

Sprečavanje intrauterinih infekcija

Snježana Škrablin-Kučić

Klinika za ženske bolesti i porode
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu,
Zavod za perinatalnu medicinu

Sažetak

Infekcija trudne maternice (IAI) infekcija je plodove vode, ovoja, posteljice i stijenke same maternice. Ova komplikacija može uzrokovati bakterijemiju, poremetnje tijekom trudnoće i poroda, postporodne infekcije endometrija, odgovorna je za velik broj prijevremenih poroda. Nakon carskog reza kojemu je prethodila IAI nerijetke su infekcije rane, krvarenja, endometrijska. Kod djeteta IAI povezana je s nastankom cerebralne dječje kljenuti (DCK), ostalim neurorazvojnim poteškoćama i kroničnom opstruktivnom bolešću pluća. Dijagnoza klinički prepoznatljive IAI infekcije nije teška, no problem su subkliničke infekcije na koje se teško može posumnjati koristeći danas raspoložive metode dijagnostike. Danas nema mogućnosti predvidjeti koja će djeca izložena IAI imati problema u neurorazvoju, nema spoznaja može li liječenje spriječiti ove posljedice, hitni carski rez uz IAI ne sprečava pogubne posljedice. IAI češća je u žena u čijem se genitalnom sustavu mogu izolirati spolno prenosive bakterije, no IAI mogu uzrokovati i brojne oportunističke bakterije koje u uobičajenim uvjetima nisu patogeni. Nalaženje načina kako i kada dijagnosticirati i liječiti spolno prenosive infekcije, i kako spriječiti invazivnost oportunističke flore genitalnog sustava danas je najveći izazov perinatologije. U radu se prikazuju svi aspekti uzročnika, dijagnostike, liječenja i komplikacija IAI.

Ključne riječi: intraamnijska infekcija, prijevremeni porod, cerebralna dječja kljenut, spolno prenosive bolesti

Uvod

Infekcija trudne maternice (IAI) infekcija je plodove vode, ovoja, posteljice i stijenke same maternice. Nerijetko se naziva korioamnionitis, amnionitis, infekcija plodove vode... Odgovorna je za oko 40% slučajeva majčinog febriliteta u babinju i oko 30-50% prijevremenih poroda, posebice onih koji završavaju prije navršenih 30 tjedana trudnoće. Susreće se u 0,5-10,5% poroda (1). Vjeruje se kako do 40% sepsi novorođenčadi nastaje radi IAI. Danas se pretpostavlja kako je infekcija uzrok najvećeg dijela oštećenja mozga novorođenčadi i, posljedično, odgovorna za nastanak cerebralne dječje kljenuti i ostalih brojnih neuroloških poremetnji. Kako spriječiti IAI najveći je izazov moderne perinatologije. Poznato je kako je IAI češća u nulipara, uz mekonijem obojenu plodovu vodu, nakon pokušaja nadzora stanja djeteta uređajima koji se postavljaju na predležuću čest, kod duljeg trajanja poroda, uz postojanje spolno prenosivih patogena u rodnici ili vratu maternice (2). Međutim, mikroorganizmi koji se mogu izolirati iz plodovih voda kod IAI nerijetko su, uz uzročnike spolno prenosivih bolesti, oportunističke bakterije, pa je nalaženje razloga koji prekidaju toleranciju oportunističke flore omogućuju njihovu invazivnost i širenje prema fiziološki sterilnoj sadržini maternice tajna koju moderna medicina još mora otkriti.

I. Ekosistem rodnice-normalna vaginalna mikroflora

Mikroorganizmi koji se nalaze u tijelu zdravog čovjeka čine normalnu, fiziološku floru organa, dijela tijela ili organskog sustava. Nevjerojatno su stabilni i žestoko se opiru invaziji mikroorganizama drugih, stranih sojeva. Oni su odlično uklopljeni u ekosustav tijela. Nakon prolazne promjene ekosustava, fiziološka se flora uvijek ponovno vraća (3). Domaćin posjeduje mehanizme kojima prepoznaje mikrobe svoje flore, a uljeza uništava, ali nije poznato koji su mehanizmi koji dopuštaju bakterijsku kolonizaciju samo nekim sojevima oportunističke flore. Imunosni sustav domaćina tolerira bakterije jer ih je susreo vrlo rano tijekom embrionalnog života, na njih se «navikao» zbog kronične ekspozicije, one se možda umnažaju brže no što ih imunosni sustav može razoriti ili ih tijelo podnosi je su korisni domaćinu. Prisutnost normalne flore onemogućuje kolonizaciju, prijanjanje, proliferaciju i oštećenje opasnim i virulentnim mikroorganizmima. Organizmi normalne flore natječu se s virulentnim bakterijama za hranu, mjesta prijanjanja, možda stvaraju antibakterijske supstance, citolitičke nusprodukte metabolizma ili bakteriocine koji uništavaju mikrobe stranih sojeva. Poznato je kako je sadržaj i sastav organskih kiselina u izlučevinama rodnice različit uz prisutnost različitih bakterijskih sojeva, a mijenja se nakon liječenja (4-7).

Danas se vjeruje kako rodnicu zdrave žene normalno može sadržavati nekoliko obilgatno aerobnih i nekoliko obilgatno anaerobnih sojeva, kao i nekoliko fakultativno anaerobnih mikroba. Flora jako varira od osobe do osobe i obično se definira sojem koji predominira. Izvješća, međutim, koji su to sojevi, jako su različita (difteroidi, laktobacili, gram pozitivne bakterije - zlatni i kožni stafilokok, streptokoki skupina A, D i E, koliformne bakterije, anaerobi, mikoplazme, gljivice). Laktobacili i difteroidi zapravo su apatogeni, za stafilokoke to se ne može reći sa sigurnošću. Premda su u nekim osoba apatogeni, streptokoki su okrivljeni za brojne infekcije kojih je ishodište u rodnici. Jednako opasna može biti E. coli i brojni anaerobni sojevi; za sve njih tipična je virulentnost nakon npr. oštećenja tkiva, operacijskih zahvata, poroda ili u uvjetima oslabjele imunološke reaktivnosti organizma. U zdrave žene koja nema tegoba može se, pažljivom mikrobiološkom obradom izolirati čak 5-15 sojeva mikroba, a ti, tzv. oportunistički patogeni, uzrokovat će infekcije samo u određenim uvjetima. Tako npr., nakon operacijskih zahvata, oportunistički patogeni, E. coli, Bacteroides ili Prevotella, stafilokoki, pa čak i clostridium perfringens nerijetko uzrokuju miješane infekcije rane ili zdjelične upale. Mehanizam je sinergizam; oportunisti su slabo virulentni, pa infekciju uzrokuju samo kada djeluju zajednički. Sličan se mehanizam objašnjava nastanak oportunističke infekcije u trudnoći. Vjeruje se kako normalno postoji ravnoteža između pojedinih mikroba rodnice i tijela trudnice, no neki poremećaj ravnoteže olakšat će ascenziju mikroba do plodovih ovoja, slijedi nerijetko opasna intraamnijska infekcija.

