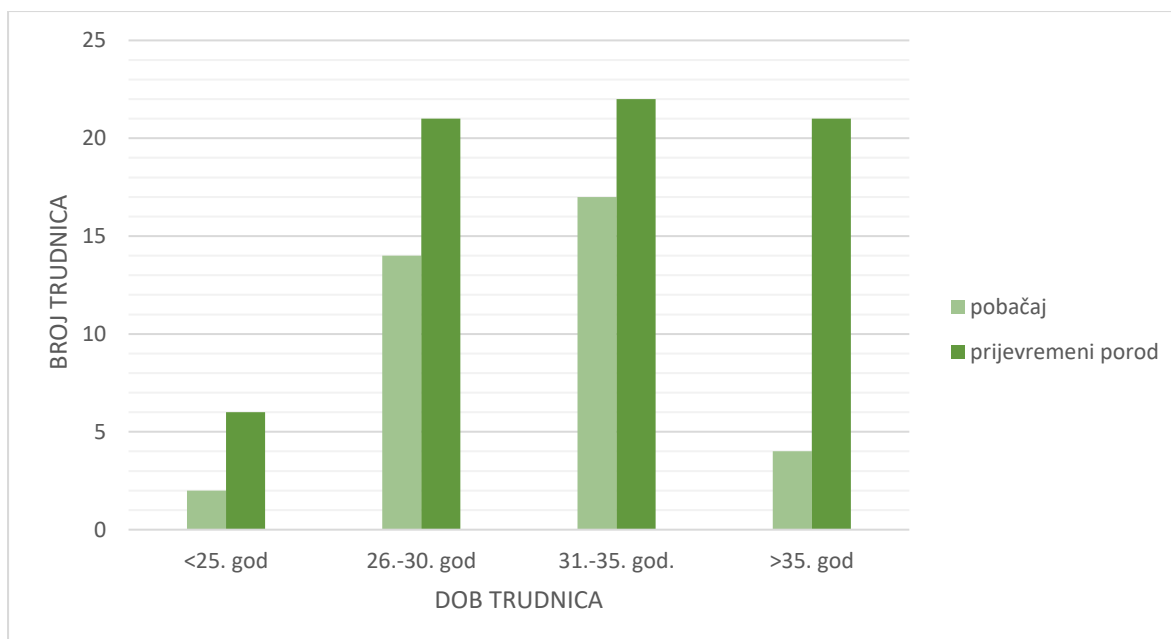
4. REZULTATI

U periodu od 1. siječnja 2016. do 31. prosinca 2020. na Klinici za ginekologiju i porodništvo u Kliničkoj bolnici „Sveti Duh“ zabilježeno je 37 spontanih septičkih pobačaja te 70 prijevremenih poroda iz skupine ekstremno ranih i ranih prijevremenih porođaja (22.-27. +6 tj./ 28.-31.+6 tj). Uspoređeni su podaci između dviju skupina, trudnica s dijagnozom ranih prijevremenih porođaja i onih sa dijagnozom spontanog septičkog pobačaja. Osim toga napravljena je tablica sa svim izoliranim uzročnicima iz urinokultura, cervikalnih briseva, placente, plodovih ovoja, pupkovine i plodne vode.

Kao što je prikazano u tablici 1 pacijentice su svrstane u 4 dobne skupine. U dobnoj skupini žena između 31.-35. godine starosti, bilo je najviše septičkih pobačaja 46% (17/37), kao i ranih prijevremenih porođaja 31% (22/70). Prosječna dob ispitanica pri kojoj se dogodio spontani septički pobačaj je 31.73 godina, dok je prosječna dob u kojoj je došlo do ranog prijevremenog porođaja 32.41 godina.

Tablica 1. Raspodjela trudnica prema dobi (godine) pri postavljanju dijagnoze spontanog septičkog pobačaja ili ranog prijevremenog porođaja:

| | Septički pobačaj | Rani prijevremeni porod | ukupno |
|----------|------------------|-------------------------|--------|
| <25. god | 2 | 6 | 8 |
| 26.-30. | 14 | 21 | 35 |
| 31.-35. | 17 | 22 | 39 |
| >35. god | 4 | 21 | 25 |



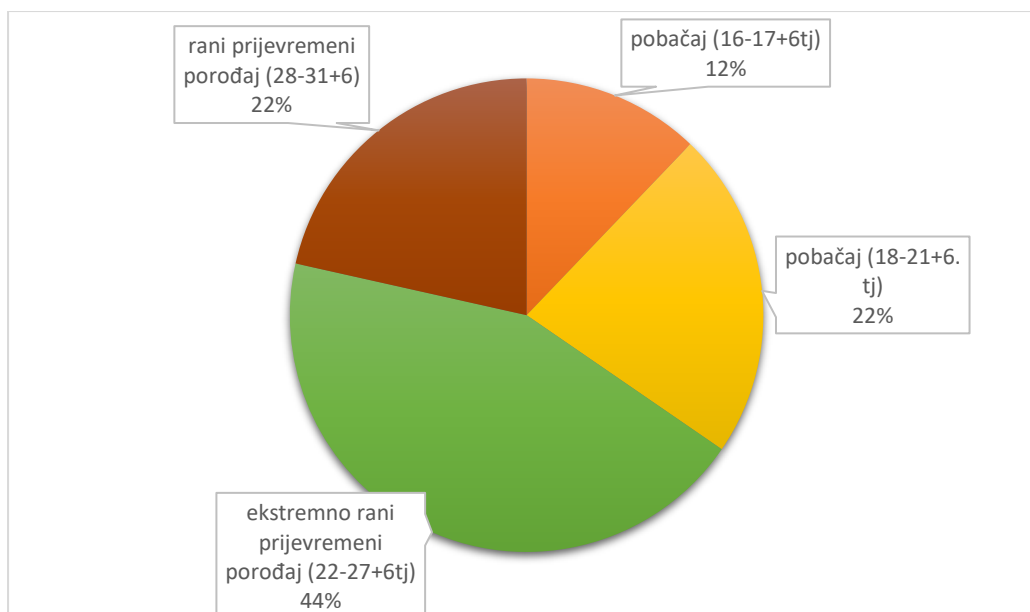
Slika 2. Raspodjela trudnica prema dobnim skupinama.

U tablici 2 uspoređeni su podatci o gestacijskoj dobi u kojoj je postavljena dijagnoza spontanog septičkog pobačaja i ranog prijevremenog porođaja.

Tablica 2. Raspodjela poroda i pobačaja prema gestacijskoj dobi:

| | Spontani septički pobačaji | | PP ekstremno niske gestacije | Rani PP |
|-----------------|----------------------------|------------|------------------------------|------------|
| Gestacijska dob | 16.-17+6.tj | 18-21+6.tj | 22-27+6.tj | 28-31+6.tj |
| n | 13 | 24 | 47 | 23 |

Prema gestacijskoj dobi najveći broj postavljenih dijagnoza je prijevremeni porođaj ekstremno niske gestacije (od 22. do 27.+6 tjedna gestacije) i čini čak 44% (n=47) svih analiziranih gubitaka trudnoće u periodu od 16.do 31+6/7 tj.



