

Združenje za perinatalno medicino – Slovenskega zdravniškega društva

KO za perinatologijo, Ginekološka klinika,
UKC Ljubljana

Oddelek za perinatologijo, Klinika za ginekologijo in perinatologijo,
UKC Maribor

Oddelek za ginekologijo in porodništvo, SB Slovenj Gradec

18. Novakovi dnevi strokovni sestanek ZPMS

STANDARDI IN KAZALNIKI KAKOVOSTI V PERINATOLOGIJI

STREPTOKOK SKUPINE B V PERINATOLOGIJI

Slovenj Gradec
19.- 20. maj 2017

Zbornik

XVIII Novakovi dnevi

STANDARDI IN KAZALNIKI KAKOVOSTI V PERINATOLOGIJI

STREPTOKOK SKUPINE B V PERINATOLOGIJI

Slovenj Gradec, maj 2017

Urednika: **Andreja Trojner Bregar, Miha Lučovnik**

Recenzentki: **Nataša Tul Mandić, Bojan Popovič**

Lektorica: **Barbara Frelih**

Oblikovanje: **Ivan Verdenik**

Izdajatelj: **Združenje za perinatalno medicino SZD**

Tisk: **Tiskarna Bori**

Število izvodov: **120**

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

618.2/.5(082)

NOVAKOVI dnevi (18 ; 2017 ; Slovenj Gradec)

Standardi in kazalniki kakovosti v perinatologiji ;
Streptokok skupine B v perinatologiji : zbornik / 18. Novakovi
dnevi [tudi] Strokovni sestanek ZPMS, Slovenj Gradec [19.-20.]
maj 2017 ; [urednika Andreja Trojner Bregar, Miha Lučovnik]. -
Ljubljana : Združenje za perinatalno medicino SZD, 2017

ISBN 978-961-6484-19-0

1. Trojner-Bregar, Andreja
290210048

VSEBINA

Ksenija Geršak Predstavitve Standardov in kazalnikov kakovosti EBCOG	6
Andreja Trojner Bregar Kako nam gre, porodničarji Slovenije?	12
Marijana Vidmar Šimic, Vislava Velikonja Globevnik, Tea Terzić, Maja Rus Makovec, Tanja Premru Sršen Ali znamo prepoznati ranljive skupine nosečnic?	19
Irena Štucin Gantar Ko novorojenček zapusti porodnišnico (Standardi EBCOG o novorojenčku – prevod in ocena trenutnega stanja)	27
Matija Kozak, Barbara Šajina Stritar Tromboprolifaksa v nosečnosti – imamo razloge za različne prakse?	34
Darija Ščepanović, Lidija Žgur, Mateja Videmšek, Vedran Hadžić, Eda Bokal Vrtačnik, Naja Videmšek, Maja Meško, Damir Karpljuk, Jože Štihec Telesna dejavnost v nosečnosti – priporočila	48
Tadeja Štrumbelj Standardni poporodni pregled	54
Lili Steblovnik, Barbara Mihevc Ponikvar Številni projekti informatizacije – združeni v korist pacienta?	59
Katarina Rednak Paradiž, Tjaša Kljajič Bakterijske okužbe novorojenčkov v porodnišnici splošne bolnišnice Slovenj Gradec med letoma 2010 in 2012	65
Samo Jeverica Prevalenca kolonizacije nosečnic s SGB v Sloveniji. Ali lahko nanjo vplivajo diagnostične metode?	75
Mateja Lasič, Miha Lučovnik, Maja Pavčnik, Tina Kaparič, Miha Ciringer, Jana Lozar Krivec, Petja Fister, Gregor Nosan, Liza Lea Lah, Irena Štucin Gantar, Manica Mueller-Premru, Nataša Tul Mandić, Samo Jeverica Epidemiologija invazivnih okužb s streptokokom skupine B v Sloveniji	83
Jana Lozar Krivec, Gregor Nosan Dolgoročne posledice invazivne okužbe novorojenčkov s streptokokom skupine B...	93
Miha Lučovnik Je napočil čas za uvedbo presejanja za kolonizacijo s streptokokom skupine B v slovensko prepородno varstvo?	101

Alojz Ihan	
Cepljenje proti streptokoku skupine B.....	107
Vesna Fabjan Vodušek, Lilijana Kornhauser Cerar, Helena Mole, Marko Pokorn, Miha Lučovnik	
Antibiotična terapija ob porodu – priporočila	116
Tanja Premru Sršen	
Vpliv obporodne antibiotične profilakse na mikrobiom novorojenčka – »česa se zares bojimo?«	125
Petja Fister, Liza Lea Lah	
Priporočila za obravnavo novorojenčka, rojenega SGB pozitivni materi	131
Prispevki mladih znanstvenic in znanstvenikov za nagrado Mojce Novak	141
Nagrade združenja za Perinatalno medicino	157
Sponsorji srečanja.....	165

SPREMNE MISLI

“... svet je poln stvari, za katere ne vem” je zapisal Haruki Murakami v Kafki na obali.

Ali ste se že kdaj za hip ustavili in pomislili, da mogoče nečesa ne veste ali se o nečem motite? Da počnete stvari na enak način vedno znova in znova, ne da bi zares vedeli, ali je to dobro ali ne? Če ste, ste na dobri poti, ki vodi v zdravo samozaupanje in v zupanje vaših pacientov do vas. Bistvo samozaupanja je ravno v zavedanju, da se lahko motimo o tem ali onem, čeprav smo prepričani, da vse delamo dobro in prav. Svoj prav ali ne pa lahko preverimo le, če redno beležimo in analiziramo lastno delo, ne le v porodnišnicah ampak tudi v ambulantah. Če delamo dobro, si lahko polaskamo (dobro dene). In nič ni narobe, če ugotovimo, da se motimo. Narobe je, če si tega ne priznamo. Potem ni kaj izboljšati.

“Noben človek v tem življenju ne bi smel nositi bremena popolnosti,” je zapisala Criss Jami v Healology.

V imenu strokovnega odbora Novakovih dni

Tanja Premru-Sršen

Ksenija Geršak,

Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Ginekološka klinika,
Enote za raziskovanje, izobraževanje in informatiko s knjižnico
(ERRIK)

PREDSTAVITEV STANDARDOV IN KAZALNIKOV KAKOVOSTI EBCOG

PREDSTAVITEV STANDARDOV IN KAZALNIKOV KAKOVOSTI EBCOG

Povzetek

Evropski svet in akademija za porodništvo in ginekologijo (EBCOG) je leta 2014 pripravil in sprejel osnovne standarde in kazalnike kakovosti za 18 področij iz porodništva skupaj z neonatalno oskrbo in za 25 področij iz ginekologije in reprodukcije. Standardi naj bi vodili k izboljšanju zdravljenja in nege naših oskrbovank, k učinkoviti in varni organizaciji dela, uresničevanju zahtev za usposabljanje zdravnikov in ustrezni podpori, ki bi jo zagotavljali vsi zdravstveni delavci. Standardi so bili predstavljeni tudi v Evropskem parlamentu, da bi jih sprejela ministrstva za zdravje po vsej Evropi.

Uvod

Evropski svet in akademija za porodništvo in ginekologijo (*European Board & College of Obstetrics and Gynaecology*, EBCOG) je nastal leta 1996 z združitvijo Evropskega sveta za ginekologijo in porodništvo (EGO) in Evropske akademije za porodništvo in ginekologijo (ECIG). Hkrati je EBCOG postal del naše največje stanovske organizacije – Evropske zveze zdravnikov specialistov (*Union Européenne des Médecins Spécialistes*, UEMS).