Većina infekcija iz rodnice potječe od uobičajene, oportunističke vaginalne flore. Kod infekcija ta normalna flora najčešće nije zamijenjena obilgatnim patogenima, već se sama biologija uzročnika na neki način mijenja. Primjer su infekcija kandidom, bakterijska vaginoza i trihomonijaza. Kandida normalno nastanjuje rodnicu, u malim koncentracijama ne izaziva tegobe ili upalu. Porast koncentracije gljivica, porast virulencije gljivica, promjena međuomjera micelij: spore u korist micelijskih oblika povećava patogenost i uzrokuje infekciju. Kvantitativne promjene flore, pad količine laktobacila, porast količine gardnerele i anaeroba roda mobiluncus manifestira se pak kao bakterijska vaginoza. Premda nije oportunist, trihomonas olakšava rast nekih anaerobnih bakterija u rodnici i uzrokuje promjene ekosustava vrlo slične vaginozi (3).

Osim navedenog, invazivnost oportunističkih može uzrokovati :

- nestanak antibakterijskih svojstava cervikalnog sluzavog čepa koji čini i fizičku prepreku ascenziji bakterija u materijšte
- manjak nekih sojeva bakterija u rodnici, npr. laktobacila koji stvaraju peroksid s posljedičnim padom vaginalne kiselosti ili prestanak stvaranja antimikrobnih tvari koje normalno blokiraju umnažanje visokovirulentnih sojeva
- gubitak CD4 i CD8 limfocita ili imunoglobulina koji prepoznaju i uklanjaju patogene iz donjeg dijela genitalnog sustava
- smanjenje opće obrambene sposobnosti tijela kod adipoziteta, izgladnjelosti, ovisnosti, teških kroničnih bolesti ili oslabjele djelotvornosti imunskog sustava.

II. Spolno prenosive bolesti

Po definiciji to su bolesti koje se s osobe na osobu prenose spolnim kontaktom. Tijekom posljednjih godina, zbog naglog porasta učestalosti i opasnih posljedica koje nose, spolno prenosive bolesti nadrasle su klasičnu definiciju gonoreje i sifilisa i uključuju brojne bakterijske i virusne infekcije, poglavito infekciju Chlamidijom trahomatis, infekciju virusom HIV-a, infekcije virusom humanog papiloma (HPV) i herpes simpleks infekciju (**Tablica 1**).

Za mnoge uzročnike ovih bolesti zna se desetljećima. Tek odnedavno, spolno prenosive bolesti postale su posebno zanimljive. Razlog je unapređenje laboratorijske dijagnostike koja omogućuje prepoznavanje brojnih mikroba o kojima se ranijih godina nije ništa znalo, nagli rast populacije osoba rizičnog ponašanja, promijenila se tipična populacija oboljelih, učestalost novooboljelih dramatično raste, neke bolesti koje se tradicionalno ne prenose spolnim kontaktom sve više postaju spolno prenosive, npr. hepatitis B, ishod bolesti nerijetko je fatalan, a reprodukcijsko zdravlje zaraženih teško je ugroženo (8).

HIV infekcija

Tri su posebno rizične populacije: homoseksualci, narkomani i fetusi zaraženih trudnica. Epidemija AIDS-a dramatično raste, a omjer zaraženih žena i muškaraca se izjednačuje. Dok su 1991. samo 13% zaraženih bile žene, sada je omjer negdje 3-5:1. Pored toga raste i učestalost zaraženih heteroseksualaca. U ovisnosti o populaciji, učestalost zaraženih trudnica raste na nevjerovatnih 6-30% u npr. populaciji gravidnih narkomanki velikih gradova SAD-a (8).

Herpes genitalis

To je još jedna genitalna virusna infekcija koja zaslužuje pažnju i koja može uzrokovati teške komplikacije posebice po fetus zaražene trudnice. Posljednjih godina raste broj zaraženih, a zabrinjava visoka učestalost asimptomatskih infekcija (oko dvije trećine seropozitivnih nema pozitivnu anamnezu), oko 20% mlađih od 12 godina ima protutijela protiv oba serotipa, HSV1 i HSV2. Dodatnu zabrinutost izaziva opasnost zaraze virusom HIV u eksponiranih osoba (9). Premda je infekcija novorođenčeta gotovo infaustna, najvjerovatnije se događa samo u majki s primoinfekcijom, pa nove preporuke nalažu operacijsko završavanje trudnoće carskim rezom

samo u trudnica s manifestnim herpetičkim ulceracijama. Rizik infekcije djeteta vrlo je malen, gotovo neznatan u žena s kroničnom infekcijom i onih bez akutne egzacerbacije bolesti (10)

Humani papiloma virus

Infekcija ovim virusom jedna je od najčešćih spolno prenosivih bolesti, triput češća no infekcija genitalnim herpesom. Problem je visoka učestalost subkliničkih infekcija koje u konačnici završavaju neoplazijom vrata maternice. Obična citološka pretraga obriska vrata maternice nije dostatna za postavljanje sigurne dijagnoze; zahtijeva se potvrda nazočnosti virusne DNK-a postupcima hibridizacije, dokaz antigena bojenjem imunoperoksidazom ili bar prepoznavanje morfoloških promjena epitela kolposkopijom (8, 11).

