

Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Odjeljenje za novorođenčad,*
Klinika za kirurgiju, Odjeljenje urologije,** Univerzitetско klinički centar, Tuzla

OPSTETRIČKI RIZIČNI FAKTORI MAJKE I RANA NEONATALNA SEPSA MATERNAL OBSTETRIC RISK FACTORS AND EARLY-ONSET NEONATAL SEPSIS

Amela Selimović, Fahrija Skokić*, Zijad Selimović***

Izvorni članak

Ključne riječi: novorođenče, sepsa, opstetrički rizični faktori

SAŽETAK. Nastanku rane neonatalne sepse (RNS) pogoduju opstetrički rizični faktori majke od kojih su česti: prijevremeno prsnuće plodovih ovoja (>18 sati), sindrom intraamnijske infekcije, urinarna infekcija majke u trudnoći i povišena intrapartalna temperatura. **Cilj rada** bio je ispitati važnost različitih opstetričkih rizičnih faktora majke u nastanku RNS u tercijarnoj neonatalnoj jedinici Klinike za ginekologiju i akušerstvo u Tuzli. **Materijal i metode.** Podaci o analiziranoj novorođenčadi rođenoj u periodu od siječnja 2004. do prosinca 2006. prikupljeni su iz dostupne medicinske dokumentacije. Dijagnoza RNS se u prva 72 sata života zasnivala na pozitivnim mikrobiološkim (krv, urin ili cerebrospinalna tekućina), kliničkim ili laboratorijskim parametrima. **Rezultati.** Od 341 novorođenčeta s jednim ili više opstetričkih rizičnih faktora majke, 199 (58,4%) je razvila RNS. Učestalost RNS kod prijevremenog prsnuća plodovih ovoja bila je 93/199 (46,7%) uz nizak OR [0,178 i 95%CI (0,101–0,307)]. Povišena intrapartalna temperatura je bila povezana s RNS kod 40/199 (20,1%) novorođenčadi uz visok OR:3,717 i 95%CI:1,691–9,008. Sindrom intraamnijske infekcije i colpitis gravis bili su uzrok RNS u istom procentu 15,6%, uz visok OR za sindrom intraamnijske infekcije [4,182 i 95%CI (1,648–12,580)], a nizak za colpitis gravis [1,271 i 95%CI (0,654–2,529)]. RNS se razvila kod 35/199 (17,6%) novorođenčadi čije su majke imale urinarnu infekciju u trudnoći s visokim OR od 4,115 uz 95%CI:1,723–11,729. **Zaključak.** Vjerovatnost za pojavu rane neonatalne sepse je visoka kod opstetričkih rizičnih faktora majke, posebice kod sindroma intraamnijske infekcije, urinarne infekcije majke u trudnoći i povišene intrapartalne temperature.

Original paper

Key words: neonate, sepsis, obstetric risk factors

SUMMARY. The common maternal obstetric risk factors associated with early-onset neonatal sepsis (EONS) include: premature rupture of membranes (>18 hours), maternal chorioamnionitis, urinary tract infection in pregnancy and intrapartum fever. **The aim of study** was to analyse various maternal obstetric risk factors to determine its effects on early-onset neonatal sepsis (EONS) in a tertiary care neonatal unit of Clinic for Gynecology and Obstetrics, Tuzla. **Methods.** Relevant data of analysed neonates born from January, 2004 to December, 2006 were obtained from their case records. A diagnosis of EONS was made if neonate had positive culture (blood, urine or cerebrospinal fluid), or clinical, or laboratory findings consistent with sepsis within 72 hours of life. **Results.** Of the 341 neonates with one or more maternal obstetric risk factors, 199 (58,4%) developed EONS. The incidence of EONS among neonates with the premature rupture of membranes was 93/199 (46,7%) with low OR [0,178 and 95%CI (0,101–0,307)]. Intrapartum fever was related to EONS among 40/199 (20,1%) neonates, with high OR:3,717 and 95%CI:1,691–9,008. Maternal chorioamnionitis and excessive vaginal discharge were the causes of EONS in the same per cent (15,6%), while OR was high for maternal chorioamnionitis [4,182 and 95%CI (1,648–12,580)], and low for excessive vaginal discharge [1,271 and 95%CI (0,654–2,529)]. EONS occurred among 35/199 (17,6%) neonates whose mothers had urinary tract infection in pregnancy, with high OR of 4,115 and 95%CI:1,723–11,729. **Conclusion.** The possibility of early-onset neonatal sepsis is high among neonates with maternal obstetric risk factors, especially with chorioamnionitis, urinary tract infection in pregnancy and intrapartum fever.