Cilj organizacije EBCOG je izboljšati zdravje žensk in njihovih otrok s spodbujanjem najvišjih možnih standardov oskrbe v vseh evropskih državah, združuje pa strokovnjake s področja porodništva in ginekologije iz 36 držav članic (Albanija, Avstrija, Belgija, Bolgarija, Ciper, Češka, Danska, Estonija, Finska, Francija, Hrvaška, Grčija, Islandija, Irsko, Italija, Kosovo, Latvija, Litva, Malta, Madžarska, Makedonija (FYROM), Nemčija, Nizozemska, Norveška, Poljska, Portugalska, Romunija, Rusija, Slovaška, Slovenija, Španija, Švedska, Švica, Turčija, Ukrajina in Združeno kraljestvo VB in Severne Irske) (www.ebcog.eu).¹

Razvoj Standardov EBCOG za zdravje žensk v Evropi

V zadnjem desetletju je prišlo do velikega napredka na področju izboljšanja kakovosti zdravstvene oskrbe. To dokazujejo objave številnih kliničnih smernic, priporočil, protokolov in tudi političnih dokumentov držav in inštitucij v Evropski skupnosti. Še vedno pa obstajajo očitne razlike v dostopnosti do zdravstvenih storitev in pravicah do oskrbe na področju spolnega in reproduktivnega zdravja med državami in tudi v regijah znotraj iste države. Na razlike med zdravstvenimi sistemi vplivajo tako gospodarski kot družbeni razvoj, zato se potreba po uresničevanju splošnega izboljšanja za celotno Evropo postavlja vse bolj v ospredje prizadevanj vladnih in nevladnih organizacij.

Podatki WHO iz leta 2013 so jasno pokazali razlike med evropskimi državami v maternalni umrljivosti, incidenci in umrljivosti zaradi raka jajčnikov, endometrija, materničnega vratu in raka dojke.² Zato se je EBCOG odločil slediti **Razvojnim ciljem novega**

tisočletja (*Millennium Development Goals*), ki so bili sprejeti v Združenih narodih.³ Za glavno nalogo si je zadal spodbujati, izboljšati in uskladiti kakovostno oskrbo žensk na področju ginekologije in porodništva v Evropi v skladu z razvojnimi cilji tisočletja št. 4 in 5: zmanjšati smrtnost otrok in izboljšati zdravje mater.

Rezultat tega dela so standardi, ki naj bi vodili k izboljšanju zdravljenja in nege naših oskrbovank, k učinkoviti in varni organizaciji dela, uresničevanju zahtev za usposabljanje zdravnikov in ustrezni podpori, ki bi jo zagotavljali vsi zdravstveni delavci.

Standarde je pripravila delovna skupina 27 strokovnjakov in predstavnikov EBCOG, Evropskega društva za kontracepcijo (ESC), Evropskega društva za ginekološko onkologijo (ESGO), Evropskega društva za humano reprodukcijo in embriologijo (ESHRE), Evropskega združenja za perinatalno medicino (EAPM), Evropskega združenja za pediatrično in adolescentno ginekologijo (EURAPAG) in Evropske zveze za kolposkopijo (EFC).

Standarde so podprli UEMS, Mednarodna zveza za ginekologijo in porodništvo (FIGO) in Ameriška akademija porodničarjev in ginekologov (ACOG) ter 13 evropskih društev, združenj in zvez na vseh področjih porodništva, ginekologije in reprodukcije. Temeljijo na najboljših razpoložljivih dokazih in so nastali po obsežnem in celovitem posvetovanju z vsemi zainteresiranimi stranmi po vsej Evropi, vključno z evropskimi organizacijami, ki zastopajo interese žensk. Predstavljeni so bili tudi v Evropskem parlamentu 12. novembra 2014 v Bruslju.

Standardi in kazalniki kakovosti EBCOG

Standardi so razdeljeni na dva glavna dela: porodništvo z neonatalno oskrbo (18 področij) in ginekologija (25 področij). Vključena področja so prikazana v tabeli 1 in 2.

Standardi za porodništvo z neonatalno oskrbo upoštevajo celotno pot od prednosečnostnega, predporodnega do poporodnega varstva in oskrbo novorojenčkov. Standardi za ginekologijo pa pokrivajo klinična področja spolno in reproduktivno zdravje, načrtovanje družine, preprečevanje in zdravljenje benignih in rakavih obolenj in dostop do nujnega zdravljenja v ginekologiji.

Osnovni elementi, ki jih vsebuje vsako posamezno področje, so: utemeljitev, klinični standardi in standardi za usposabljanje. Vsi so podprti s seznamom preverljivih kazalnikov kakovosti, ki naj bi delovali kot merilo za izboljšanje.

Tabela 1. Standardi za porodništvo z neonatalno oskrbo (originalni seznam).⁴

STANDARD 1	Generic Standards of Care for Maternity Services Splošni standardi obravnave nosečnic
STANDARD 2	Pre-Pregnancy Services Obravnava pred nosečnostjo
STANDARD 3	Early Pregnancy Emergency Services Obravnava nujnih stanj v zgodnji nosečnosti
STANDARD 4	Antenatal Care Predporodna oskrba
STANDARD 5	Antenatal Screening Predporodni presejalni testi
STANDARD 6	Care of Pregnant Women with Pre-existing Medical Conditions and/or Special Needs Obravnava nosečnic s predhodno obstoječimi zdravstvenimi stanji in/ali posebnimi potrebami
STANDARD 7	Care of Pregnant Women with Mental Health Conditions Obravnava nosečnic z motnjami v duševnem zdravju
STANDARD 8	Care of Women Developing Medical Conditions during Pregnancy Obravnava žensk, pri katerih se zdravstvena stanja razvijejo med nosečnostjo
STANDARD 9	Care of Obese Pregnant Women Obravnava nosečnic s prekomerno težo
STANDARD 10	Prevention of Preterm Birth Preprečevanje prezgodnjega poroda
STANDARD 11	Intrapartum Care Obporodna oskrba
STANDARD 12	Infection Prevention and Control Preprečevanje in obvladovanje okužb
STANDARD 13	Maternal Mortality and Morbidity associated with Childbearing Umrljivost in obolevnost mater, povezani z rojstvom otrok
STANDARD 14	Post-natal Care of the Mother Poporodna obravnava otročnice
STANDARD 15	Neonatal Care Obravnava novorojenčka
STANDARD 16	Rationalising Care of Babies Born Prematurely Racionalizacija obravnave nedonošenčkov
STANDARD 17	Supporting Families who Experience Pregnancy Loss Podpora družinam ob perinatalni smrti
STANDARD 18	Routine Data Collection for Pregnancy and Childbirth Rutinsko zbiranje podatkov o nosečnostih in rojstvih

Tabela 2. Standardi za ginekologijo (originalni seznam).⁵

STANDARD 1	Generic Standards for the Provision of Gynaecology Services Splošni standardi za zagotavljanje ginekoloških storitev
STANDARD 2	Emergency Gynaecology, Acute Abdominal Pain in Women Nujna stanja v ginekologiji, akutna bolečina v trebuhu pri ženskah
STANDARD 3	Early Pregnancy Loss Neuspel izid zgodnje nosečnosti
STANDARD 4	Recurrent Miscarriage Ponavljajoči se splavi
STANDARD 5	Pelvic Inflammatory Disease (PID) Medenična vnetna bolezen
STANDARD 6	Vulvovaginitis Vnetje zunanega spolovila in nožnice
STANDARD 7	Contraception and Sexual Health Kontracepcija in spolno zdravje
STANDARD 8	Male Contraception Moška kontracepcija
STANDARD 9	Safe Termination of Pregnancy Varna prekinitve nosečnosti
STANDARD 10	Paediatric and Adolescent Gynaecology (PAG) Ginekologija pri otrocih in mladostnikih
STANDARD 11	Heavy Menstrual Bleeding Močna menstrualna krvavitev
STANDARD 12	Chronic Pelvic Pain Kronična bolečina v medenici
STANDARD 13	Benign Vulval Diseases Benigna obolenja zunanega spolovila
STANDARD 14	Menopause and Hormonal Therapy Menopavza in hormonska terapija
STANDARD 15	Benign Breast Pathology Benigna patologija dojke
STANDARD 16	Breast Cancer Screening Presejalni testi za odkrivanje raka dojk
STANDARD 17	Cervical Cancer Screening Presejalni testi za odkrivanje raka materničnega vratu
STANDARD 18	Gynae-Oncology Services, including Breast Cancer Ginekološko-onkološke storitve, vključno z rakom na dojkah
STANDARD 19	Infertility and Assisted Conception Neploidnost in pomoč pri zanositvi
STANDARD 20	Urogynaecology Uroginekologija
STANDARD 21	Ultrasound Scanning in Gynaecological Practice Ultrazvočni pregledi v ginekologiji
STANDARD 22	Colposcopy Kolposkopija
STANDARD 23	Diagnostic and Operative Hysteroscopy Diagnostična in operativna histeroskopija
STANDARD 24	Laparoscopic Surgery Laparoskopska operacija
STANDARD 25	Robotic Surgery Robotska operacija