Hepatitis B

Paradoksalno je, no danas se ova infekcija najčešće širi spolnim kontaktom, daleko rjeđe uobičajenim načinom, transfuzijom zaraženih krvnih pripravaka. Problem je zaostanak kroničnog nositeljstva virusa u oko 5-10% oboljelih osoba, od kojih će 25% kasnije oboljeti od ciroze jetre i, neki, od hepatocelularnog karcinoma. Programi vrlo djelotvornog cijepljenja, obuhvaćaju ograničeni postotak populacije, samo bolesnike na hemodijalizi, medicinsko osoblje koje dolazi u dodir s krvlju i zaposlene i štitičnike institucija za mentalno oboljele, a izuzimaju populaciju rizičnog ponašanja, pa je to razlog daljeg porasta broja oboljelih. Posebno mjesto pripada zarazi vertikalnim prijenosom od majke na dijete tijekom trudnoće ili nakon poroda. Zbog toga se preporuča probir svih trudnica na nazočnost HbS površinskog antigena i Hbe antigena, jer djeca pozitivnih trudnica obolijevaju u do 90% trudnoća, a cijepljenje ih uspješno može zaštititi (8).

Bakterijske infekcije

Sifilis

To je bolest čija je učestalost, nakon prolaznog opadanja tijekom šezdesetih godina prošlog stoljeća, ponovno u porastu, posebice u siromašne heteroseksualne populacije velikih gradova koje su izuzete iz programa prevencije HIV-a (12). Zbog opasnosti prijenosa na fetus, preporuča se poboljšanje antenatalne skrbi i serološki probir rizičnih populacija tijekom prvog i trećeg tromjesečja trudnoće (8).

Gonoreja

Infekcija gonorejom ponovno je učestala, posebice u adolescenata (13). Brine plazmidima i kromosomski posredovana otpornost sojeva gonokoka prema raznim vrstama antibiotika, pa se u budućnosti mora strahovati od epidemija koje će se teško kontrolirati danas dostupnim antibiotskim pripravcima (14).

Klamidija trahomatis

Bez sumnje infekcija klamidijom trahomatis danas je najčešća spolno prenosiva bolest, posebice česta u adolescenata. Pretpostavlja se daje samo u SAD zaraženo oko 4 milijuna ljudi. Problem nadzora nad širenjem zaraze je relativno neupadljiva klinička slika i poteškoće u odabiru pravog načina liječenja. To je obligatno intracelularni parazit s posebnom sklonošću prema pločastom epitelu. Zanimljivo je kako je imunološki odgovor na antigene klamidije relativno slab (15, 16). Površinski proteinski antigen, "major outer membrane protein" (MOMP) I lipopolisaharidni antigen klamidije uzrokuju dugotrajnu upalnu reakciju i stvaranje citokina I onda kada je ishodišnja bakterija već ubijena antibioticima (17). Imunosni odgovor prema bakteriji enigmatičan je. Postoje navodi po kojima razni tipovi protutijela istodobno mogu spriječiti umnažanje, ali i pojačati infektivnost mikroorganizma (18, 19)

Spolno prenosive bolesti povezane su porastom učestalost upalne bolesti u zdjelici, često mirnog i klinički teško prepoznatljivog početka, kroničnog tijeka i nepovoljnog ishoda: neplodnosti (20). Nadalje, sve je jasnije kako one mogu ne samo otežati nastanak nego remetiti tijek i ishod trudnoće (21).

III. Infekcija, prijevremeni porod i prijevremeno prsnuće vodenjaka prije termina

Etiologija prijevremenog poroda danas nam je jednako nejasna kao i mnogo godina ranije, i sve smo više svjesni kako ćemo, u koliko želimo postići uspjehe u liječenju bolje od ovih danas, vjerojatno morati individualno procjenjivati uzrok u svake trudnice. Patogenetski, hipoksija, stres ili infekcija najčešće pogoduju prijevremenom rađanju i neuspjehu liječenja, pa je pred nama ponajprije teška zadaća procjena kondicije djeteta i opravdanost pokušaja produljenja trudnoće uopće. Rezultati bazičkih i kliničkih će nam istraživanja koja su u tijeku (22), sigurno pokazati kada je liječenje opravdano i koji je najbolji način za svaku pojedinu trudnicu. Do tada, problem infekcije i njene uzročno-posljedične sveze sa simptomima prijevremenog rađanja i odabir pravilnog postupka kod kolonizacije genitala žene nekim od spolno prenosivih patogena, ostaje problem koji valja riješiti. Neki, naime, istraživači još uvijek negiraju mogućnost da cervikovaginalna infekcija primarno pokrene prijevremeni porod i vjeruju kako upala može ubrzati rađanje ili otežati pokušaje liječenja, ali tek u žena u kojih je prijevremeni porod već započeo (23).

Uzročno-posljedična sveza kolonizacije vrata maternice i poremetnji tijekom trudnoće puno je manje jasna. Govori se o oko 30% prijevremenih poroda uzrokovanih upalom koja ascendira iz rodnice i pokreće ga. Glavni argument za te tvrdnje nalaz je bakterija, medijatora upale, citokina itd, u plodovoj vodi, plodovim ovojima ili posteljici u prijevremeno završenih trudnoća. Ustanovljeno je, međutim, kako se isto može naći i u ročnih poroda, a može izostati u prijevremenih, jer i ročni i prijevremeni su porod, po brojnim pokazateljima zapravo upalni procesi (22, 23). Upoznali smo međutim, razdoblja trudnoće (razdoblje mirovanja, razdoblje aktivacije, razdoblje stimulacije i konačno razdoblje postporodne regresije) i danas shvaćamo kako je početak rađanja premda ga je za sada nemoguće precizno ustanoviti, daleko raniji no što se to prije mislilo. Aktivacija objedinjuje dva zbivanja: rastezanje uterusa prati stvaranje kontraktilnih proteina i oksitocinskih receptora, a dozrijevanje hipotalamo-hipofizarne osovine i fetalne nadbubrežne žlijezde stvaranje kortizola i estrogena s jedne i selektivni progesteronski blok s druge strane (22). Valja imati na umu tzv. "aktivaciju" decidue, za koju se pretpostavlja kako prati ročni, ali i prijevremeni porod (24). Tijekom nje potaknuti makrofazi stvaraju interleukin 1alfa (IL-1alfa), arahidonsku kiselinu, prostaglandine (PGE2 i F 2alfa), «platelet associated factor», PAF. Uz istodobno prekidanje djelovanja progesterone, aktivacija decidue dovodi do oslobađanja PG, a potom slijede sve promjene koje oni uzrokuju: u konačnici uvijek trudovi. Kod ročnog poroda aktivaciju decidualnih makrofaga mogu pokrenuti tvari iz fetalnog urina. U prijevremenih poroda, aktivacija decidue posredovana je upalnim medijatorima. Isti medijatori mogu pokrenuti i procese aktivacije miometrija i vrata maternice (22,23)