Uvod

Rana neonatalna sepsa (RNS) se manifestira u prvih 72 sata života i združena je s visokom stopom morbiditeta i mortaliteta novorođenčadi. Nezreli imunostav, uključujući nizak nivo cirkulirajućih imunoglobulina, smanjen ukupan broj T limfocita i neutrofila, te neefikasna citotoksična aktivnost leukocita, predisponira novorođenče za nastanak RNS.¹

Razlikuje se od infekcija u kasnijem životnom periodu po vremenu nastanka, izvoru i putevima širenja infekcije, strukturi uzročnika, kliničkom izražavanju te združenošću s drugim bolestima i patološkim stanjima.²

Uzročnici RNS su bakterije koje naseljavaju majčin genitalni trakt i vremenom se mijenjaju, od svojevremeno najčešćih Gram pozitivnih do sve češćih Gram negativnih bakterija. Učestalost neonatalne sepse u razvijenim zemljama kreće se u rasponu od 3,5–4,3/1000 živorođenih, s udjelom RNS od 58%, dok je u zemljama u razvoju ova učestalost i do tri puta veća.^{3,4}

Nastanku RNS pogoduju opstetrički rizični faktori majke od kojih su česti: prijevremeno prsnuće plodovih ovoja dulje od 18 sati, sindrom intraamnijske infekcije, urinarna infekcija majke u trudnoći i povišena intrapartalna temperatura.⁵

Zapravo, rizični faktori združeni s RNS vezani su za stres i bolesnost ploda tijekom poroda, te za rizičnu, neadekvatnu uterinu sredinu koja prije poroda okružuje plod. Postojanje dva ili više opstetričkih rizičnih faktora majke povećava rizik od RNS za 4–5%.⁶

Rana dijagnoza i liječenje novorođenčadi s RNS imperativ je u sprječavanju po život opasnih komplikacija. Međutim, unatoč razvoju medicine, novih generacija antibiotika i drugih oblika liječenja zaraznih bolesti, infekcije ostaju veliki problem u perinatalnoj medicini.⁷ Vodeći su uzrok mortaliteta u prvom mjesecu života i njihov udio u ukupnom neonatalnom mortalitetu iznosi 13–15%.⁸ Budući da klinički znaci RNS nisu nužno prisutni odmah po rođenju, a često su nespecifični i nejasni, svako novorođenče s opstetričkim rizičnim faktorima majke zahtijeva dijagnostičku obradu. Međutim, kriteriji dijagnostičke obrade u pravcu RNS su različiti u različitim centrima.⁹

Cilj ovog rada bio je da se ispita važnost različitih opstetričkih rizičnih faktora majke u nastanku rane neonatalne sepsa.