Standardi EBCOG so bili oblikovani v skladu z osnovnim ciljem organizacije »izboljšati zdravje žensk in njihovih otrok«, z zagotavljanjem primernih in varnih storitev, z najboljšimi možnimi izidi za ženske, ki iščejo porodniško in ginekološko oskrbo kjerkoli v Evropi in zunaj nje.

Namenjeni so vsem udeležencem zdravstvenega varstva žensk:

- **specialistom in preostalemu zdravstvenemu osebju** za zagotavljanje kakovosti lokalnih ali nacionalnih storitev, ugotavljanje pomanjkljivosti in razvoj strategije upravljanja tveganj,
- **mentorjem** za racionalizacijo podiplomskega usposabljanja in nadzor zdravnikov na usposabljanju,
- **ministrstvom za zdravje** za zagotavljanje izvajanja storitev in učinkovito upravljanje mreže storitev in
- **Evropskemu odboru za zdravje** (*European Health Committee CDSP*), da bi razmislil o razvoju enotnega sistema podatkov in kazalnikov kakovosti v državah članicah EU za celotno področje tako porodništva kot ginekologije.⁶

Literatura

1. European Board & College of Obstetrics and Gynaecology. About EBCOG (citirano 3. 4. 2017). Dosegljivo na: <http://www.ebcog.org/about-ebcog>.
2. World Health Organization. World Health Statistics 2013 (citirano 3. 4. 2017). Dosegljivo na: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2013.
3. United Nations Foundation. Millennium Development Goals (citirano 3. 4. 2017). Dosegljivo na: <http://www.unfoundation.org/what-we-do/issues/mdgs.html>.
4. EBCOG. Standards of Care for Women's Health in Europe. Obstetric and Neonatal Service 2014. Brussels: EBCOG; 2014.
5. EBCOG. Standards of Care for Women's Health in Europe. Gynaecology Services 2014. Brussels: EBCOG; 2014.
6. Mahmood T. Standards of care for women's health in Europe – call for action. Brussels: EBCOG; 2016 (citirano 3. 4. 2017). Dosegljivo na: <http://www.ebcog.org/single-post/2016/01/21/STANDARDS-OF-CARE-FOR-WOMENS-HEALTH-IN-EUROPE-call-for-action>.

Andreja Trojner Bregar,

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika,
Klinični oddelek za perinatologijo

**KAKO NAM GRE, PORODNIČARJI
SLOVENIJE?**

KAKO NAM GRE, PORODNIČARJI SLOVENIJE?

Povzetek

Porodni zapisnik vsebuje informacije, ki so potrebne za spremljanje nosečnice, porodnice in otročnice, ter osnovne podatke o novorojenčku, ki dobi nato svojo dokumentacijo - list novorojenčka. Vsebuje podatke, ki so pomembni za vitalno statistiko in spremljanje dejavnikov tveganja v nosečnosti ali med porodom in se zbirajo v Perinatalnem informacijskem sistemu RS (PIS RS).

Evropski svet in akademija za porodništvo in ginekologijo (EBCOG) sta leta 2014 pripravila in sprejela osnovne standarde in kazalnike kakovosti za 18 področij iz porodništva skupaj z neonatalno oskrbo. Standardi naj bi vodili k boljši obravnavi žensk pred in med nosečnostjo ter po njej, k učinkoviti in varni organizaciji dela in usposabljanja zdravnikov ter k ustrezni podpori, ki bi jo zagotavljali vsi zdravstveni delavci.

V vseh 14 porodnišnicah in porodniških oddelkih bolnišnic so opravili analizo veljavnosti podatkov v PIS RS. S pomočjo odpuščene otročnice in njene materinske knjižice so predstojniki ali njihovi sodelavci ponovno izpolnili porodni zapisnik. Kopijo originalno izpolnjenega in testnega zapisnika so nam posredovali, da smo podatke vnesli v obrazec in jih analizirali.

Porodni zapisnik je bil tako kot Standardi EBCOG oblikovan v skladu z osnovnim ciljem delovanja porodničarjev – izboljšanje zdravja žensk in njihovih otrok. V veliki meri vsebuje podatke, ki jih zahtevajo Standardi EBCOG. Vendar pa je nekaj področij, na katerih bo treba narediti nove ali dodatne korake. Predvsem v prepoznavi in skrbi za ranljive skupine nosečnic, debele nosečnice in porodnice, na področju trombotičnih profilaks in pri poporodni obravnavi in pregledu otročnic. Uporabiti moramo že pripravljena priporočila ali pa pripraviti nova za zagotavljanje primernih in varnih storitev za ženske, ki potrebujejo porodniško oskrbo.

Uvod

Porodni zapisnik je nastal zaradi potrebe po nadzoru kakovosti oskrbe nosečnice, porodnice, otročnice in novorojenčka. Vsebuje informacije, ki so potrebne za spremljanje nosečnice, porodnice in otročnice. Vsebuje podatke, ki so pomembni za vitalno statistiko in spremljanje dejavnikov tveganja v nosečnosti in med porodom. Novorojenček dobi po rojstvu svojo matično številko in dokumentacijo. Porodni zapisnik se je skozi leta dopolnjeval in prilagajal razvoju medicine in porodništva.

Porodni zapisnik sproti izpolnjujemo babice in zdravniki, ki se srečamo z nosečnico v sprejemni ambulanti, na oddelku za nosečnice, v porodni sobi in na oddelku za otročnice.

V uvodnem, bolj administrativnem delu porodnega zapisnika so osnovni podatki o nosečnici in trenutni nosečnosti.

V nadaljevanju sledijo anamnestični podatki o družini, nosečnici, predhodnih nosečnostih, ginekoloških težavah, poteku sedanje nosečnosti, presejalnih testih, diagnostičnih postopkih in uporabi zdravil v nosečnosti.

Jedro porodnega zapisnika predstavlja partogram, kamor zapisujemo in vrisujemo potek poroda, zapišemo osnovne podatke o novorojenčku in načinu poroda.

V zadnjem delu porodnega zapisnika opišemo poporodni potek, porodni zapisnik pa se konča z odpustom otročnice in novorojenčka iz porodnišnice.

Po Zakonu o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (ZZPPZ)¹ se podatki o vseh porodih, o porodnicah in novorojenčkih v Sloveniji zbirajo v Perinatalnem informacijskem sistemu RS (PIS RS) od leta 1987. V računalniško bazo se na enoten način vnese, shranjuje in obdeluje 262 spremenljivk za celotno populacijo porodnic in novorojenčkov v državi. Zasnovan je bil z namenom zmanjševanja perinatalne obolevnosti in umrljivosti. Od leta 1993 je zdravstveni register rojstev in porodov v državi, od 2002 pa so podatki integrirani v zdravstveni informacijski sistem bolnišničnih obravnav.²

Evropski svet in akademija za porodništvo in ginekologijo (EBCOG) sta leta 2014 pripravila in sprejela osnovne standarde in kazalnike kakovosti za 18 področij porodništva skupaj z neonatalno oskrbo. Standardi naj bi vodili k boljši obravnavi žensk pred in med nosečnostjo ter po njej, k učinkoviti in varni organizaciji dela in usposabljanja zdravnikov ter k ustrezni podpori, ki bi jo zagotavljali vsi zdravstveni delavci. Temeljijo na najboljših razpoložljivih dokazih in so nastali po obsežnem in celovitem posvetovanju strokovnih organizacij in združenj z vsemi zainteresiranimi stranmi po vsej Evropi,³ kar je natančno opisano v poglavju **Predstavitev Standardov in kazalnikov kakovosti EBCOG** prof. Geršakove.