Vrlo je vjerojatno kako upala, kao i stres, odnosno hipoksija, može pokrenuti proces nefiziološke aktivacije miometrija vrlo rano u trudnoći (22, 23, 25), tijekom koje se, pored aktivacije miometrija, dodatno događa i prijevremeno sazrijevanje vrata maternice zbog bakterijama uzrokovanog oslobađanja citokina (26) i njima pokrenutog pojačanog lokalnog stvaranja dušičnog oksida (22, 23). Nije sporno i odavno je poznato kako kolonizacija nekim patogenima u trudnica u kojih je prijevremeni porod već započeo može poremetiti dalji tijek trudnoće i ishod djeteta na brojne načine (25).

Nazočnost bakterija u unutrašnjosti gravidne maternice naziva se raznooliko (27). Klinički korioamnionitis postoji kada je bilo kada tijekom trudnoće temperatura 38C ili viša, a postoji osjetljivost maternice. Histološki korioamnionitis postoji kada su patohistološkom pretragom ustanovljeni znakovi upale plodovih ovoja. Histološki korioamnionitis može postojati i bez kliničkih simptoma upale. Termin sindrom intraamniotičke infekcije (IAI) zahtijeva istodobno postojanje infekcije plodovih ovoja i djeteta. Intraamniotička infekcija je klinički sindrom koji se javlja kao posljedica prodora bakterija u unutrašnjost gravidnog uterusa, praćen je kliničkim simptomima upale. Valja ga razlikovati od kolonizacije unutrašnjosti maternice bakterijama u broju jednakom ili manjem od 100 kolonija u mililitru koja nije praćena kliničkim simptomima, to je subklinička IAI. I jednu i drugu katkad je teško dijagnosticirati. Za svakodnevni rad dostaje kriterij po komu je svaki febrilitet u trudnice intraamnijska infekcija, posebice uz prijevremeno prsnuće vodenjaka (PRVP), u koliko se ne dokaže suprotno. Pokazatelji su (28) povišen broj leukocita, porast nezrelih formi leukocita, porast C- reaktivnog proteina (CRP), vrijednosti esterase u leukocitima u plodovoj vodi i vrijednosti citokina plodove vode (29) ili seruma majke (30). Od pomoći može biti bakteriološka pretraga plodove vode, premda izolirana bakterija ne mora biti pravi i jedini uzročnik. Neki istraživači preporučaju rutinsku bakteriološku pretragu plodove vode u svih trudnoća sa simptomima prijetućeg prijevremenog poroda i nalaze kako je u 12% uzoraka plodove vode trudnica s znakovima prijetućeg prijevremenog poroda, a bez znakova infekcije, mikrobiološki pozitivna. Drugi pak isključuju mikrobiološki pozitivitet plodove vode u trudnoća bez kliničkih znakova upale. Još nema dokazano djelotvornog liječenja pa se rutinska mikrobiološka pretraga plodove vode u asimptomatskih trudnoća za sada rutinski ne provodi. Suprotno tomu, svaka pak trudnica sa kliničkim simptomima upale morala bi biti detaljno obrađena, uključujući i mikrobiološku pretragu plodove vode (31).

Mikroorganizmi prodiru u unutrašnjost maternice na nekoliko načina:

- ascenzijom iz endocerviksa
- hematogeno putem interviloznog krvotoka
- ulaskom kroz jajovode
- nakon invazivnih dijagnostičkih zahvata (biopsija korion frondosuma, rana amniocenteza, placentocenteza)

U normalnoj trudnoći fizikalne i kemijske barijere onemogućuju prodor bakterija u amnijsku šupljinu. Prije početka poroda, plodova je voda gotovo uvijek sterilna. Nakon početka poroda, barijere nestaju, a bakterije lako ascendiraju. Širenjem iz endocerviksa bakterije prodiru u deciduu, uzrokujući manje ili više ograničenu upalu ili prodiru kroz intaktne ovoje prema plodovoj vodi. Prijevremeno prsnuće vodenjaka nije uvjet širenja infekcije jer bakterije mogu prijeći kroz intaktne ovoje. Dijete se lako zarazi udisanjem plodove vode ili se zaraza manifestira površinskom infekcijom kože, očiju. Nakon prodora u krvotok može uslijediti sepsa. Rijetka hematogena infekcija tipična je za npr. infekciju *Listerium monocytogenes*; majka ili nema simptoma, ili bolest nalik gripi, a dijete nerijetko umire prije no što se uopće posumnja na IAI (27, 30).