Slika 3. Raspodjela ranih prijevremenih porođaja i septičkih pobačaja prema gestacijskoj dobi.

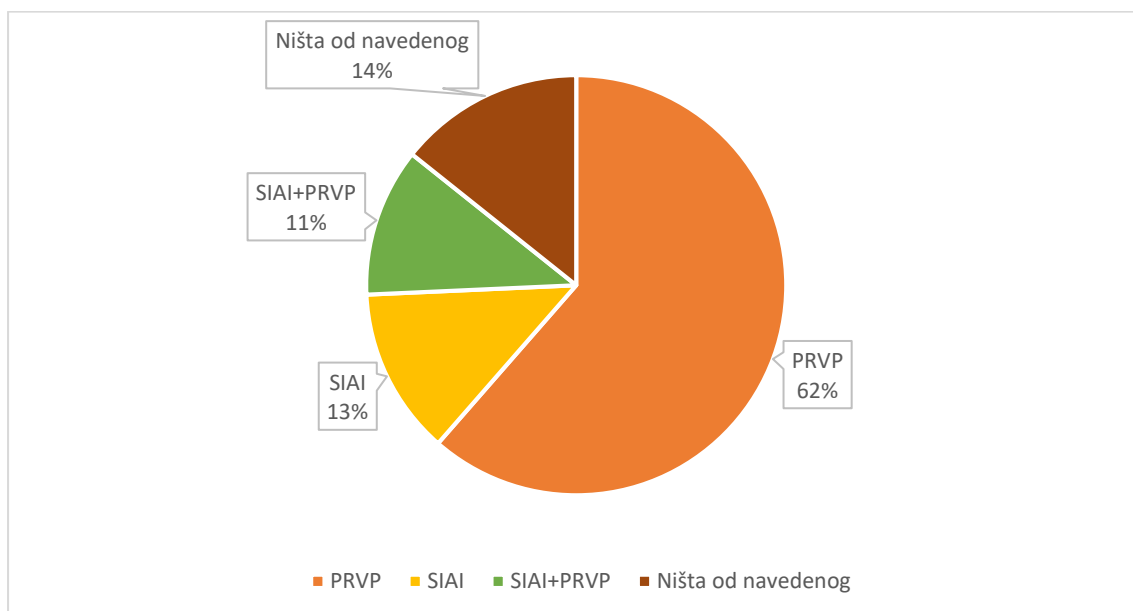
Trudnicama koja su imale rani prijevremeni porođaj, analizirani su podaci o dijagnozi prijevremenog prsnuća vodenjaka prije termina i sindroma intraamnijske infekcije.

Tablica 3. Dijagnosticirani PRVP i/ili SIAI u prijevremenih poroda.

| | PRVP | SIAI | SIAI+PRVP | Ništa od navedenog |
|---------------------|------|------|-----------|--------------------|
| Prijevremeni porodi | 43 | 9 | 8 | 10 |

U 62% (43/70) ranih prijevremenih poroda postavljena je samo dijagnoza PRVP-a. U 13% (9/70) slučajeva ranih prijevremenih porođaja dijagnosticiran je samo SIAI, dok je u 11% (8/70) slučajeva bila postavljena dijagnoza i SIAI i PRVP-a. U 14% (10/70) slučajeva ranih PP bili nisu upisani ni SIAI ni PRVP ali kod tih pacijentica na

patohistološkoj analizi dokazan je korioamnionitis, te je pri mikrobiološkoj obradi posteljice, pupkovine ili plodovih ovoja pronađen signifikantan broj bakterija.



Slika 4. Dijagnosticirani PRVP i/ili SIAI u ranih prijevremenih poroda.

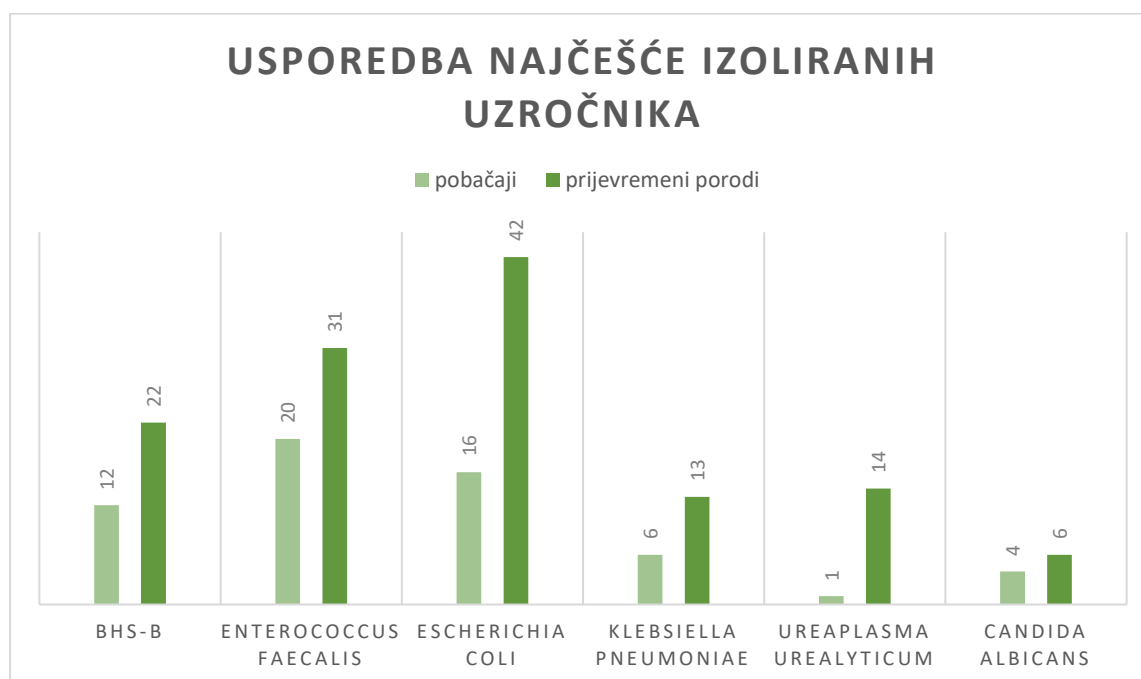
Uzročnici izolirani iz cervikalnih briseva, urinokulture, pupkovine, posteljice, plodovih ovoja ili amnijske tekućine prikazani su u tablici 4.

Tablica 4. Izolirani uzročnici pri spontanim septičkim pobačajima i ranim prijevremenim porodima.