Metode i ispitanici

Ispitivanje je provedeno u tercijarnoj neonatalnoj jedinici Klinike za ginekologiju i akušerstvo, Univerzitetskog kliničkog centra u Tuzli, u vremenskom periodu od siječnja 2004. do prosinca 2006. godine. Ispitanice su definirane prospektivno, a potrebni podaci prikupljeni retrospektivno koristeći dostupnu medicinsku dokumentaciju. Uključujući kriteriji u ovo ispitivanje bili su: a) živorođena terminska novorođenčad; b) oba spola; c) jednoplodna trudnoća; d) jedan ili više opstetričkih rizičnih faktora majke. Pod opstetričkim rizičnim faktorom majke smatrani su: povišena intrapartalna temperatura, prijevremeno prsnuće plodovih ovojica dulje od 18 sati, sindrom intraamnijske infekcije, colpitis gravis i urinarna infekcija u trudnoći (najmanje 2 tjedna prije poroda). Isključujući kriteriji su bili: a) kongenitalne anomalije; b) prirođeni metabolički sindrom; c) perinatalna asfiksija; d) hemolitičke žutice i d) respiratorni distress sindrom uslijed nedostatka surfaktanta. Novorođenčad rođena izvan Klinike za ginekologiju i akušerstvo nisu obuhvaćena ovim ispitivanjem. Navedene kriterije je zadovoljilo 341 novorođenče.

Dijagnoza RNS se zasnivala na pozitivnim mikrobiološkim, kliničkim i laboratorijskim parametrima u prvih 72 sata života. Novorođenčad s pozitivnim mikrobiološkim parametrima imala su dokazanu RNS (N=52), novorođenčad s pozitivnim kliničkim i/ili laboratorijskim parametrima RNS, a bez mikrobiološki izoliranog uzročnika imala su vjerojatnu RNS (N=147), dok su novorođenčad bez mikrobioloških, kliničkih i laboratorijskih parametara infekta označena kao zdrava (N=142). Kliničke karakteristike analizirane novorođenčadi i karakteristike poroda prikazane su u *tablici 1*.

U statističkoj obradi podataka korištene su standardne metode deskriptivne statistike: χ^2 -test i omjer vjerovat-

Tablica 1. Kliničke karakteristike analizirane novorođenčadi i poroda.
Table 1. Clinical characteristics of analyzed neonates and deliveries.

<i>Karakteristike novorođenčadi/Neonatal characteristics</i>		
Spol (broj)/Gender (number)	Muški/Ženski	163/178
Gestacijska dob (tjedni)/Gestational age (weeks)	X±SD	38,6±1.4
Porodna težina/Birth weight (g)	X±SD	3167,0±721,3
Apgar zbroj u 1. minuti/Apgar score 1 th minute	X±SD	8,3±1,5
Apgar zbroj u 5. minuti/Apgar score 5 th minute	X±SD	8,6±1,2
<i>Karakteristike poroda/Delivery characteristics</i>		
Spontani vaginalni porod/Spontaneous vaginal delivery	n (%)	86 (25,2%)
Inducirani vaginalni porod/Induced vaginal labour	n (%)	146 (42,8%)
Elektivni carski rez/Elective Caesarean section	n (%)	71 (20,8%)
Hitni carski rez/Urgent Caesarean section	n (%)	38 (11,1%)
Trajanje poroda/Duration of labour (h)	X±SD	4,8±3,4
Vrijeme bez vodenjaka/Duration of rupture of membranes (h)	Median (raspon/range)	24 (0–96)

X±SD, srednja vrijednost ± standardna devijacija

noće. Razlika među uzorcima smatrana je značajnom ako je $p < 0,05$.

Rezultati

U analiziranom vremenskom periodu u Klinici za ginekologiju i akušerstvo Univerzitetskog kliničkog centra u Tuzli, rođeno je 12 298 žive novorođenčadi. Jedan ili više opstetričkih rizičnih faktora majke imalo je 341 (2,8%) novorođenče, od čega je RNS razvilo njih 199 (58,4%), s incidencijom od 16,2 na 1000 živorođenih.

Tablica 2. Opstetrički rizični faktori majke za ranu neonatalnu sepsu u Klinici za ginekologiju i akušerstvo Tuzla u periodu od 2004.–2006. godine.
Table 2. Maternal obstetric risk factors for early-onset neonatal sepsis at the Clinic for Gynecology and Obstetrics Tuzla from 2004 to 2006.