Uzlazna infekcija može pridonijeti ili čak uzrokovati nastanak PRVP-a, prijevremenih trudova bez rupture vodenjaka, neki ga nazivaju idiopatski spontani prijevremeni porod, (ISPP), ili oboje zajedno. Neke bakterije same stvaraju kolagenaze ili elastaze, neke enzime, npr. fosfolipazu A2, koji oslobađa arahidonsku kiseline i tako sudjeluju u sintezi PG. Anaerobne bakterije, npr. *Bacteroides fragilis*, peptostreptokoki, *Fusobacterium*, i aerob *Streptococcus viridans* tu su najdjelotvorniji. Pored toga, bakterijski endotoksin, peptidoglikani i citokini kao npr. IL-1, endogeni pirogen, i » tumor necrosis factor« (TNFalfa) ili «platelet activating factor» (PLF) mogu potaknuti sintezu PG u amnionu. Važno je kako za nastanak infekcije nije dostatna samo nazočnost bakterija u dovoljnom broju (100 bakterija /ml), već odsudno značenje ima otpornost domaćina. Antibakterijska svojstva plodove vode vjerojatno jako ovise o uhranjenosti, pa loša uhranjenost npr. Indijki smatra se odgovornom za slaba antibakterijska svojstva plodovih voda u tih žena. Antibakterijska djelotvornost raste s gestacijskom dobi i, općenito, različita je u različitim rasa i populacija. Plodova voda ima antibakterijski djelotvorne mehanizme: cink heksapeptid, peroksidazu, lizozim, beta-lizin, kationske peptide, transferin, spermin i neke imunoglobuline. Antibakterijska svojstva ipak nisu jednaka u svih jedinki, nisu jednako djelotvorna prema svim bakterijama, i nisu nazočna u svim ispitanim uzorcima plodovih voda, oko 10% njih ne sadrži poznate antibakterijske tvari. Zanimljivo je kako je dokazana antibakterijska djelotvornost prema većini sojeva bakterija koje su obično okrivljene za nastanak intraamnijske infekcije i prema gljivicama, ali ne i prema mikoplazmama. Nazočnost mekonija i hipertermija mijenja antibakterijske mehanizme, i, najčešće olakšava umnažanje bakterija (32, 33).

Mikrobiologija plodove vode kod IAI

Najčešće su nazočne razne vrste mikroba, i to obično one koje nastavaju rodnicu kao oportunistička flora ili se prenose spolnim kontaktom: među aerobima najčešće beta hemolitički streptokok, i drugi streptokoki, *Gardnerella vaginalis*, *E. Coli*, rijetko *Clostridium*, *Proteus*, *Haemophilus influenzae*. Među anaerobima najčešći je *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*. Nerijetko se izoliraju sojevi roda *Mycoplasma*. Zapravo, u datim okolnostima, infekciju može uzrokovati svaka bakterija, neke su bakterije virulentnije od drugih (**Tablica 2**). Bakterije se mogu dokazati kultivacijom uzorka iz subkorijalne ploče, uzorka dobivenog uzimanjem obriska između koriona i amniona, posebna bojanja dokazuju nazočnost bakterija i onda kada su kulture negativne. Postoji odlična korelacija pozitivnih nalaza mikrobiološkog pregleda plodove vode i posteljice ili ovoja, pa je gotovo sigurno kako je infekcija odgovorna za oko trećinu prijevremenih poroda ili prijevremenih prsnuća vodenjaka (22, 23). Zanimljivo je kako je uz ISPP, kultivacijom posteljice u 24% slučajeva izolirana ureaplazma, u 9% streptokoci, u 8% *gardnerella* a u 5% anaerobne bakterije. Klamidija se rijetko dokazuje u posteljici ili ovojima, pretpostavlja se kako je njeno patogeno djelovanje ograničeno na upalu vrata maternice i biokemijske promjene cervikalnog čepa. Uopće, mijenjanje osobitosti cervikalnog čepa bakterijama koje nastanjuju rodnicu i taj mehanizam pokretanja ascenzije bakterija, slabljenja ovoja ili pokretanja posebne imunološke reakcije koja je zapravo uzrok prijevremenog rađanja jedan je od mehanizama kojima je moguće objasniti kolonizaciju rodnice i cervikalnog kanala i prijevremeno rađanje. Mikoplazme pak, posebice ureaplazma, posebice se okrivljuju za PRVP, rjeđe za pokretanje ISPP-a (24).

Kolonizacija vrata maternice i IAI

Nerijetko, na mogućnost postojanja spolno prenosive bolesti, odnosno infekcije genitala, posebice vrata maternice, ukaže klinička slika cervicitisa i onda kada su mikrobiološke pretrage na danas poznate patogene negativne. Valja pamtiti kako klinička slika mukopurulentnog cervicitisa i uz negativne mikrobiološke pretrage mora skrenuti pažnju kako pred sobom imamo pacijenticu u koje valja očekivati poremetnje trudnoće i u koje je opasnost prijevremenog rađanja povišena (34). Jednako tako, nespecifični vaginitis nalaže oprez prilikom buduće trudnoće, odnosno sugerira na opasnost premalignih promjena vrata maternice (35). Prepoznavanje promijenjene flore rodnice i vrata maternice, promijenjenog pH ili izolacija i liječenje specifičnog patogena danas je već rutina u nekim sredinama koja se pokazala vrlo jednostavnim i korisnim načinom u sprečavanju prijevremenog rađanja (36). Za sada bakteriološka obrada vrata maternice tijekom prvog tromjesečja i liječenje jedina je pretraga kojom se nastanak IAI, kao i mnogih drugih poremetnji trudnoće i novorođenčeta može spriječiti (37).

Komplikacije fetusa i novorođenčeta

Uz IAI rizik infekcije fetusa je 10-20%. Komplikacije su najčešće u prijevremeno rođene djece i djece niske porodne težine, ali je zanimljivo kako, u koliko je porođaj već započeo, nema dokaza kako poznato trajanje infekcije ima utjecaj na konačan ishod djeteta (38). Nakon prepoznavanja simptomatologije, uz započeto liječenje antibioticima kojih je koncentracija već nakon 30 minuta u djetetu i plodovoj vodi baktericidna (39) nepotrebno je hitno dovršavanje trudnoće carskim rezom samo radi hitnosti i infekcije (38, 39). Nezrelost, tahikardija djeteta i nalaz spolno prenosivih patogena dokazano su neovisni rizični činitelji za nastanak konatalne pneumonije ili sepse novorođenčeta (40). Nerijetko fetalna infekcija zbog edema resica, prijevremenog ljuštenja dijela posteljice, hipertermije ili izravnog nepovoljnog učinka endotoksina na fetus uzrokuje depresiju novorođenčeta koja se pripisuje asfiksiji (41). No,