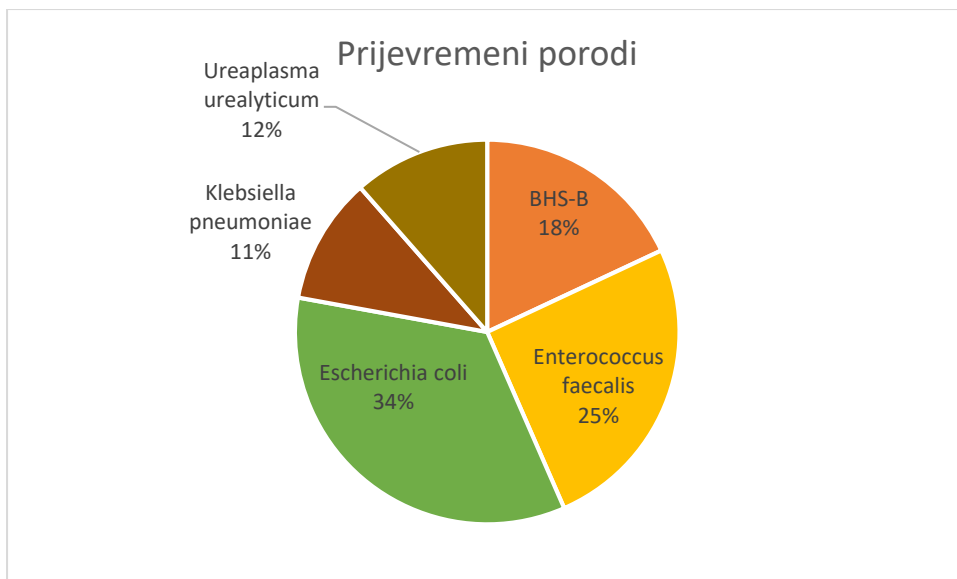
| Uzročnik | Septički pobačaji | Prijevremeni porodi |
|---------------------------------|-------------------|---------------------|
| Acinetobacter baumannii complex | 0 | 1 |
| Actinomyces naeslundii | 1 | 1 |
| Aerococcus viridans | 0 | 1 |
| Alloiococcus otitis | 1 | 0 |
| Bacteroides fragilis | 1 | 3 |
| Bacteroides thetaiotaomicron | 1 | 0 |
| Bacteroides uniformis | 0 | 2 |
| Bifidobacterium spp | 3 | 3 |
| Candida albicans | 4 | 6 |
| Candida spp | 1 | 1 |

| | | |
|------------------------------|----|----|
| Cellulomonas spp | 1 | 0 |
| Citrobacter freundii | 1 | 3 |
| Clostridium clostridioforme | 0 | 1 |
| BHS-B | 12 | |
| Enterobacter cloacae | 0 | 1 |
| Enterococcus aerogenes | 1 | 1 |
| Enterococcus avium | 0 | 1 |
| Enterococcus faecalis | 20 | 31 |
| Enterococcus faecium | 1 | 0 |
| Escherichia coli | 16 | 42 |
| Fusobacterium varium | 0 | 2 |
| Klebsiella oxytoca | 0 | 1 |
| Klebsiella pneumoniae | 6 | 13 |
| Lactobacillus rhamnosus | 0 | 2 |
| Lactobacillus spp. | 1 | 1 |
| Lactococcus spp. | 1 | 0 |
| Leuconostoc spp. | 1 | 1 |
| Morganella morganii | 1 | 0 |
| Mycoplasma hominis | 0 | 3 |
| Pediococcus pentosaceus | 0 | 3 |
| Peptostreptococcus spp | 0 | 1 |
| Prevotella bivia | 0 | 2 |
| Proteus mirabilis | 2 | 4 |
| Pseudomonas aeruginosa | 0 | 1 |
| Ralstonia insidiosa | 0 | 1 |
| Staphylococcus aureus | 1 | 0 |
| Staphylococcus epidermidis | 1 | 4 |
| Streptococcus sanguinis | 1 | 0 |
| Streptococcus viridans | 1 | 1 |
| Streptococcus constellatus | 0 | 1 |
| Streptococcus intermedius | 1 | 5 |
| Streptococcus mitis/oralis | 0 | 2 |
| Streptococcus pseudoporcinus | 0 | 1 |
| Ureaplasma urealyticum | 1 | 14 |

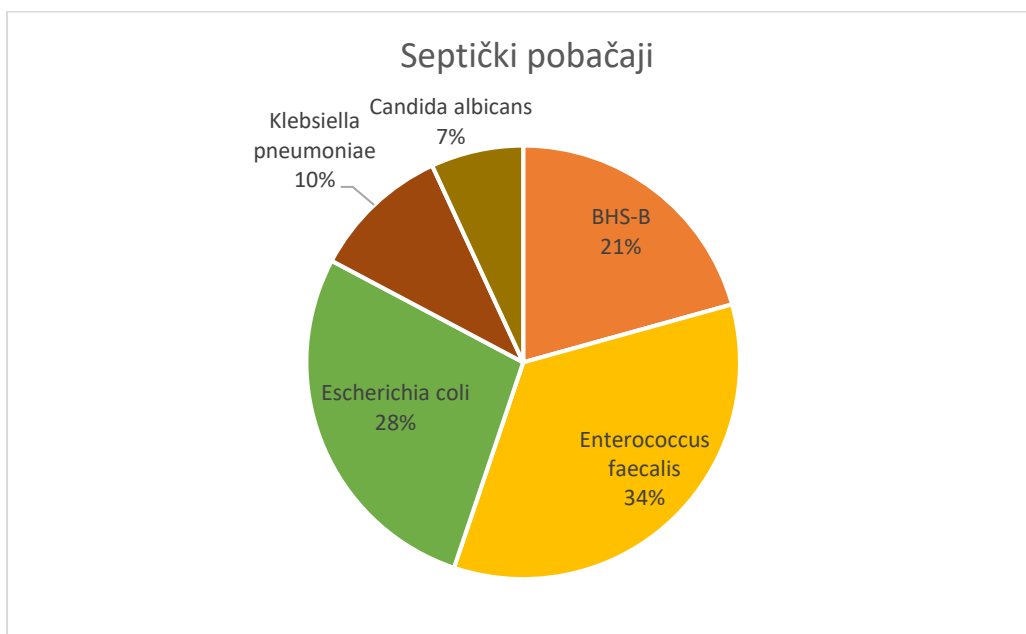
Sveukupno je iz navedenih uzoraka izolirano 44 vrste mikrobioloških uzročnika. Najčešće izolirani uzročnici pri septičkom pobačaju su *Enterococcus faecalis* u 54% (n=20) slučajeva, *Escherichia coli* u 43% (n=16) slučajeva, BHS-B 32% (n=12) slučajeva, *Klebsiella pneumoniae* u 16% (n=6) slučajeva i *Candida albicans* u 10% (n=4) slučajeva. Najčešće izolirani uzročnici pri prijevremenim porođajima su *Escherichia coli* u 60% (n=42) slučajeva, *Enterococcus faecalis* 44% (n=31) slučajeva, BHS-B 31% (n=22) slučajeva, *Ureaplasma urealyticum* u 20% (n=14) slučajeva i *Klebsiella pneumoniae* u 18% (n=13) slučajeva. Razlika između najčešće izoliranih uzročnika je da pri septičkim pobačajima ima više izolata *Candide albicans*, dok u ranim prijevremenim porođajima *Ureaplasme urealyticum*.