Metode

Po pregledu 18 Standardov in kazalnikov kakovosti EBCOG ter po primerjavi porodnega zapisnika s Standardi EBCOG smo ugotovili, da so zahteve Standardov relativno dobro zajete v obstoječem porodnem zapisniku. Podatke smo tako v grobem razdelili v tri skupine. V prvi skupini so podatki, ki popolnoma ustrezajo zahtevam Standardov (npr. način poroda po starostnih skupinah ali pariteti, odstotek porodnic z epiziotomijo, carskim rezom ...), v drugi skupini so podatki, ki jih zapisujemo samo do določene mere, ne pa v celoti in ne popolnoma v skladu s Standardi (npr. označujemo jemanje folne kisline ali anti D profilakse, vendar ne natančnega odmerka ...), v tretji skupini pa so podatki, ki jih ne zbiramo sistematično ali pa jih sploh ne zbiramo oz. njihovo iskanje poteka ročno (npr. ultrazvočna potrditev intrauterine nosečnosti do 13. tedna nosečnosti – v NPIS vpišemo število ultrazvočnih pregledov, ne pa teden prvega pregleda, ki pa je zapisan v materinski knjižici; povratnice z zapleti v poporodnem obdobju ...).

Zato smo se odločili za analizo veljavnosti podatkov v PIS RS. Predstojnike vseh 14 slovenskih porodnišnic in porodniških oddelkov bolnišnic smo prosili za sodelovanje pri nadzoru kakovosti izpolnjevanja porodnega zapisnika. Februarja so ob odpustu pregledali deset porodnih zapisnikov in s pomočjo odpuščene otročnice in njene materinske knjižice ponovno izpolnili porodni zapisnik. Kopijo originalno izpolnjenega in testnega zapisnika so nam posredovali iz 13 porodnišnic in porodniških oddelkov

bolnišnic. Iz enega porodniškega oddelka kopij porodnih zapisnikov niso želeli posredovati, so pa podatke vpisali v pripravljen obrazec.

Na osnovi porodnega zapisnika smo pripravili tabelo oz. obrazec, v katerega smo vpisovali podatke analize porodnih zapisnikov po porodnišnicah.

Podatke smo vpisovali kot pravilne, če je bilo ujemanje med originalno in testno verzijo popolno, kot pomanjkljive, če je manjkal del informacij (npr. zdravila v nosečnosti – železo, antibiotik, pozabljena folna kislina; vdova, čeprav je v zunajzakonski skupnosti ...), in kot napačne, če so se podatki na originalni verziji razlikovali od tistih, zapisanih v testni verziji (npr. družinska anamneza – bp, v resnici pa ima mama povišan krvni pritisk; trajanje poroda tri ure, čeprav je trajal šest ur ...).

Rezultati

Pregledali smo 140 porodnih zapisnikov iz 14 različnih porodnišnic in 53 različnih podatkov. Podatke smo za analizo razdelili v tri sklope:

- uvodni (administrativni) del porodnega zapisnika,
- srednji (anamnestični) del porodnega zapisnika,
- zadnji del porodnega zapisnika z informacijami o porodu in poporodnem poteku.

V tabeli 1 so predstavljeni podatki iz uvodnega (administrativnega) dela porodnega zapisnika.

Podatki	Pravilni	Pomanjkljivi	Napačni
Številka poroda	95	45	0
Zakonski stan	130	9	1
Stopnja izobrazbe	123	6	11
Sprejem	111	24	5
Datum poroda	89	51	0
Glavna diagnoza bolnišnične epizode	32	108	0
Datum začetka in konca bolnišnične epizode	42	91	7
Podatki otrokovega očeta	119	19	2
Krvna skupina	136	1	1
Spolno prenosljive bolezni	131	9	0
Menstruacijski cikel	98	34	8
Kontracepcija ob zanositvi	123	13	4
Datum ZM	130	4	6
Predviden datum poroda/drugače predviden	131	1	8
Tedni gestacije po UZ/ZM	106	29	5
Zaporedna nosečnost/porod	131	4	4
Število obiskov v posvetovalnici v nosečnosti in UZ pregledov	94	7	39
Teden nosečnosti pri prvem pregledu	129	4	7
Zdravnik, ki je vodil nosečnost	137	2	1
Vodenje nosečnosti v terciarju/šola za starše/ materinska knjižnica/ število hospitalizacij v nosečnosti	95	20	25

Od 2800 iskanih podatkov trije (0,1 %) niso bili vneseni v obrazec, 2182 (77,9 %) je bilo pravilno izpoljenih, 481 (17,2 %) pomanjkljivih, 134 (4,8 %) je bilo napačnih zapisov.

V tabeli 2 so anamnestični podatki.

Podatki	Pravilni	Pomanjkljivi	Napačni
Podatki o preteklih nosečnostih	123	4	12
Družinska anamneza	104	1	35
Osebna anamneza	109	3	28
Ginekološka anamneza	117	4	19
Sedanja nosečnost	104	2	34
Nosečnostna presejanja	90	15	35
Intrauterini posegi	122	17	1
Zdravila v nosečnosti	79	4	56

Od 1120 iskanih podatkov dva (0,12 %) nista bila vnesena v obrazec, 848 (75,7 %) je bilo pravilno izpoljenih, 50 (4,5 %) pomanjkljivih, 220 (19,6 %) je bilo napačnih zapisov.

V tabeli 3 so informacije o porodu in poporodnem poteku. Ta del zapisnika je manjkal pri dveh porodnišnicah, ki sta zato v celoti ocenjeni kot pomanjkljivi podatki.

Podatki	Pravilni	Pomanjkljivi	Napačni
Začetek poroda	113	20	7
Razpok mehurja	113	21	6
Trajanje od razpoka mehurja do poroda	105	32	3
Plodovnica	115	20	5
Zdravila med porodom	110	20	9
Nadzor ploda med porodom	117	21	1
pH-skalp	92	48	0
Število živorojenih otrok	120	20	0
Vstava	118	21	1
Nepravilnosti med potekom poroda	118	20	2
Trajanje poroda	104	31	5
Indikacije za operativno dokončanje poroda	120	20	0
Operativno dokončanje poroda	119	21	0
Epiziotomija	120	20	0
Poškodbe porodne poti	118	20	2
Posegi	118	21	1
Posegi – drugi	118	21	1
Nepravilnosti placente	119	21	0
Popkavnica	117	20	3
Zapleti tretje porodne dobe	119	21	0
Porodna analgezija	113	20	7
Anestezija	117	21	2
Stanje otrok ob rojstvu	119	21	0
Revizija	89	51	0
Poporodni potek	83	53	4

Od 3500 iskanih podatkov dva (0,06 %) nista bila vnesena v obrazec, 2814 (80,4 %) je bilo pravilno izpolnjenih, 625 (17,9 %) pomanjkljivih, od tega je 500 (14,3 %) podatkov iz dveh porodnišnic, ki podatkov nista posredovali, 59 (1,7 %) pa je bilo napačnih zapisov.

Zaključek

Izpolnjevanje porodnega zapisnika je timsko delo. Zaradi narave poteka poroda oz. obravnave nosečnice se v izpolnjevanje rubrik postopoma vključujejo različni profili zdravstvenih delavcev in različni posamezniki posameznih profilov, ki delajo v turnusih ali po drugih razporedih štiriindvajseturnega zdravstvenega varstva nosečnic.