najveći je problem nedvojbeno povezanost fetalne infekcije i lošeg neurološkog razvoja novorođenčeta. Među novorođenčadi težine manje od 2000 grama, IAI povezana je s lošim neurorazvojem (Bayley Scales), a djeca rođena iz trudnoća poremećenih IAI, u usporedbi se djecom rođenom iz neporemećenih trudnoća, imaju značajno manje izgleda razvijati se normalno (42). U djece težine preko 2500 grama, IAI povećava rizik cerebralne dječje kljenuti za 2,6 (43). U djece gestacijske dobi preko 36 tjedana rođenih iz trudnoća poremećenih IAI rizik za nastanak cerebralne dječje kljenuti 4 puta je viši no u djece rođene iz neporemećenih trudnoća (44). Još nije poznat razlog zbog kojeg je infekcija toliko pogubna za neurorazvoj djeteta. Postoje neke pretpostavke:

- Čini se kako je fetalni imunosni odgovor na upalu vrlo važan. Visoke vrijednosti fetalnih citokina, posebice tumor nekrotizirajućeg činitelja (TNF) vjerojatni su posrednik između upale i oštećenja mozga. TNF uzrokuje ishemiju mozga i posljedično oštećenje koje će se prepoznati kao intrakranijsko krvarenje ili, češće, periventrikularna leukomalacija (45). Vrlo je zanimljiva studija u životinja koja je potvrdila kako neki citokini imaju zaštitnu ulogu; interleukin 10 može spriječiti oštećenje mozga fetusa štakora s IAI (46).
- Hipoksija može biti posljedica abrupcije ili oštećenja posteljice ili pneumonije (47)
- Toksini nastali tijekom upale mogu oštetiti neurone koji dozrijevaju i migiriraju ili gliju ili se upliću u procese apoptoze (48)

Sprečavanje prijevremenog poroda i prijevremenog prsnuća vodenjaka

Liječenje antibioticima mijenja vaginalnu floru i vjerojatno može smanjiti učestalost prijevremenih poroda (36). Nije međutim poznato kada valja započeti s liječenjem i je li ono uopće djelotvorno u koliko se započne tek u drugoj polovini trudnoće (49). Uopće uzevši, patogenost vaginalne flore i flore vrata maternice glede nastanka promjena na vratu maternice, promjena na ovojima i intraamnijske infekcije, odnosno poremetnji trudnoće uopće, još je neistraženo područje.

Liječenje trudnica sa započetim prijevremenim porodom

Premda in vitro vrlo uspješno, liječenje lijekovima koji sprečavanju ili prekidaju kontrakcije u svakodnevnom radu obično ne uspijeva odgoditi prijevremeni porod koji je klinički započeo, ili je to odgađanje kratkotrajno. Razloga za to je mnogo, no najvjerojatnije je objašnjenje spoznaja kako se liječenjem započinje puno kasnije no što je započelo razdoblje aktivacije miometrija i vrata maternice (22, 23). Svi tokolitici koji se danas rabe zapravo su lijekovi koji se u proces upliću nakon već pokrenute «aktivacije decidue». Idealni «tokolitik» trebat će onemogućiti aktivaciju decidualnih makrofaga i cervikalnih leukocita. Takvo je djelovanje antibiotika pa je razumljivo kako se danas kao dodatni lijekovi s ciljem produljenja trudnoće i oni rabe sve češće. Ako je infekcija uzrok prijevremenog poroda, tada će antibiotikom taj porod biti moguće spriječiti. U tijeku su brojne studije koje pokušavaju ocijeniti koja vrsta antibiotika, u kojoj dozi i u kojih bakterijskih sojeva može produljiti trudnoću uz cervikovaginalnu infekciju, asimptomatsku bakteriuriju, prijeteci prijevremeni porod s očuvanim vodenjakom, ili uz PRVP. U trudnoća prve skupine, pokušaj produljenja trudnoće korištenjem eritromicina, ampicilina ili oba lijeka zajedno nije se pokazao posebno uspješnim. Što više, selekcija rezistentnih mikroba može dovesti do teških sepsi novorođenčadi koje je gotovo nemoguće liječiti (50). Vjerojatno će liječenje morati biti ciljano, prema bakterijama izoliranim iz plodove vode.

Kod PRVP, profilaksa ampicilinom pokazala se korisnom u sprečavanju kliničkog korioamnionitisa i učestalosti poslijeporodnih infekcija. Profilaksa eritromicinom odgodila je prijevremeno prsnuće vodenjaka uz kolonizaciju mikoplazmama s marginalnom značajnošću (24).

Simptomatsku intraamnijsku infekciju valja liječiti kombinacijom antibiotika djelotvornih prema najčešćim uzročnicima upale. Preporuča se kombinacija kristalnog penicilina G u dozi 5 mil/ 6 sati i gentamicina u dozi od 1-1,5 mg/kg, svakih 8 sati, ili kombinacija ampicilin i gentamicin. Neki preporučaju dodati klindamicin ili metronidazol. Najnovije generacije cefalosporina dobro prodiru u SŽS novorođenčadi, pa se danas preporučuje njih uključiti u liječenje. Kontroliranih studija koje bi preporučile jednu ili drugi oblik liječenja nema. Premda nema naznaka kako interval dijagnoza-porod mijenja ishod djeteta ili majke, pametno je razmotriti dovršenje trudnoće u svih simptomatskih trudnoća. Danas je mortalitet majki neznan, brinu međutim teške i danas nerješive trajne posljedice kod djece; prije svega neurološki ispadi zbog periventrikularnih leukomalacija posebice u prijevremeno rođenih težine ispod 2500 grama (51, 52).