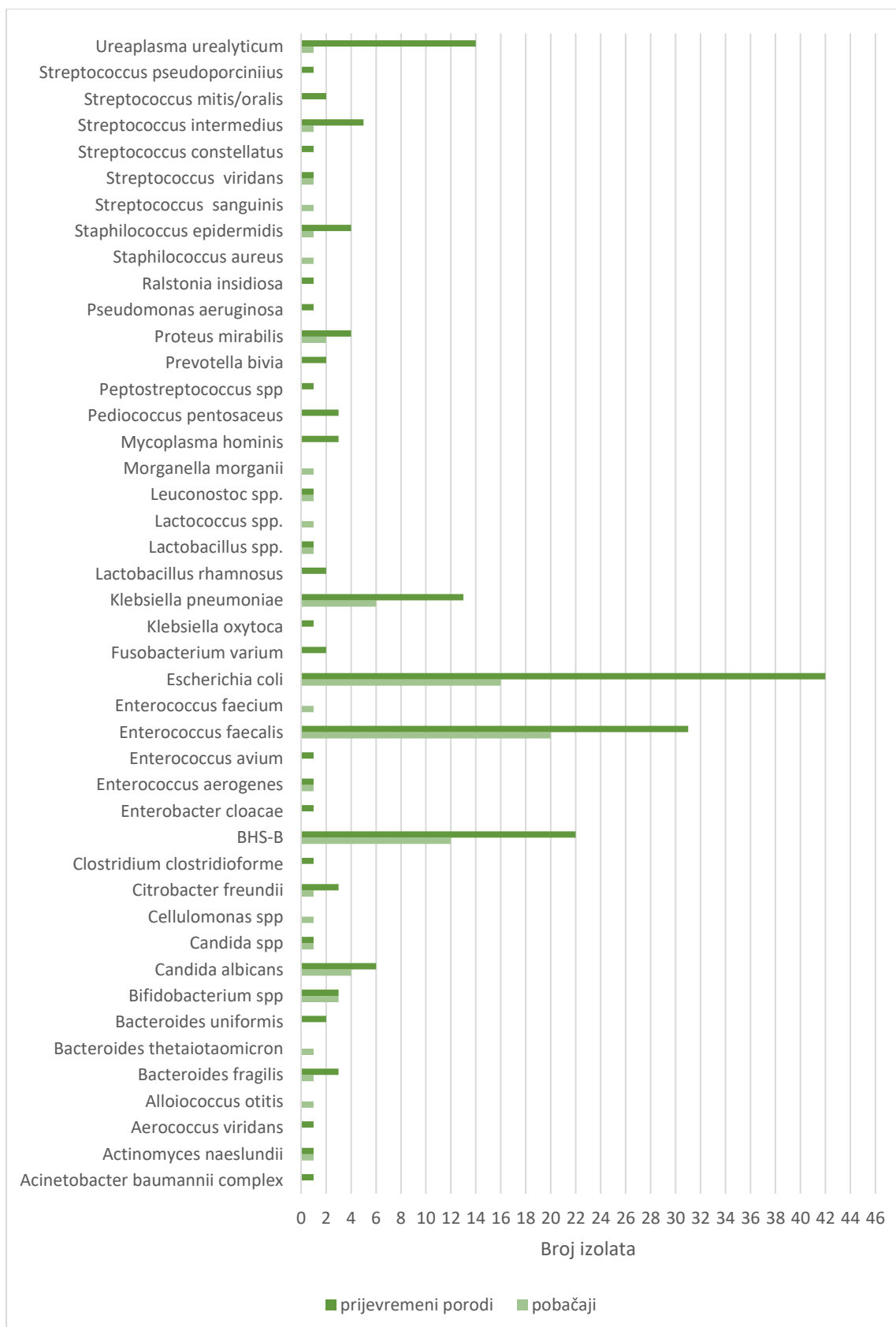
Slika 5. Najčešće izolirani uzročnici pri spontanim septičkim pobačajima i ranim prijevremenim porođajima



Slika 6. Najčešće izolirani uzročnici pri ranim prijevreteni porodima.



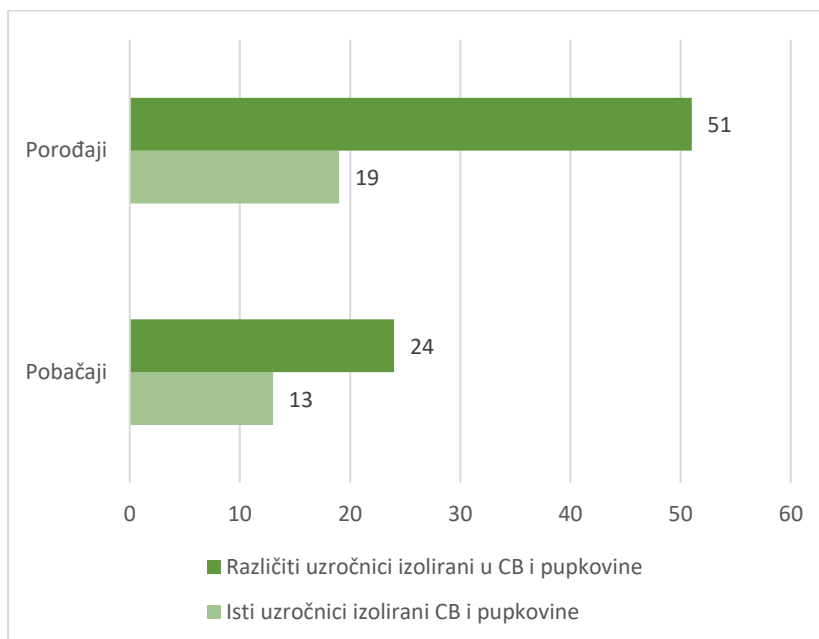
Slika 7. Najčešće izolirani uročnici pri spontanim septičkim pobačajima.



Slika 8. Izolirani uzročnici pri spontanim septičkim pobačajima i ranim prijevremenim porodima.