Opstetrički rizični faktor majke /Maternal obstetric risk factor	Rana neonatalna sepsa /Early-onset neonatal sepsis		Ukupno /Total N (%)
	Da/Yes N (%)	Ne/No N (%)	
Prijevremeno prsnuće plodovih ovojica (>18h)/Premature rupture of membranes (>18hours)	93 (46.7)	115 (81.0)	211 (61.9)
Povišena intrapartalna temperatura/Intrapartum fever	40 (20.1)	9 (6.3)	49 (14.4)
Colpitis gravis/Excessive vaginal discharge	31 (15.6)	18 (12.7)	49 (14.4)
Urinarna infekcija u trudnoći/Urinary tract infection in pregnancy	35 (17.6)	7 (4.9)	42 (12.3)
Sindrom intraamnijske infekcije/Chorioamnionitis	31 (15.6)	6 (4.2)	37 (10.9)
Dva opstetrička rizika/Two obstetric risks	27 (13.6)	16 (11.3)	43 (12.6)
Tri opstetrička rizika/Three obstetric risks	2 (1.0)	0	2 (0.6)

Tablica 3. Opstetrički rizici majke i relativni rizik za ranu neonatalnu sepsu sa 95% CI

Table 3. Maternal obstetric risk factors and relative risk for early-onset neonatal sepsis with 95% CI

Opstetrički rizik majke /Maternal obstetric risk factor	N	%	Odds Ratio	95%CI
Prijevremeno prsnuće plodovih ovoja (>18h) /Premature rupture of membranes (>18hours)	93	46.7	0.178	0.101–0.307
Povišena intraportalna temperatura/Intrapartum fever	40	20.1	3.717	1.691–9.008
Colpitis gravis /Excessive vaginal discharge	31	15.6	1.271	0.654–2.529
Urinarna infekcija u trudnoći /Urinary tract infection in pregnancy	35	17.6	4.115	1.723–11.729
Sindrom intraamnijske infekcije /Chorioamnionitis	31	15.6	4.182	1.648–12.580

Dokazanu RNS je imalo 52/199 (26,1%) novorođenčeta, dok je 147 (73,9%) novorođenčadi imalo pozitivne kliničke odnosno laboratorijske parametre infekta, a bez mikrobiološki izoliranog uzročnika. Omjer izoliranih Gram pozitivnih i Gram negativnih mikroorganizama bio je gotovo jednak (51,9% v/s 48,1%), sa Streptococcus grupe B kao uzročnikom kod samo 9,6% novorođenčadi. RNS bila je češća u muške (54,3%) u odnosu na žensku (45,7%) novorođenčad.

S jednim opstetričkim rizičnim faktorom majke u vrijeme poroda bilo je 296/341 (86,8%) novorođenčadi, s dva opstetrička rizika 43/341 (12,6%) novorođenčadi i samo dvoje novorođenčadi (0,6%) je u vrijeme poroda imalo tri različita opstetrička rizična faktora majke. Najčešći opstetrički rizični faktori majke bili su prsnuće plodovih ovoja duže od 18h, povišena intraportalna temperatura i colpitis gravis (tablica 2.).

Omjer vjerovatnosti za pojavu RNS bio je najveći za sindrom intraamnijske infekcije, potom su slijedili urinarna infekcija majke u trudnoći i povišena intraportalna temperatura (tablica 3.). Statistički značajnu razliku nismo našli samo za colpitis gravis ($p=0,4514$).

Od 199 novorođenčadi s RNS svega 43,7% je imalo pozitivne kliničke znakove infekcije pri rođenju. Najčešći klinički znaci RNS bili su tahipnea >60 udisaja u minuti i potreba za oksigenoterapijom.

Upotreba antibiotika intraportalno značajno se razlikovala između novorođenčadi s i bez kliničkih znakova infekcije pri rođenju (72 v/s 39; $p=0,0094$). Svako od analizirane novorođenčadi je bilo dijagnostički obrađivano u smislu RNS.

Rasprava

Rana neonatalna sepsa (RNS) je jedan od vodećih dijagnostičkih izazova u novorođenačkoj populaciji. Praćenje novorođenčadi sa simptomima je jasno definirano, jer svako novorođenče zahtijeva dijagnostičku obradu i rani postupak. Međutim, kliničar je u dilemi kod asimptomatske novorođenčadi s opstetričkim rizičnim fakto-

rima majke. Trebaju li takva novorođenčad dijagnostičku obradu u pravcu RNS?