Tablica 1: Uzročnici spolno prenosivih bolesti

Baktenija	Virusi	Ostali ^a
U ODRASLIH PRIJENOS PRVENSTVENO SPOLNIM ODNOSOM		
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	HIV (tipovi 1 i 2)	<i>Trichomonas</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Human T cell lymphotropic virus tip vaginalis	
<i>Treponema pallidum</i>	I	<i>Phthirus pubis</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>	Herpes simplex virus tip 2	
<i>Calymmatobacterium granulomatis</i>	Human papillomavirus (multipli genotipovi)	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Hepatitis B virus ^b	
	Molluscum contagiosum virus	

SPOLNI PRIJENO, UČESTALO OPISANI U LITERATURI ALI NE DOVOLJNO DEFINIRANI ILI SPOLNI NIJE DOMINANTAN NAČIN PRIJENOSA

<i>Mycoplasma hominis</i>	Cytomegalovirus	<i>Candida albicans</i>
<i>Mycoplasma genitalium</i>	Human T cell lymphotropic virus tip vaginalis	<i>Sarcoptes scabiei</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i> i ostale vaginalne bakterije	II	
Grupa B <i>Streptococcus</i>	(?) Hepatitis C, D virusi	
<i>Mobiluncus</i> spp.	Herpes simplex virus tip 1	
<i>Helicobacter cinaedi</i>	(?) Epstein-Barr virus	
<i>Helicobacter fennelliae</i>	Kaposi's sarkoma-povezan herpesvirus ^c	

PRIJENOS SPOLNIM KONTAKTOM KOJI UKLJUČUJE ORALNO-FEKALNI KONTAKT S VELIKOM VAŽNOSTI ZA HOMOSEKSUALCE

<i>Shigella</i> spp.	Hepatitis A virus	<i>Giardia lamblia</i>
<i>Campylobacter</i> spp.		<i>Entamoeba histolytica</i>

^a Uključuje protozoe, paraziti gljivice.

^b Među bolesnicima pripadnicima nižih skupina prijenos spolnim putem ili intravenskom uporabom droga.

^c Herpesvirus tip 8.

Tablica 2: Uzročnici intraamnijske infekcije (Gibbs RS, BlanconJD, StClair PJ, i sur, 1982)

Nišo virulentni	Visoko virulentni
Aerobi	Aerobi
Lactobacillus	Gram pozitivni:
Diphtheroides	Streptococcus B
S. Epidermidis	Streptococcus A
	Enterococcus
Anaerobi	Gamma streptococcus
	S. Aureus
E. Lentium	Gram negativni:
Propionibacterium sp.	E.coli
Veillonella sp.	Klepsiella sp.
	Proteus sp.
Drugi:	Anaerobi:
Candida albicans	
	Gram pozitivni:
	Peptococcus sp.
	Peptostreptococcus sp.
	Clostridium sp.
	Gram negativni:
	Bacteroides sp.
	Fusobacterium sp.

Literatura

1. Lieberman, E, Lang, J, Richardson, DK, Frigoletto, FD. Intrapartum maternal fever and

neonatal outcome. *Pediatrics* 2000; 105:8.

2. Tran, SH, Caughey, AB, Musci, TJ. Meconium-stained amniotic fluid is associated with puerperal infections. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:746.
3. Larsen B. Microbiology of the female genital tract, in. Pastorek JG, ed. *Obstetric and gynecologic infectious disease*, Raven Press, NewYork 1994; str. 11-27.
4. Reid G, Beuerman D, Heinemann C, Bruce AW. Probiotic *Lactobacillus* dose required to restore and maintain a normal vaginal flora. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2001; 32: 37-41.
5. Barousse MM, Steele C, dunlap K, I sur. Growth inhibition of *Candida albicans* by human vaginal epithelial cells. *J Infect Dis.* 2001; 184: 1489-93.
6. Vallor AC, Antonio MA, Hawes SE, Hillier SL. Factors associated with acquisition of, or persistent colonization by, vaginal lactobacilli: role of hydrogen peroxide production. *J Infect Dis.* 2001; 184: 1431-6.
7. Aroutcheva A, Gariti D, Simon M, I sur. Defense factors of vaginal lactobacilli. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185: 375-9.
8. Cates W, jr. Epidemiology of sexually transmitted diseases. in. . Pastorek JG, ed. *Obstetric and gynecologic infectious disease*, Raven Press, NewYork 1994; str. 455-67.
9. Schacker, T, Ryncarz, AJ, Goddard, J, i sur. Frequent recovery of HIV-1 from genital herpes simplex virus lesions in HIV-1-infected men. *JAMA* 1998; 280:61
10. Prober, CG, Sullender, WM, Yasukawa, LL, i sur. Low risk of herpes simplex virus infections in neonates exposed to the virus at the time of vaginal delivery to mothers with recurrent herpes simplex virus infections. *N Engl J Med* 1987; 316: 240.
11. Ylitalo, N, Sorensen, P, Josefsson, AM, i sur. Consistent high viral load of human papillomavirus 16 and risk of cervical carcinoma in situ: a nested case-control study. *Lancet* 2000; 355:2194.
12. Outbreak of syphilis among men who have sex with men---Southern California, 2000. *MMWR Morb Wkly Rep* 2001; 50 (07):117.
13. Gonorrhea --- United States, 1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 49 (24):538.
14. Klausner, JD, Aplasca, M-R, Mesola, VP, i sur. Correlates of gonococcal infection and of antimicrobial-resistant *Neisseria gonorrhoeae* among female sex workers, Republic of the Philipines, 1996-1997. *J Infect Dis* 1999; 179:729.
15. Pal, S, Barnhart, KM, Wei, Q, i sur. Vaccination of mice with DNA plasmids coding for the *Chlamydia trachomatis* major outer membrane protein elicits an immune response but fails to protect against a genital challenge. *Vaccine* 1999; 17:459.
16. Su, H, Raymond, L, Rockey, DD, i sur. A recombinant *Chlamydia trachomatis* major outer membrane protein binds to heparan sulfate receptors on epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93:11143.
17. Wyrick, PB, Knight, ST, Paul, TR, i sur. Persistent chlamydial envelope antigens in antibiotic-exposed infected cells trigger neutrophil chemotaxis. *J Infect Dis* 1999; 179:954.
- 18 Peterson, EM, Cheng, X, Motin, VL, de la, Maza LM. Effect of immunoglobulin G isotype on the infectivity of *Chlamydia trachomatis* in a mouse model of intravaginal infection. *Infect Immun* 1997; 65:2693.
19. LaVerda, D, Albanese, LN, Ruther, PE, i sur. Seroreactivity to *Chlamydia trachomatis* Hsp10 correlates with severity of human genital tract disease. *Infect Immun* 2000; 68:303.
20. Wolner-Hanssen, P. Silent pelvic inflammatory disease: Is it overstated. *Obstet Gynecol* 1995; 86:321.
21. Kuvačić I, Škrablin S, Goluža T, I sur. Sexually transmitted diseases and preterm delivery. *Gynecol Perinatol* 1999; 8 (suppl 1): 38-41
22. Challis JRG, Matthews SG, Gibb W, Lye S. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. *End Rev* 2000; 21: 514-50.
- 23 Challis JRG. Mechanism of parturition and preterm labor. *Obstet Gynecol Surv.* 2000; 55: 650-60.
24. Herman AA, Carey JC. The role of infection in precipitating preterm labor. in. Pastorek JG, ed. *Obstetric and gynecologic infectious disease*, Raven Press, NewYork 1994; str. 267-73.
25. Chwalisz K, Garfield RE. Role of nitric oxide in the uterus and cervix: implications in the management of labor. *J Perinat Med* 1998; 26: 448-57.
26. Watari M. Watari H. Nachamkin I. Strauss JF. Lipopolysaccharide induces expression of genes encoding pro-inflammatory cytokines and the elastin-degrading enzyme, cathepsin S, in human cervical smooth-muscle cells. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation.* 2000; 7: 190-8.
27. Miller JM, Jr. Genital tract infection and premature labor/premature rupture of the membranes. in. . Pastorek JG, ed. *Obstetric and gynecologic infectious disease*, Raven Press, NewYork 1994; str. 253-66.
28. Kuvačić I, Škrablin S, Fudurić I, I sur. Common laboratory tests in predicting infectious morbidity in patients with preterm labor. *Gynecol Perinatol* 1992; 1(suppl): 3-9.
29. Shim, SS, Romero, R, Hong, JS, et al. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1339.
30. S. Škrablin, H. Lovrić, V. Banović, S. Kralik, M. Herman, I. Kuvačić. Maternal plasma interleukin-6, interleukin 1-beta and C-reactive protein in infection complicated preterm labor. submittes to *Eur J Gynecol perinatol Reprod Biol.*
31. Blanco JD. Intra-amniotic infection, in. Pastorek JG, ed. *Obstetric and gynecologic infectious*