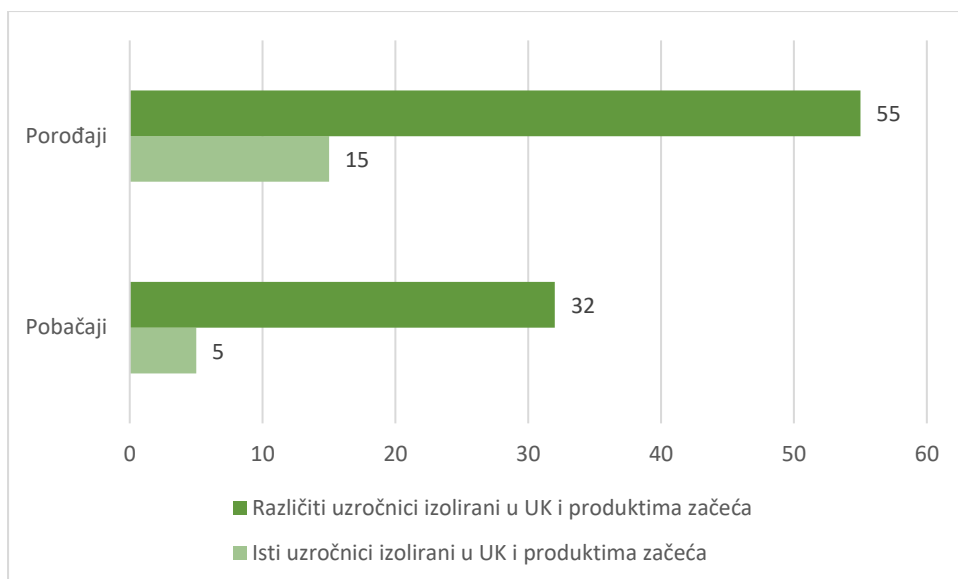
Slika 9 prikazuje usporedbu izolata cervikalnih brisova kod trudnica sa spontanom septičkim pobačajem i ranim prijevremenim porođajem sa izolatima iz pupkovine.

Pri 73% (51/70) ranih prijevremenih porođaja i 65% (24/37) spontana septička pobačaja pronađeni su različiti mikrobiološki uzročnici u CB uspoređujući ih sa izolatima iz pupkovine. Međutim, isti uzročnici pronađeni su u 27% (19/70) slučajeva ranih prijevremenih porođaja i u 35% (13/37) slučajeva spontanih septičkih pobačaja.



Slika 9. Usporedba izolata CB i produkata začeca.

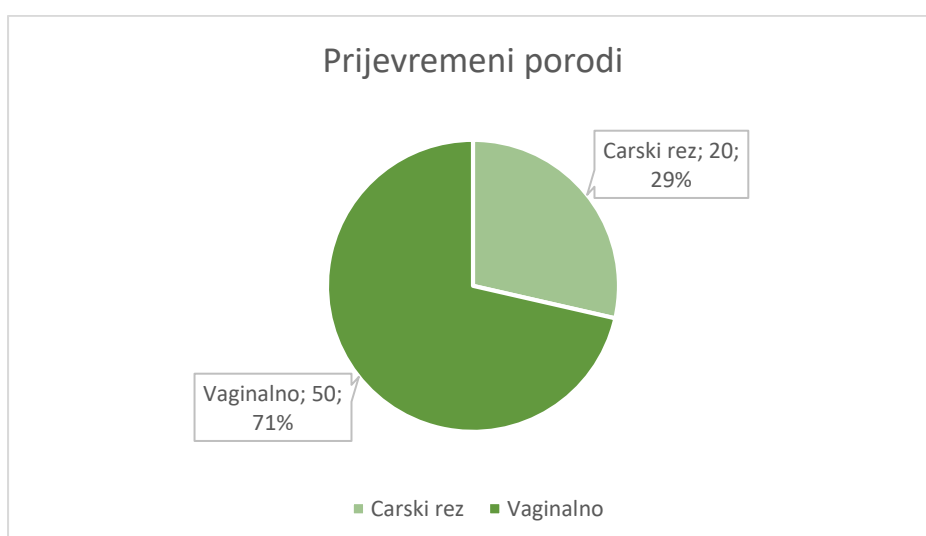
Slika 10 prikazuje usporedbu izolata urinokulture, kod trudnica sa spontanom septičkim pobačajem i ranim prijevremenim porođajem, sa izolatima uzročnika iz produkata začeca (posteljica, pupkovina, plodovi ovoji i plodna voda).



Slika 10. Usporedba izolata UK i produkata začeca.

U 79% ranih prijevremenih porođaja i 86% spontanih septičkih pobačaja mikrobiološki uzročnici u UK uspoređujući ih sa izolatima iz posteljice, pupkovine, plodovih ovoja i plodne vode se razlikuju. Isti uzročnici pronađeni su u samo 21% ranih prijevremenih porođaja i u 14% spontanih septičkih pobačaja.

Pri ranim prijevremenim porođajima u 71% (50/70) slučajeva trudnoća je dovršena vaginalno, dok je u 29% (20/70) slučajeva dovršena carskim rezom.



Slika 11. Način dovršenja trudnoće.

5. RASPRAVA

U ovom istraživanju proučavani su uzročnici spontanih septičkih pobačaja i ranih prijevremenih porođaja u petogodišnjem razdoblju (2016.-2020.) na Klinčkoj bolnici „Sv. Duh“. Pri istraživanju promatrano je nekoliko varijabli koje smo razvrstali u tri skupine; podaci vezani uz majku (dob, dijagnoza PRVP-a ili SIAI), podaci vezani uz nedonošče i porod (gestacijska dob, način porođaja- vaginalno ili carski rez), te mikrobiološki izolati iz UK, CB, plodovih ovoja, posteljice, pupkovine i plodove vode.

Prosječna starosna dob pacijentica koje su imale prijevremeni porođaj u ovom radu je 32.41 godina. Prema Cobo i sur. prosječna dob pri prijevremenom porođaju sa dijagnosticiranom intraamnijskom infekcijom je 32 godine.(23) Slične rezultate sa prosječnom dobi majke navode Freitas i sur. gdje prosječna dob ispitanice pri prijevremenom porođaju iznosi 33.65 godina, te prema Paramel Jayaprakash i sur. prosječna dob pacijentica pri PRVP-u je 32.92 godina.(24,25) Rezultati navedenih studija ukazuju na određene sličnosti sa našim rezultatima vezano uz starosnu dob. Ipak u afričkoj studiji prosječna starost žena koje su imale spontani prijevremeni porođaj je 24.9 godina.(26) Prema dobnim skupinama u ovom istraživanju najviše žena koje su imale prijevremeni porođaj svrstano je u dobnu skupinu 31-35 godina, ukupno 31,5% ispitanica. Ukoliko prilagodimo naše dobne skupine i promatramo raspon 26-35 godina starosti zaključujemo da u našem istraživanju u tu, proširenu dobnu skupinu, spada 61.4% ispitanica. Slične rezultate dobili su Freitas i sur., većina trudnica svrstana je u skupini 26-35 godina starosti, ukupno 69.5% (32/46) ispitanica.(24)

Gestacijska dob pri kojoj se dogodilo najviše ranih prijevremenih porođaja u ovom istraživanju je između 22.-27.+6 tjedna gestacije, ukupno 67% PP. Prema Cobo i sur. u grupi ispitanica gdje je dokazana intraamnijska infekcija prikazano je da se 40%

prijevnemih porođaja događa prije 28. tj gestacije, što je ipak manji postotak PP nego u našem istraživanju.(23) Kacerovsky i sur. dokazali su da je prosječna gestacijska dob pri porodu ukoliko postoji intraamnijska infekcija 31.+1 tj, što također odstupa od naših rezultata.(27)