U analiziranom vremenskom periodu u Klinici RNS u prva 72 sata života, imalo je 199 novorođenčadi s jednim ili više opstetričkih rizičnih faktora majke (incidenca od 16,2 na 1000 živorođenih). Prema Američkom udruženju pedijatra incidencija RNS se kreće u rasponu od 2,2 do 8,6 na 1000 živorođenih, a veća je u novorođenčadi s rizičnim faktorima, uz mortalitet i 20–40%.¹⁰ U našem istraživanju omjer izoliranih Gram pozitivnih i Gram negativnih mikroorganizama bio je gotovo jednak (51,9% v/s 48,1%), slično studiji Anwara et al.¹¹ Schuchat et al.³ izvještavaju o Streptococcus grupi B (1,4/1000 živorođenih) i Escherichii coli (0,6/1000 živorođenih) kao vodećim uzročnicima RNS. Mi smo našli Streptococcus grupe B kod svega 9,6% novorođenčadi s dokazanom RNS. Streptococcus grupe B je inače rijedak u zemljama u razvoju, iako je kolonizacija majke ovim mikroorganizmima jednaka onoj u razvijenim zemljama.¹² Nije poznato jesu li ove razlike posljedica stvarnih razlika u patogenim mikroorganizmima u svijetu, uslijed epidemiološke tranzicije u pojedinim zemljama, ili su zapravo odraz poteškoća u dijagnostici, zbog nedostatka selektivnih medija u zemljama u razvoju za izolaciju ovog mikroorganizma.¹³

Opstetričke rizične faktore majke je imalo 341 od 12 298 (2,8%) novorođenčadi, a najčešći su bili prsnuće plodovih ovoja duže od 18 sati (61,9%) te u istom omjeru povišena intraportalna temperatura i colpitis gravis (14,4%). Visoka učestalost opstetričkih rizičnih faktora majke je uobičajena, jer je Klinika za ginekologiju i akušerstvo referalni centar za Tuzlanski kanton i prima roditelje iz okolnih manjih gradova.

U našem istraživanju učestalost RNS u novorođenčadi s rizičnim faktorima majke je visoka (58,4%). Prema istraživanju Chaco i Sohi,¹⁴ 20,4% novorođenčadi s rizičnim faktorima razvije RNS, u usporedbi sa svega 0,5% onih bez rizičnih faktora. Autori naglašavaju, da je učestalost RNS beznačajna u odsustvu opstetričkih rizičnih faktora majke. Naše istraživanje je pokazalo statistički značajnu povezanost opstetričkih rizičnih faktora majke s RNS. Novorođenčad sa sindromom intraamnijske infekcije, urinarnom infekcijom majke u trudnoći i povišenom intraportalnom temperaturom su imala najveću vjerovatnoću za pojavu RNS. Bhutta i Yusuf⁴ izvještavaju o povezanosti RNS s povišenom intraportalnom temperaturom i urinarnom infekcijom majke u trudnoći. S druge strane, kada je prisutan korioamnionitis rizik za dokazanu RNS se povećava za 3–5%.¹⁵ Iako Oddie i sur.¹⁶ ističu prijevremeni porod i prsnuće plodovih ovoja duže od 18 sati značajnim rizičnim faktorima za RNS, mi smo našli nizak OR za RNS kod novorođenčadi sa prijevremenim prsnućem plodovih ovoja dužim od 18 sati. Ovo je vjerovatno posljedica činjenice da je većina majki (72,6%) s prijevremenim prsnućem plodovih ovoja primila tijekom poroda nekoliko doza antibiotika.

Više od polovine novorođenčadi s RNS (78,2%) je bilo asimptomatsko na rođenju i bez postojanja opstetričkih rizičnih faktora majke ne bismo proveli dijagnostičku obradu u pravcu RNS. Većina ove novorođenčadi bi razvila kliničku sliku RNS u sljedećim satima ili danima, s nepoznatim posljedicama makar za kratko odgođene antibiotske terapije.