disease, Raven Press, New York 1994; str. 275-82.

32. Abitzsch S, Stepan H, Sack U, Faber R. Detection of cervical immunoglobulin A in normal pregnancy. *J Perinat Med* 2001;29: 36-41.

33. Thomas GB, Sbarra AJ, Feingold I sur. Antimicrobial activity of amniotic fluid against chlamydia trachomatis, mycoplasma hominis and ureaplasma urealyticum. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:16-22.

34. Nyirjesy P. Nongonococcal and Nonchlamydial Cervicitis. *Curr Infect Dis Rep* 2001;3:540-545.

35. Curzik D, Drazancic A, Hrgovic Z. Nonspecific aerobic vaginitis and pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 2001;16:187-92.

36. Saling E, Schreiber M, al-Taie T. A simple, efficient and inexpensive program for preventing prematurity. *J Perinat Med* 2001;29:199-211.

37. Škrablin S., Goluža T, Kuvačić, I, et al. First trimester microbiology of the cervix and the outcome of pregnancies at high risk for prematurity. *Gynecol Perinatol* 2002., 11: 143-9.

38. Rouse, DJ, Landon, M, Leveno, KJ, et al. The Maternal-Fetal Medicine Units cesarean registry: chorioamnionitis at term and its duration-relationship to outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:211.

39. Yamada, T, Matsubara, S, Minakami, H, Ohkuchi, A. Relation between viability of vaginal polymorphonuclear leukocytes and presence of histologic chorioamnionitis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79:818.

40. Spaans, WA, Knox, AJ, Koya, HB, Mantell, CD. Risk factors for neonatal infection. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1990; 30:327.

41. Ilagan, NB, Elias, EG, Liang, KC, Kazzi, G. Perinatal and neonatal significance of bacteria-related placental villous edema. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990; 69:287.

42. Gibbs, RS, Duff, P. Progress in pathogenesis and management of clinical intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:1317.

43. Nelson, KB, Ellenberg, JH. Antecedents of cerebral palsy. I. Univariate analysis of risks. *Am J Dis Child* 1985; 139:1031.

44. Wu, YW, Escobar, GJ, Grether, JK, et al. Chorioamnionitis and cerebral palsy in term and near-term infants. *JAMA* 2003; 290:2677.

45. Gomez, R, Romero, R, Ghezzi, F, et al. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:194.

46. Rodts-Palenik, S, Wyatt-Ashmead, J, Pang, Y, et al. Maternal infection-induced white matter injury is reduced by treatment with interleukin-10. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1387.

47. Holcroft, CJ, Askin, FB, Patra, A, et al. Are histopathologic chorioamnionitis and funisitis associated with metabolic acidosis in the preterm fetus?. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:2010

48. Newton, ER. The relationship between intrapartum obstetric care and chronic neurodevelopmental handicaps in children. *Reprod Toxicol* 1990; 4:85.

49. Kuvačić I, Škrablin S. Utjecaj bakterijskih spolno prenosivih bolesti na tijek i ishod trudnoće. 3. Simpozij o spolno prenosivim bolestima s međunarodnim sudjelovanjem, Dubrovnik 2001, proceedings.

50. Mercer BM. Carr TL. Beazley DD. I sur. Antibiotic use in pregnancy and drug-resistant infant sepsis. *Am J Obstet & Gynecol*.1999; 181:816-21.

51. Kosuge S. Ohkuchi A. Minakami H. I sur. Influence of chorioamnionitis on survival and morbidity in singletons live-born at < 32 weeks of gestation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79:861-5.

52. Vigneswaran R. Infection and preterm birth: Evidence of a common causal relationship with bronchopulmonary dysplasia and cerebral palsy. *J Paediatrics & Child Health* 2000;36: 2936.