Način dovršenja porođaja u našem istraživanju je većinom vaginalno, 71% slučajeva, dok je u 29% slučajeva porođaj završio carskim rezom. Paramel Jayaprakash i sur. dobili su slični rezultate kao i u ovom istraživanju, način dovršenja poroda u 67% slučajeva je bio vaginalni, a u 33% carski.(25) Istraživanje Freitas i sur. te Kacerovsky i sur. pokazuju nešto drugačije rezultate u načinu dovršenja porođaja od našeg istraživanja, vaginalno je dovršen porod u 60%, odnosno 65% slučajeva, dok je carski rez izveden u 40%, odnosno 35% slučajeva.(24,27)

Dugo vremena se pretpostavlja da su infekcije temeljni uzrok spontanog PP, dok je intrauterina infekcija već odavno dokazan i potvrđeni vodeći uzrok PP. Rezultati mikrobioloških studija sugeriraju da intrauterina infekcija čini čak 25 -45% spontanog PP, ali primjenom molekularnih tehnika, određeni fragmenti bakterija otkriveni su u čak 60% žena koje su rodile prijevremeno.(28) U našem istraživanju najčešći mikrobiološki uzročnici prijevnemih poroda čine Escherichia coli u 60% (42/70) slučajeva, Enterococcus faecalis 44% (31/70) slučajeva, BHS-B 31% (22/70) slučajeva, Ureaplasma urealyticum u 20% (14/70) slučajeva i Klebsiella pneumoniae u 18% (13/70) slučajeva. Cobo i sur. proučavali su korelaciju između vaginalne flore i intraamnijske infekcije (IAI) kod žena koje su imale PP (<34. tjedna gestacije). Zaključili su da kod žena sa IAI postoji povećana mikrobiološka raznolikost, pogotovo bakterija koje su u korelaciji sa BV, te su u većini slučajeva pronađene Ureaplasma, Prevotella, Haemophilus i Peptoniphilus. Uz to dokazali su da je prisutnost IAI povezana sa deplecijom Lactobacillus spp. u vaginalnoj flori.(23) Doyle i sur. koji su u

istraživanju proučavali afričku populaciju žena, promatrali su koji su bakterijski uzročnici izolirani u placentama žena koje su imale korioamnionitis. Pronašli su i izolirali 25 vrsta bakterija u placentama, a kao najčešće su se izdvojile *Acinetobacter* spp. i *Enterobacteriaceae* spp. Osim toga, izolirani su i 31 vrstu bakterija u fetalnim membranama, najčešći su bili *Lactobacillus iners*, *Gardnerella vaginalis* i *Sneathia Sanguinegens*.(29) U Japanskoj studiji uzimali su vaginalne brisove 83 žene koje su bile primljene u bolnicu zbog prijevremenog porođaja. Izolirali su 20 najčešćih bakterija kod žena koje su imale korioamnionitis, a to su *Ureaplasma parvum* (52%), *Finegoldia magna* (37%), *Atopobium vaginae* (33%) *Prevotella bivia* (30%) *Streptococcus anginosus* (26%).(30) Rezultati studija (23,29,30) koji se odnose na mikrobiološke izolate, u velikoj većini se ne poklapaju s našim rezultatima istraživanja. Smatram da su rezultati toliko različiti u pojedinim studijama zbog mogućnost različite vaginalne flore ovisno o populaciji žena, demografskim te socio-ekonomskim karakteristikama ali prije svega zbog geografskog područja na kojemu se istraživanje provodilo.

Son i sur. u svojoj studiji pokušavali su pronaći prevalenciju abnormalne vaginalne flore u trudnih žena. U toj studiji zaključeno je da je abnormalna vaginalna flora prisutna u 21% trudnica u 2. tromjesečju. Najčešće izolirani uzročnici iz vaginalnog brisa su *Candida*, BHS-B, *Klebsiellae pneumoniae* i *S. aureus*. U toj studiji dokazano je da pacijentice sa izoliranom *Klebsiella pneumoniae* imaju veći rizik za PP prije 28. tjedna gestacije.(31) Pregledno istraživanje koje su provodili Paramel Jayaprakash i sur. obuhvatilo je 341 ženu koja se prezentirala IAI i imala PP. Svrha tog preglednog rada je pronaći uzročnike IAI i prijevremenih poroda. Najčešći uzročnici koje su oni izolirali su *Ureaplasma* spp. 28% (112/394), *Ureaplasma urealyticum* 11% (38/349), BHS-B 11% (37/349) *Fusbacterium nucleatum* 9%(31/349) i *E. coli* 9% (25/349).(25)

Izolati iz studija (25,31) djelomično se poklapaju i pokazuju sličnost mikrobioloških izolata s našim rezultatima ali i dalje postoje odstupanja.

U etiopskoj studiji usporedili su uzročnike iz placenti i fetalnih membrana i zaključili da su uzročnici slični u većini slučajeva, te su uočili da u nekoliko slučajeva postoji podudarnost i sa izolatima cervikalnim brisova.(32) Ti rezultati pokazuju sličnost sa našim istraživanjem, u kojem smo prikazali da samo nekolicina izolata 21% (15/70) iz cervikalnih brisova i produkata začeca pokazuju podudarnost.

Prisutnost PRVP-a u našem istraživanju je 62%, dok prisutnost SIAI (bez ili sa PRVP-om) je u 24% slučajeva. Fettweis i sur. dokazali su da prisutnost isključivo PRVP-a u njihovom istraživanju iznosi 57.8% u prijevremenih poroda.(33) U istraživanju koje su proveli Brown i sur. napravljen je histopatološki pregled posteljice, fetalnih membrana i pupkovine u slučajevima PP sa PRVP-om koji iznosi 61% (53/87).(34) Rezultati ovih studija (33,34) uspoređujući sa našim rezultatima, pokazuju sličnosti u prevalenciji PRVP-a pri PP.