Prvi, bolj administrativni del porodnega zapisnika začne izpolnjevati babica ob sprejemu. Zaradi računalniške obdelave podatkov poteka del vnosa neposredno v računalniški program in zato verjetno vnos podatkov v papirnati verziji porodnega zapisnika ni popoln oz. je pomanjkljiv – predvsem številka poroda, datum poroda, datum sprejema in odpusta, glavna diagnoza, kar je v večini porodnišnic ali porodniških oddelkov vsaj polovica ali pa več kot polovica pomanjkljivih podatkov.

V celoti je izpolnjevanje tega uvodnega dela porodnega zapisnika v osrednji Sloveniji boljše kot v preostalih porodnišnicah.

Anamnestične podatke naj bi vpisali zdravniki ob sprejemu nosečnice ali porodnice v sprejemni ambulantni ali v porodnem bloku. Ob 0,12 % nevnesenih podatkov (iz ene porodnišnice) in 4,5 % pomanjkljivih oz. nenatančnih odvzemov anamneze je skrb vzbujajoč podatek, da je 19,6 % anamnestično pridobljenih podatkov napačnih. Najslabše sta se odrezala terciarna centra, kar gre verjetno na račun organizacije dela, saj večino »pisanja« in osnovnih opravil izvajajo specializanti, ki so običajno na začetku svoje strokovne poti. Izobraževanju podmladka in organizaciji dela v porodnišnicah in na porodniških oddelkih bo verjetno v prihodnje treba posvetiti še več pozornosti.

Zadnji del porodnega zapisnika, ki smo ga analizirali, izpolnjujemo babice in zdravniki. Iz analize smo izključili dve porodnišnici, ki nista poslali kopije tega dela in pri katerih pregled ni bil možen, med preostalimi porodnišnicami in porodniškimi oddelki bolnišnic pa je bilo 3,6 % pomanjkljivih podatkov in 1,7 % napačno vnesenih ob samo dveh manjkajočih.

Porodni zapisnik je bil tako kot Standardi EBCOG oblikovan v skladu z osnovnim ciljem delovanja porodničarjev – izboljšanje zdravja žensk in njihovih otrok. V veliki meri vsebuje podatke, ki jih zahtevajo Standardi EBCOG. Vendar pa je nekaj področij, na katerih bo treba narediti nove ali dodatne korake. Predvsem v prepoznavi in skrbi za ranljive skupine nosečnic, debele nosečnice in porodnice, na področju trombotične profilakse in pri poporodni obravnavi in pregledu otročnic. Uporabiti moramo že pripravljena priporočila ali pa pripraviti nova, ki bodo izkoristila moč slovenske organiziranosti zdravstvenega varstva žensk predvsem na primarni, pa tudi na višjih ravneh, z zagotavljanjem primernih in varnih storitev za ženske, ki potrebujejo porodniško oskrbo.

V sodelovanju z Nacionalnim inštitutom za javno zdravje (NIJZ) in Ministrstvom za zdravje (MZ RS) pa bo treba izpeljati pomembne premike v informatizaciji sistema in povezovanju baz podatkov oz. ažurni uporabi informacij, ki jih zbiramo na različnih ravneh.

Čisto za konec – kar dobro nam gre, a možnosti za izboljšave in napredek je še ogromno.

Zahvala

Hvala vsem predstojnikom porodnišnic in porodniških oddelkov slovenskih bolnišnic ter njihovim sodelavcem za izpolnjevanje porodnega zapisnika, za pomoč pri analizi in ustno predstavitev podatkov za vsako porodnišnico in porodniški oddelek slovenskih bolnišnic ter dr. Verdeniku za analizo podatkov.

Literatura

1. Zakon o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (ZZPPZ). Uradni list RS, št. 65/00 in 47/15)
2. Nacionalni inštitut za javno zdravje (internet). Perinatalni informacijski sistem. 2016 (citirano 4. 4. 2017). Dosegljivo na: <http://www.nijz.si/sl/podatki/perinatalni-informacijski-sistem>.
3. EBCOG. Standards of Care for Women's Health in Europe. Obstetric and Neonatal Service 2014. Brussels: EBCOG; 2014.

Marijana Vidmar Šimic¹, Vislava Velikonja Globevnik¹,
Tea Terzić², Maja Rus Makovec³, Tanja Premru Sršen¹

¹ Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika,
Klinični oddelek za perinatologijo,

² Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Enota za
izvenbolnišnično psihiatrijo,

³ Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Enota za
zdravljenje odvisnosti od alkohola

**ALI ZNAMO PREPOZNATI
RANLJIVE SKUPINE NOSEČNIC?**

ALI ZNAMO PREPOZNATI RANLJIVE SKUPINE NOSEČNIC?

Povzetek

Duševne motnje, odvisnost od inotropnih snovi in nasilje še vedno ostajajo neprepoznani. Nosečnice ne prejmejo ustrezne podpore oz. zdravljenja, kar predstavlja tveganje tako za mater kot za otroka.

Po raziskavah imamo v Sloveniji 22 odstotkov nosečnic, ki trpijo zaradi depresije, in 21 odstotkov žensk s poporodno depresijo. Prepoznanih in zdravljenih je malo. Nezdravljena depresija je lahko povezana z večjo pojavnostjo prezgodnjega poroda in nizko porodno težo otroka. Posledice se lahko kažejo tudi v težavah pri navezovanju matere na otroka, kar vodi v dolgoročne čustvene, vedenjske in kognitivne težave pri otrocih. V Sloveniji je anksioznost prisotna pri 16 odstotkih nosečnic. Nezdravljene duševne motnje se lahko v skrajnih primerih končajo s poskusom samomora. Samomor je glavni vzrok maternalne umrljivosti v razvitem svetu in pri nas.

Okoli 16 odstotkov žensk v nosečnosti uživa alkohol. Odtegnitvena stanja zaradi alkohola ali zaradi odvisnosti od alkohola so nevarna, posebno če jih ne prepoznamo zaradi sorodnih možnih simptomov nosečnosti. Pri nosečnicah, zasvojenih z opiodi, je med nosečnostjo praviloma potrebna nadomestna terapija.

V Sloveniji je 20 odstotkov žensk navedlo, da so bile v odrasli dobi žrtve fizičnega, psihičnega ali spolnega nasilja, 4 odstotke jih je doživljalo nasilje med nosečnostjo. Najpogostejše nasilje v odrasli dobi in med nosečnostjo je psihološko, sledi fizično. Največkrat je izvajalec nasilja nad nosečnico intimni partner. Ženske, ki so bile žrtve nasilja, pogosteje rodijo otroka z nižjo porodno težo, imajo prezgodnji porod, zastoj rasti ploda, odstop posteljice in splav ali smrt ploda v maternici, pri njih pa je tudi povečano tveganje za poporodno depresijo.

Številke so visoke, zapleti so znani, zato je nujno, da v Sloveniji uvedemo redno preseganje za obporodno depresijo, odvisnost in nasilje.

Uvod

Ob splošnem prepričanju, da je nosečnica zdrava ženska v najlepšem obdobju svojega življenja, se je treba zavedati, da gre za zelo občutljivo in ranljivo skupino žensk, pri katerih telesno in duševno zdravje, morebitne odvisnosti in nasilje vplivajo tako na žensko kot na otroka. Standardi Evropskega sveta in akademije za porodništvo in ginekologijo (EBCOG)¹ in smernice Nacionalnega inštituta za zdravje in odličnost v zdravstveni negi (NICE)² priporočajo, da na ginekoloških pregledih vse ženske povprašamo o zgodovini njihovega duševnega zdravja (družinska in osebna anamneza duševnih bolezni in zdravljenja). Povprašati je treba o duševnih motnjah, o načinu uživanja psihotropnih snovi in morebitnem nasilju nad nosečnico.