Posebna veza između majke i ploda i njihov međusobni utjecaj imaju važnu ulogu u nastanku RNS. Rana neonatalna sepsa još uvijek često nastaje kao posljedica infekcijom komplicirane trudnoće, a definitivna dijagnoza bazirana na kulturi (krvi, urina ili cerebrospinalne tekućine) se postiže sa zakašnjenjem od 2–3 dana. Za to vrijeme neliječena infekcija brzo napreduje i doprinosi značajnom morbiditetu i mortalitetu novorođenčadi.

Zaključak

Učestalost rane neonatalne sepse je visoka u novorođenčadi s opstetričkim rizičnim faktorima majke. Rana neonatalna sepsa će se vjerojatnije razviti kod novorođenčadi sa sindromom intraamnijske infekcije, urinarnom infekcijom majke u trudnoći i povišenom intrapartalnom temperaturom. Budući da stopa mortaliteta od RNS može iznositi i do 50%, poznavanje rizičnih faktora za RNS priprema neonatologa za ranu identifikaciju i pravovremenu efektivnu terapiju, a sve u cilju smanjivanja morbiditeta i mortaliteta novorođenčadi.

Literatura

1. Kaftan H, Kinney JS. Early onset neonatal bacterial infections. *Semin Perinatol* 1998;22:15–24.
2. Prober CG. Clinical approach to the infected neonate. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds.). *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. New York: Churchill Livingstone, 1997:603–9.

3. Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ et al. Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: a multicenter case control study. *Pediatrics* 2000;105:21–6.

4. Bhutta ZA, Yusuf K. Early-onset neonatal sepsis in Pakistan: A case control study of risk factors in a birth cohort. *Am J Perinatol* 1997;14:577–81.

5. Eichenwald EC. Perinatally transmitted neonatal bacterial infections. *Inf Dis Clin North Am* 1997;11:223–39.

6. Black RE, Moris SS, Bryce J. Where and why are 10 million children dying every year? *Lancet* 2003;361:2226–34.

7. Juretić E. Konatalne bakterijske infekcije novorođenčeta. *Gynaecol Perinatol* 2003;12(suppl.1.):91–6.

8. Adams-Chapman I, Stoll BJ. Neonatal infection and long-term neurodevelopment outcome in the preterm infant. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19:290–7.

9. Center for Disease Control and Prevention: Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC. *MMWR*, 2002;51:1–22.

10. American Academy of Pediatrics. *Red Book 25-th ed.* Elk Gove Village: American Academy of Pediatrics: 2000;20–6.

11. Anwar SK, Mustafa S, Pariyani S, Ashraf S, Taufiq KM. Neonatal sepsis: an etiological study. *J Pak Med Assoc* 2000;50:91–4.

12. Stoll BJ, Schucat A. Maternal carriage of group B streptococci in developing countries. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:499–503.

13. Ojukwu JU, Abonyi LE, Ugwu J, Orji IK. Neonatal septicemia in high risk babies in South-Eastern Nigeria. *J Perinat Med* 2005;34:166–72.

14. Chacko B, Sohi I. Early onset neonatal sepsis. *Indian J Pediatr* 2005;72:23–6.

15. Lieberman E, Lang J, Richardson DK, Frigoletto FD, Hefner LJ, Cohen A. Intrapartum maternal fever and neonatal outcome. *Pediatrics* 2000;105:8–13.

16. Oddie S, Embleton ND. Risk factors for early onset neonatal Group B streptococcal sepsis: Case control study. *Br Med J* 2002;325:308.

Članak primljen: 02. 06. 2008.; prihvaćen: 15. 07. 2008.

Adresa autorice: Dr. Amela Selimović, mr. sci., Stupine B12/A, 75 000 Tuzla, Bosna i Hercegovina, e-mail: amela-l@bih.net.ba