Prosječna starost pacijentica koje su imale septički pobačaj u ovom radu je 31.73 godina. U našoj studiji najviše septičkih pobačaja (46%) bilo je u dobnoj skupini 31-35 godina, dok su Malik i sur. dokazali su da je većina pacijentica u njihovom istraživanju imala septički između 21-30 godina (55%), što se razlikuje s rezultatima našeg istraživanja.(35) U etiopskoj studiji proučavali su bakterijske izolate kod žena sa purperalnom sepsom nakon poroda ili pobačaja. Većina slučajeva purperalne sepe bila je povezana sa porodom (80.7% slučajeva) dok samo manji dio (19.3%) sa septičkim pobačajem. Najčešće izolirani uzročnici bili su dominantno *S. aureus* (33.9%), *E.coli* (32.1%), *K. pneumoniae* (12.5%), *Acinetobacter baumannii* (10.7%) i *Raoultella ornithinolytica* (3.6%).(32) U južnokorejskoj studiji abnormalna vaginalna

flora pronađena je u 21.7% uzoraka žena tijekom prvog tromjesečja. Izolati iz vaginalnih brisova su predominantno Candida 33% (16/48), E. coli 29% (14/48), BHS-B 21%(10/48), S. aureus 8% (4/48), K. pneumoniae 4% (2/48). Ujedno, dokazali su da pacijentice sa izoliranim BHS-B imaju veći rizik za kasni pobačaj (16.-22. tjedna trudnoće) u usporedbi sa grupom koja nije kolonizirana BHS-B.(31) Mikrobiološki izolati koji su dobili Admas i sur.(32) te Son i sur.(31) pri septičkim pobačajima pokazuju određene sličnosti sa našim rezultatima. Najčešće izolirani uzročnici pri septičkom pobačaju u našem radu su Enterococcus faecalis u 54% (20/37) slučajeva, Escherichia coli u 43% (16/37) slučajeva, BHS-B 32% (12/37) slučajeva, Klebsiella pneumoniae u 16% (6/37) slučajeva i Candida albicans u 10% (4/37) slučajeva.

6. ZAKLJUČAK

U ovom retrospektivnom istraživanju provedenom na Klinici za ginekologiju i porodništvo u Kliničkoj bolnici "Sv. Duh" izolirani su najčešći uzročnici spontanih septičkih pobačaja i ranih prijevremenih porođaja. Sveukupno je izolirano 44 vrste mikrobioloških uzročnika. Najčešće izolirani uzročnici pri septičkom pobačaju su *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, BHS-B, *Klebsiella pneumoniae* i *Candida albicans*. Osim toga, najčešće izolirani uzročnici pri ranim prijevremenim porođajima su *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, BHS-B, *Ureaplasma urealyticum* i *Klebsiella pneumoniae*.

Rezultati našeg istraživanja, odnosno mikrobiološki uzročnici, uspoređeni sa uzročnicima koji su izolirani u sličnim studijama pokazuju određene podudarnosti ali i različitosti. To može ukazivati da nema specifične poveznice sa određenim bakterijama koje uzrokuju rani PP ili spontani septički pobačaj, već da je uzrok ranog PP i spontanog septičkog pobačaja povećana raznolikost bakterija u vaginalnoj flori.

Potrebno je provesti dodatne studije s većim uzorkom trudnica kako bi se dokazala promjena vaginalne flore tijekom trudnoće te eventualno dokazala patološka vaginalna flora i kakvi su njenih ishodi na trudnoću. Potrebno bi bilo i istražiti utjecaj različitih rizičnih i demografskih čimbenika koji utječu na rani PP i spontani septički pobačaj. Također, treba razmotriti mogućnost provođenja istraživanja u različitim zemljama i s različitim populacijama s obzirom na postojanje razlika u načinu života, demografskim čimbenicima, socio-ekonomskom statusu te kliničkoj praksi određenog geografskog područja.

7. ZAHVALE

Veliku zahvalu želim uputiti svom mentoru prim. doc. dr. sc. Vladimiru Blagaiću, bez čijeg usmjeravanja, podrške, pomoći i vodstva pisanje ovog rada ne bi bilo izvedivo.

Zahvaljujem se cijeloj svojoj obitelji i prijateljima, pogotovo onima koje sam upoznala tijekom studiranja, s kojima sam dijelila sve teške, ali i predivne trenutke. Hvala vam na ljubavi i podršci koju ste mi pružali kada mi je najviše trebalo.

Najveće hvala mojim roditeljima Hrvoju i Ines, te sestri Dorotei i bratu Ivanu, na beskrajnoj motivaciji, razumijevanju i ljubavi koju mi pružaju u životu, pa tako i tijekom studiranja. Bilo je lakše znajući da vjerujete u mene. Hvala i mom Nenadu, koji je nebrojeno puta bio moja utjeha i oslonac. Hvala ti što si vjerovao u mene kada i sama nisam.

8. LITERATURA

1. Đelmiš J, Orešković S i sur. Fetalna medicina i opstetricija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
2. Murano T, Kenney A. Management and treatment of septic abortion EMRA [Internet]. [pristupljeno 06.06.2022.]. Dostupno na: <https://www.emra.org/emresident/article/management-and-treatment-of-septic-abortion/>
3. Prager S, Micks E, Dalton V. Septic abortion: Clinical presentation and management. U: UpToDate, Barbieri RL ur., Schreiber CA ur., Levine D ur., Eckler K ur. [Internet]. [pristupljeno 24.05.2022.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/septic-abortion-clinical-presentation-and-management?csi=46dcdcbc-98db-43cf-843c-d34f1ac211fe&source=contentShare>
4. White K, Carroll E, Grossman D. Complications from first-trimester aspiration abortion: a systematic review of the literature. Contraception. 2015 Nov;92(5):422–38.
5. Giakoumelou S, Wheelhouse N, Cuschieri K, Entrican G, Howie SEM, Horne AW. The role of infection in miscarriage. Human Reproduction Update [Internet]. 2016;22(1):116–33. Dostupno na: <https://academic.oup.com/humupd/article/22/1/116/2457860>
6. Nigro G, Mazzocco M, Mattia E, Di Renzo GC, Carta G, Anceschi MM. Role of the infections in recurrent spontaneous abortion. J Matern Fetal Neonatal Med [Internet]. 2011;24(8):983–9. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.3109/14767058.2010.547963>

7. MSD Manuals Septic abortion [Internet]. [pristupljeno 22.05.2022.]. Dostupno na <https://www.msmanuals.com/professional/gynecology-and-obstetrics/abnormalities-of-pregnancy/septic-abortion>.
8. Ashworth F. Septic Abortion. Spontaneous Abortion [Internet]. 1992 [pristupljeno 05.06.2022.];119–32. Dostupno na: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4471-1918-0_8 Pustotina O. Effects of antibiotic therapy in women with the amniotic fluid “sludge” at 15–24 weeks of gestation on pregnancy outcomes. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2019;33(17):3016-3027.
9. Haramina S. Psihološka podrška paru nakon gubitka djeteta. Primaljski vjesnik [Internet]. 2021 [pristupljeno 27.06.2022.];(30.):1-15. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/259687>
10. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. N Engl J Med [Internet]. 2014 May [pristupljeno 18.06.2022.];370(18):1683–93. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24635773/>
11. Preterm birth [Internet]. Who.int. 2022 [pristupljeno 16.06.2022.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
12. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet. [Internet]. 2008 Jan 5 [pristupljeno 16.06.2022.];371(9606):75–84. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18177778/>