Pomembne duševne motnje pri ženskah v perinatalnem obdobju so razpoloženske in psihotične motnje. Med razpoloženskimi motnjami je pogosta depresija, ki prizadene med 10 in 20 odstotkov žensk.³ Naše raziskave kažejo, da imamo v Sloveniji 22 odstotkov nosečnic, ki trpijo zaradi depresije⁴ in 21 odstotkov žensk s poporodno depresijo.⁵ Nezdravljena depresija v nosečnosti je lahko povezana z večjo pojavnostjo prezgodnjega poroda in nizko porodno težo otroka.³ Posledice se lahko kažejo tudi v težavah pri navezovanju matere na otroka, kar vodi v dolgoročne čustvene, vedenjske in kognitivne težave pri otrocih. Depresijo je pomembno prepoznati in zdraviti že v nosečnosti, saj se nadaljuje tudi v poporodnem obdobju.⁶ Prav tako ne smemo spregledati anksioznih motenj, pri katerih je raven stresnih hormonov povišana nad aktivacijo hipotalamično-hipofizno-adrenalne osi. Prenatalna izpostavljenost visokim ravnem stresnih hormonov lahko slabo vpliva na nevrološki, imunološki in vedenjski razvoj ploda, zaradi česar je otrok bolj nagnjen k raznim somatskim in psihiatričnim boleznim pozneje v življenju.⁶ V Sloveniji je anksioznost prisotna pri 16 odstotkih nosečnic.⁴ Med težjimi duševnimi motnjami naj opozorimo na bipolarno motnjo razpoloženja, ki se lahko prvič pojavi po porodu z dramatično klinično sliko. Tudi ženske s kronično bipolarno motnjo razpoloženja so po porodu nagnjene k novim zagonom bolezni. Med redke duševne motnje spadajo še psihotične motnje, ki se pojavijo s prevalenco med 1 in 2 na 1000 porodnic. Lahko so posledica kronične bolezni ali pa se pojavijo na novo, po navadi v prvem mesecu po porodu. Porodnica v takšnih primerih potrebuje hospitalizacijo v psihiatrični bolnišnici. Nezdravljene duševne motnje se lahko v skrajnih primerih končajo s poskusom samomora, ki je v perinatalnem obdobju pogosteje usoden kot pri ženskah na splošno.⁷ Samomor je glavni vzrok maternalne umrljivosti v razvitem svetu in pri nas.^{8,9} V redkih primerih se lahko zgodi tudi detomor, zato je potreben skrben nadzor.

Duševne motnje so še vedno stigmatizirane, tako med zdravstvenimi delavci kot v družbi na splošno. Simptomi, ki onemogočajo kakovostno skrb za otroka in družino, vzbujajo pri materah občutke krivde. Posledično ženske v perinatalnem obdobju težje poiščejo pomoč. Zdravstveni delavci, ki sodelujemo pri obravnavi žensk v perinatalnem obdobju, moramo opisane težave prepoznati in pacientke usmeriti k specialnim službam.

Žal premalo nosečnic s psihiatrično boleznijo dobi ustrezno diagnozo. Po nekaterih podatkih je ustrezno prepoznanih le 12 odstotkov nosečnic z depresijo in 26 odstotkov depresivnih žensk po porodu.¹⁰ Da bi izboljšali obstoječe stanje, se v svetu uporabljajo različni presejalni testi za ugotavljanje tveganja za depresijo v perinatalnem obdobju. Eden izmed njih je Edinburški vprašalnik poporodne depresije (EDPS, *angl. Edinburgh Postnatal Depression Scale*), ki vsebuje 10 vprašanj¹¹ in je od leta 2005 preveden tudi v slovenščino (priloga 1).¹² V Sloveniji je trenutno v materinski knjižici vprašalnik Lestvica dobrega počutja WHO EURO Five, ki vsebuje pet vprašanj. Omenjena vprašalnika se v Sloveniji redko uporabljata. V Veliki Britaniji in Švici se uporabljata Whooleyjevi vprašanja (ginekolog ju postavi ob prvem posvetu v nosečnosti ter od 4 do 6 tednov po porodu), ki sta se pokazali kot dovolj učinkoviti za namen presejanja in nista tako stresni kot daljši presejalni vprašalniki za nosečnice in ženske po porodu. Ti dve vprašanji sta:

- Ali ste se v zadnjem mesecu pogosto počutili potrto, depresivno ali brezupno?
- Ali ste v zadnjem mesecu pogosto počeli stvari brez pravega zanimanja ali zadovoljstva?

Če je odgovor na **vsaj eno** vprašanje da, je treba žensko napotiti k psihiatru ali kliničnemu psihologu za diagnostično oceno in ustrezno terapevtsko pomoč. Ključnega pomena je, da v Sloveniji uvedemo redno presejanje za obporodno depresijo. Pred kratkim se je s pomočjo Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ) oblikovala mreža kliničnih psihologov in psihiatrov, ki pa bodo potrebovali še dodatno izobraževanje s področja diagnostike in obravnave obporodnih psihičnih motenj.

Škodljiva raba in odvisnost od psihotropnih snovi (PTS)

Podatki v nedavni evropski študiji kažejo, da okoli 16 odstotkov žensk v nosečnosti uživa alkohol.¹³ Ženske, ki so zasvojene z alkoholom ali drogami, imajo neredno menstrualne cikle, tako da včasih preteče dolgo časa, preden ugotovijo, da so noseče. Nekatere ženske lahko same prenehajo uživati PTS, ko ugotovijo, da so noseče, nekatere pa tega zaradi resnosti odvisnosti ne zmorejo. 40 odstotkov žensk, ki kadijo in zasojijo, zmore prekiniti kajenje. Priporočeno je, da nosečnice neposredno povprašamo o kajenju in o poskusu, da bi prenehale, priporočeno je tudi, da se pomaga z nikotinsko nadomestno terapijo, če nosečnica ne zmore nehati sama.¹⁴ Odtegnitvena stanja zaradi alkohola ali zaradi odvisnosti od alkohola so zelo tvegana, posebej če jih ne prepoznamo zaradi sorodnih možnih simptomov nosečnosti. Pri nosečnicah, zasvojenih z opioidi, je med nosečnostjo praviloma potrebna nadomestna terapija.¹⁵

Zloraba oz. škodljiva raba PTS pri nosečnicah utegne zaradi neprilagojenega vedenja v medicinskih delavcih vzbuditi jezo. Ugotovljeno je, da z empatičnim odnosom in s spodbudo k spremembi vedenja pri odvisnosti povečamo verjetnost, da se bo vedenje dejansko spremenilo. Z očitanjem in vzbujanjem krivde bomo nosečnice pri spremembi problematičnega vedenja zavrla.¹⁶ Najboljši zagovorniki plodu smo, če nam uspe z nosečnico vzpostaviti odnos, ki jo bo vzpodbudil k spremembi vedenja.

Nosečnice, ki uživajo PTS, so veliko bolj stigmatizirane kot druge ženske, zato so nagnjene k temu, da uživanje PTS in negativne učinke na plod zanikajo. Če je le mogoče, naj odnos do PTS preveri izvajalec zdravstvenih storitev, ki bo še dlje časa sodeloval z nosečnico. Presejanje je smiselno nadaljevati vso nosečnost, saj lahko ob naslednjih obiskih in večanju zaupanja nosečnice razkrijejo več podatkov. Količina informacij glede psihotropnih snovi je praviloma povezana s kakovostjo odnosa med zdravnikom in nosečnico.¹⁷ Chasnoff s sodelavci¹⁸ je menil, da lahko z naslednjimi petimi vprašanji dobimo dobro informacijo o rabi PTS v nosečnosti (4Ps Plus: vprašalnik se zanima za 4P – preteklo rabo PTS, rabo med nosečnostjo in rabo pri starših in partnerju, torej Past use, Pregnancy use, Parents and Partner use):

- Ali je kateri od vaših staršev imel težave z alkoholom ali drugimi drogami?
- Ali ima vaš partner težave z alkoholom ali drugimi drogami?
- Ali ste kdaj uživali alkoholne pijače?
- Koliko cigaret ste pokadili v mesecu, preden ste izvedeli, da ste noseči?
- Koliko pijače ste spili v mesecu, preden ste izvedeli, da ste noseči?

V Sloveniji imamo sicer dobre klinične izkušnje z zdravljenjem nosečnic, ki so zasvojene z alkoholom, opioidi in drugimi drogami, če so to pomoč lahko sprejele. Nosečnice spodbujamo k vključenosti v prenatalno oskrbo ne glede na to, ali jim je uspelo prekiniti rabo PTS ali ne.

Nasilju v družini, prepoznavi in obravnavi žrtev se v zadnjem času posveča več pozornosti. S projektom POND (Prepoznavna in obravnava žrtev nasilja v družini v okviru zdravstvene dejavnosti) je bil narejen velik korak. Nasilje v nosečnosti je pomemben javnozdravstveni problem. Incidenca nasilja v nosečnosti je po podatkih okoli 22 odstotkov v ZDA in 33 odstotkov v državah članicah EU.^{19,20} Leta 2014 je bila na KO za perinatologijo Ginekološke klinike v Ljubljani opravljena raziskava NANOS (Nasilje v NOSečnosti) z anonimnim vprašalnikom – prevedeno in prirejeno različico validiranega vprašalnika NorAQ (*The NorVold Abuse Questionnaire*).²¹ Vprašalnik je zasnovan za odkrivanje fizičnega, spolnega in psihičnega nasilja v otroštvu, v odraslem obdobju (po 18. letu starosti) in/ali med nosečnostjo. V raziskavo je bilo vključenih 1012 žensk po porodu – 20,8 odstotka jih je navedlo, da so bile v odrasli dobi in/ali med nosečnostjo žrtve fizičnega, psihičnega ali spolnega nasilja (tabela 1), 4 odstotke jih je doživljalo nasilje med nosečnostjo. Najpogostejša oblika nasilja v odrasli dobi in med nosečnostjo je bila psihološko nasilje (14 odstotkov v odrasli dobi in 3 odstotke med nosečnostjo). Sledilo je fizično nasilje (9 odstotkov v odrasli dobi in 1 odstotek med nosečnostjo) in spolno nasilje (2 odstotka v odrasli dobi, med nosečnostjo spolno nasilje ni bilo zaznano).

Tabela 1: Različne vrste nasilja v življenjskih obdobjih v odstotkih²²

Vrsta nasilja	Časovno obdobje nasilja			
	Otroštvo	Odrasla doba	Nosečnost	Kadarkoli v življenju
Psihološko	14,8	14,1	3,2	26,1
Fizično	22,4	9,5	1,0	22,2
Spolno	6,1	2,0	-	7,6
Nasilje s strani zdravstvenih delavcev	2,7	10,1	5,8	16,1

Kakršnokoli nasilje v preteklosti povečuje tveganje za nasilje v nosečnosti, nasilje v odraslosti celo bolj kot nasilje v otroštvu. Največkrat je izvajalec nasilja nad nosečnico intimni partner.²² Spolno nasilje v anamnezi se je povezovalo s slabšim psihičnim počutjem v nosečnosti (anksioznost, nespečnost) in simptomi posttraumatske stresne motnje (vsiljivke, izogibalno vedenje) ter posledičnim iskanjem psihološke in psihiatrične pomoči.²³

Po raziskavah naj bi bilo nasilje nad nosečnicami povezano z nizkimi prihodki in nižjo izobrazbo pri obeh partnerjih ter nenačrtovano nosečnostjo.²⁴ Številne raziskave so dokazale, da je brezposelnost dejavnik tveganja za pojav nasilja v družini.²⁵ Tudi slovenska raziskava družinskih zdravnikov iz leta 2014²⁶ je pokazala predvsem močno povezavo med brezposelnostjo in psihičnem nasiljem. Nasilje v nosečnosti vpliva na izhod nosečnosti. Ugotovili so povečano tveganje za nižjo porodno težo, prezgodnji porod, zastoj rasti ploda, odstop posteljice in splav ali smrt ploda v maternici,^{27,28} nasilje v nosečnosti pa predstavlja tudi povišano tveganje za poporodno depresijo²⁹ pri ženskah, ki so bile žrtve nasilja.

Prepoznavna nasilja je pomembna pri vodenju nosečnosti in v poporodnem obdobju. Za uspešnejšo prepoznavo nam pomagajo izobraževanja in ozaveščanje o tej problematiki, kajti vse preradi vsi pogledamo stran in si mislimo, da ne moremo pomagati. V sklopu projekta POND so bila izdana priporočila, ki so nam lahko v pomoč pri komunikaciji

z žensko, ki je žrtev nasilja.³⁰ V redno ginekološko prakso bi bilo treba uvesti rutinsko presejanje s preprostimi vprašanji. Po uvodnem stavku (npr. »Varni in zdravi odnosi imajo močen vpliv na vaše zdravje in zdravje vašega otroka, zato se o tem pogovarjamo z vsemi pacientkami.«) vprašamo neposredno.³¹

- Ali ste bili kdaj v odnosu, v katerem so vas topli, brcali ali kako drugače poškodovali?
- Se vas je kdaj kdo neprimerno dotikal ali silil k spolnim odnosom?
- Ali ste se lahko sami odločili, kdaj boste noseči?

Zaključek

V času nosečnosti ženske opravijo več pregledov pri zdravstvenih delavcih v krajšem časovnem obdobju, kar je odlična priložnost za rutinsko pozornost pri morebitnih težavah. Ob prvem stiku v nosečnosti je potrebna dobra družinska in osebna anamneza o duševnem zdravju in zlorabi psihotropnih snovi, ob tem je koristno rutinsko uvesti vprašanja o nasilju ter vprašanja za presejanje na depresijo po porodu.

V Sloveniji bi morali zagotoviti multidisciplinarno sodelovanje med ginekologi porodničarji, babicami, medicinskimi sestrami, kliničnimi psihologi in psihiatri, kar bi zagotavljalo kakovostno obravnavo bolj ogroženih in ranljivejših skupin nosečnic. K širjenju kakovostne obravnave bi pripomogla tudi decentralizacija psihiatrične in psihološke pomoči nosečnicam ter presejalni testi na primarni ravni. Ranljivejše skupine nosečnic in mater bi morale tudi v Sloveniji postati deležne celostne družbene obravnave.

Priloga 1: Vprašalnik EPDS¹²

1. Uspe mi, da se nasmejim in vidim smešno plat stvari: – tako, kot mi je to vedno uspelo; – manj kot prej; – veliko manj kot prej; – sploh ne.	2. Veselim se stvari: – tako, kot sem se vedno; – manj kot prej; – precej manj kot prej; – skoraj ne.
3. Po nepotrebnem se obremenjujem, kadar gredo stvari narobe: * – večino časa, – nekaj časa, – redko, – nikoli.	4. Brez pravega razloga sem tesnobna in zaskrbljena: – sploh ne, – komaj kdaj, – včasih, – zelo pogosto.
5. Brez pravega razloga se počutim prestrašeno ali panično: * – pogosto, – včasih, – redko, – sploh ne.	6. Stvari se mi nakopijo: * – večino časa jih ne zmorem obvladati, – včasih jih ne obvladam tako dobro kot prej, – večino časa jih precej dobro obvladujem, – obvladujem jih tako dobro kot vedno.
7. Bila sem tako nesrečna, da sem slabo spala: * – večino časa, – včasih, – redko, – sploh ne.	8. Počutila sem se žalostno ali nesrečno: * – večino časa, – precej pogosto, – redko, – sploh ne.