13. Oklopčić I. Rani prijevremeni porod [Diplomski rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2020 [pristupljeno 19.05.2022.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:061574>
14. Barišić A, Finderle A. Prijevremeni porođaj: globalni pogled na rastući javnozdravstveni problem. *Medicina Fluminensis : Medicina Fluminensis* [Internet]. 2020 [pristupljeno 26.05.2022.];56(2):121-128. Dostupno na: <http://hrcak.srce.hr/medicinamedicinafluminensis>
15. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: One syndrome, many causes. *Science* (1979) [Internet]. 2014 Aug 15 [pristupljeno 19.06.2022.];345(6198):760–5. Dostupno na: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1251816>
16. Menon R. Spontaneous preterm birth, a clinical dilemma: Etiologic, pathophysiologic and genetic heterogeneities and racial disparity. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica* [Internet]. 2008 Jun 1 [pristupljeno 12.06.2022.];87(6):590–600. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1080/00016340802005126>
17. Lockwood CJ. Spontaneous preterm birth: Pathogenesis. U: UpToDate, Berghella V ur., Barss VA ur. [Internet]. [pristupljeno 24.05.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/spontaneous-preterm-birth-pathogenesis?csi=80cda538-8591-4db7-a8ed-19ea53cde4f3&source=contentShare#H2361855297>
18. Preterm Labor and Birth [Internet]. Acog.org. 2022 [pristupljeno 04.06.2022]. Dostupno na: <https://www.acog.org/womens-health/faqs/preterm-labor-and-birth>

19. Son M, Miller ES. Predicting preterm birth: Cervical length and fetal fibronectin. *Semin Perinatol*. 2017 Dec 1;41(8):445–51.
20. Pool BAVD. Preterm labor: Diagnosis and treatment [Internet]. *American Family Physician*. 1998 [pristupljeno 04.06.2022]. Dostupno na: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/1998/0515/p2457.html>
21. Natarajan G, Shankaran S. Short- and long-term outcomes of moderate and late preterm infants. *Am J Perinatol* [Internet]. 2016 Jan 20 [pristupljeno 19.06.2022];33(3):305–17. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1571150>
22. Cobo T, Vergara A, Collado M, Casals-Pascual C, Herreros E, Bosch J et al. Characterization of vaginal microbiota in women with preterm labor with intra-amniotic inflammation. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Dec 1 [pristupljeno 19.06.2022];9(1). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31831820/>
23. Freitas AC, the VOGUE Research, Bocking A, Hill JE, Money DM. Increased richness and diversity of the vaginal microbiota and spontaneous preterm birth. *Microbiome* [Internet]. 2018 Jun 28 [pristupljeno 13.06.2022];6(1):1–15. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1186/s40168-018-0502-8>
24. Paramel Jayaprakash T, Wagner EC, van Schalkwyk J, Albert AYK, Hill JE, Money DM, et al. High diversity and variability in the vaginal microbiome in women following preterm premature rupture of membranes (PPROM): A prospective cohort study. *PLoS One* [Internet]. 2016 Nov 1 [pristupljeno 04.06.2022.];11(11):e0166794. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0166794>

25. Dunlop AL, Satten GA, Hu YJ, Knight AK, Hill CC, Wright ML et al. Vaginal Microbiome Composition in Early Pregnancy and Risk of Spontaneous Preterm and Early Term Birth Among African American Women. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021 Apr 29;11:321.
26. Kacerovsky M, Stranik J, Matulova J, Chalupska M, Mls J, Faist T, et al. Clinical characteristics of colonization of the amniotic cavity in women with preterm prelabor rupture of membranes, a retrospective study. *Scientific Reports* 2022 12:1 [Internet]. 2022 Mar 24 [pristupljeno 21.06.2022.];12(1):1–13. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-022-09042-x>
27. Mendz GL, Kaakoush NO, Quinlivan JA. Bacterial aetiological agents of intra-amniotic infections and preterm birth in pregnant women. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2013;3:58. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2013.00058>
28. Doyle RM, Harris K, Kamiza S, Harjunmaa U, Ashorn U, Nkhoma M, et al. Bacterial communities found in placental tissues are associated with severe chorioamnionitis and adverse birth outcomes. *PLoS One* [Internet]. 2017 Jul 1 [pristupljeno 06.06.2022.];12(7):e0180167. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0180167>
29. Urushiyama D, Ohnishi E, Suda W, Kurakazu M, Kiyoshima C, Hirakawa T, et al. Vaginal microbiome as a tool for prediction of chorioamnionitis in preterm labor: a pilot study. *Scientific Reports* 2021 11:1 [Internet]. 2021 Sep 23 [pristupljeno 10.06.2022.];11(1):1–10.. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-98587-4>

30. Son KA, Kim M, Kim YM, Kim SH, Choi S-J, Oh S-Y, et al. Prevalence of vaginal microorganisms among pregnant women according to trimester and association with preterm birth. *Obstet Gynecol Sci* [Internet]. 2018 Jan 1 [pristupljeno 13.06.2022.];61(1):38–47. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.5468/ogs.2018.61.1.38>
31. Admas A, Gelaw B, BelayTessema, Worku A, Melese A. Proportion of bacterial isolates, their antimicrobial susceptibility profile and factors associated with puerperal sepsis among post-partum/aborted women at a referral Hospital in Bahir Dar, Northwest Ethiopia. *Antimicrob Resist Infect Control* [Internet]. 2020 Jan 13 [pristupljeno 13.06.2022.];9(1):1–10. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1186/s13756-019-0676-2>
32. Fettweis JM, Serrano MG, Brooks JP, Edwards DJ, Girerd PH, Parikh HI, et al. The vaginal microbiome and preterm birth. *Nature Medicine* 2019 25:6 [Internet]. 2019 May 29 [pristupljeno 13.06.2022.];25(6):1012–21. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-019-0450-2>
33. Brown RG, Marchesi JR, Lee YS, Smith A, Lehne B, Kindinger LM, et al. Vaginal dysbiosis increases risk of preterm fetal membrane rupture, neonatal sepsis and is exacerbated by erythromycin. *BMC Med* [Internet]. 2018 Jan 24 [pristupljeno 16.06.2022.];16(1):1–15. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-017-0999-x>
34. Malik A, Nessa K, Begum R. Septic abortion and associated morbidity and mortality. *Chattagram Maa-O-Shishu Hosp Med Coll j* [Internet]. 2013 Oct 28 [pristupljeno 18.06.2022.];12(3):20–2. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.3329/cmoshmcj.v12i3.16708>

9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 7. srpnja 1997. godine u Našicama. Osnovnu školu Dore Pejačević i prirodoslovno-matematičku gimnaziju završila sam u Našicama. Paralelno za vrijeme osnovnoškolskog obrazovanja pohađala sam i Osnovnu glazbenu školu Kontesa Dora, smjer klavir. Tijekom srednjoškolskog obrazovanja redovito sam sudjelovala u natjecanjima i izvannastavnim aktivnostima te raznim projektima.

Nakon položene državne mature i prijemnog ispita, 2016. godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studiranja bila sam članica pjevačkog zbora medicinskog fakulteta "Lege artis".

Aktivno se služim engleskim jezikom u govoru i u pismu.