<p>9. Bila sem tako nesrečna, da sem jokala:*</p> <ul style="list-style-type: none"> – večino časa, – precej pogosto, – občasno, – nikoli. 	<p>10. Pomislila sem, da bi si kaj naredila</p> <ul style="list-style-type: none"> – precej pogosto, – včasih, – skoraj nikoli, – nikoli.
<p>Navodila za uporabo EPDS in točkovanje: Odgovoriti je potrebno na vseh deset vprašanj. Ženske naj same izpolnjujejo vprašalnik, razen če ne znajo brati ali imajo težave z razumevanjem jezika, v katerem je vprašalnik napisan. Odgovori so točkovani od 0, 1, 2 in 3, v skladu s stopnjo simptomov. Postavke, označene z zvezdico, so točkovane v obratnem vrstnem redu (3, 2, 1 in 0). Skupno vsoto dobimo s seštevanjem posameznih točk. Več kot 10 točk, pomeni pozitiven rezultat.</p>	

Literatura

1. European Board and College of Obstetrics and Gynaecology – EBCOG Standards of Care: Obstetric and Neonatal Services. Dostopno na: https://www.uems.eu/__data/assets/pdf_file/0004/8752/Item-5.3.8-Standards-of-Care-Obstetric-and-Neonatal-Services-Vol-1-FINAL.pdf.
2. The National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE. Dostopno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192/chapter/1-Recommendations>.
3. Gavin NI, Gaynes BN, Lohr KN, et al. Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. *Obstet Gynecol.* 2005;106:1071–83.
4. Podvornik N, Globenik Velikonja V, Praper P. Depression and anxiety in women during pregnancy in Slovenia. *Zdr Varst.* 2015; 54: 45–50.
5. Koprivnik P, Plemenitaš A. Pojavnost depresij v poporodnem obdobju v slovenskem vzorcu. *Med Razgl.* 2005; 44: 139–145.
6. Ulrich F, Petermann F. Consequences and Possible Predictors of Health-damaging Behaviors and Mental Health Problems in Pregnancy – A Review. *Geburtshilfe und Frauenheilkd.* 2016;76:1136–56.
7. Lindahl V, Pearson JL, Colpe L. Prevalence of suicidality during pregnancy and the postpartum. *Arch Womens Ment Health.* 2005; 8: 77–87.
8. Brockington L. Suicide in women. *Int Clin Psychopharmacol.* 2001;16 Suppl 2. 7–19.
9. Globevnik Velikonja V, Jelenko-Roth P, Mihevc Ponikvar B, et al. Importance and method of early detection for perinatal depression. V: 5. kongres ginekologov in porodničarjev Slovenije, Ljubljana, *Med Razgl.* 2013; 52, Suppl. 3. 29–39.
10. Dennis CL. Psychosocial and psychological interventions for prevention of postnatal depression: systematic review. *BMJ.* 2005;331:15.
11. Johanson R, Chapman G, Murray D, et al. The North Staffordshire Maternity Hospital prospective study of pregnancy-associated depression. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2000;21:93–7.
12. Koprivnik P, Plemenitaš A. Zakaj tudi v Sloveniji ne izvajamo presejanja na poporodno depresijo? *Zdrav Vestn.* 2009;78:261–4.
13. Mårdbj AC, Lupattelli A, Hensing G, Nordeng H. Consumption of alcohol during pregnancy – A multinational European study. *Women Birth* 2017.
14. National Institute for Health and Care Excellence. Quitting smoking in pregnancy and following childbirth. NICE Guidelines PH26. June 2010.
15. Wunsch MJ, Weaver MF. Alcohol and other drug use during pregnancy: Management of the Mother and Child. In: Ries et al. *Principles of Addiction medicine* 4th ed. Philadelphia: ASAM, Lippincott Williams & Wilkins 2009: 1111–1124.

16. Karno MP, Longabaugh R. Less directiveness by therapists improves drinking outcomes of reactant clients in alcoholism treatment. *J Consult Clin Psychol* 2005; 73: 262–267.
17. Archie C. Substance abuse in pregnancy. In: Pregler JP, DeCherney AH Women's Health: Principles and Clinical Practice. Hamilton: BC Decker Inc; 2002. 206–217.
18. Chasnoff IJ, Wells AM, McGourty RF, Bailey LK. Validation of the 4P's Plus screen for substance use in pregnancy. *J Perinatol* 2007; 27: 744–748.
19. Breiding MJ, Basile KC, Smith SG, Black MC, Mahendra RR. Intimate Partner Violence Surveillance: Uniform Definitions and Recommended Data Elements, Version 2.0. Atlanta (GA): National Center for Injury Prevention and Control, Centers for Disease Control and Prevention; 2015. Dostopno na <http://www.cdc.gov/violenceprevention/pdf/intimatepartnerviolence.pdf>.
20. European Union Agency for Fundamental Rights (FRA). Violence against women: a EU-wide survey; 2012. Dostopno na http://fra.europa.eu/sites/default/files/fra-2014-vaw-survey-main-results-apr14_en.pdf.
21. Swahnberg IM, Wijma B. The NorVold Abuse Questionnaire (NorAQ): validation of new measures of emotional, physical, and sexual abuse, and abuse in the health care system among women. *Eur J Public Health*. 2003;13:361–6.
22. Globevnik Velikonja V, Lučovnik M, Premru-Sršen T, et al. Violence before pregnancy and the risk of violence during pregnancy. *J Perinat Med*. 2017; 45:1–4.
23. Globevnik Velikonja V, Lučovnik M, Premru-Sršen T, et al. Posledice nasilja nad ženskami in reproduktivno obdobje. V: Zbornik prispevkov z recenzijo, Ljubljana: Zdravstvena fakulteta. 2015:18–26.
24. Nasir K, Hyder AA. Violence against pregnant women in developing countries: review of evidence. *Eur J Public Health*. 2003;13:105–107.
25. Buzava SE, Buzava GC, Stark E. Responding to domestic violence: the integration of criminal justice and human services. California: Sage Publications, 2012.
26. Šelič P, Švab I, Kopčavar Guček N. A cross-sectional study identifying the pattern of factors related to psychological intimate partner violence exposure in Slovenia family practise attendees: what hurt them the most. *BMC Public Health*, 2014; 14: 223–327.
27. Donovan BM, Spracklen CN, Schweizer ML, Ryckman KK, Saftlas AF. Intimate partner violence during pregnancy and the risk for adverse infant outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2016;123:1289–99.
28. El Kady D, Gilbert WM, Xing G, Smith LH. Maternal and neonatal outcomes of assaults during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2005;105:357–63.
29. Ludermir AB, Lewis G, Valongueiro SA, et al. Violence against women by their intimate partner during pregnancy and postnatal depression: a prospective cohort study. *Lancet*. 2010; 11;376: 903–10.
30. Projekt POND. Dostopno na: http://www.prepoznajnasilje.si/izobrazevalno-gradivo-vsebine/uspesno-prepoznavanje-zrtv-nasilja-v-druzini-v-zdravstvu#komunikacijske_vescine.
31. ACOG Committee Opinion No. 518: Intimate partner violence. *Obstet Gynecol*. 2012;119: 412–7.

Irena Štucin Gantar,

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika,
Klinični oddelek za perinatologijo

KO NOVOROJENČEK ZAPUSTI PORODNIŠNICO

**(STANDARDI EBCOG o
NOVOROJENČKU – PREVOD IN
OCENA TRENUTNEGA STANJA)**

KO NOVOROJENČEK ZAPUSTI PORODNIŠNICO

Povzetek

Standardi EBCOG o zdravstveni oskrbi žensk vključujejo tudi standarde obravnave novorojenčka. V Sloveniji trenutno zbiramo 74 odstotkov predpisanih kazalcev kakovosti. V tej skupini je največja težava vestnost izpolnjevanja. Večino manjkajočih podatkov bi bilo mogoče pridobiti z dodanimi spremenljivkami na listu Novorojenček. Največjo težavo predstavlja zajem podatkov po odpustu iz porodnišnice. Za izboljšanje zdravja otrok v državi bi bilo nujno uvesti identifikator za povezovanje podatkovnih baz.

Uvod

Leta 2014 je EBCOG izdal standarde zdravstvene oskrbe in nege žensk v Evropi na področju ginekologije in porodništva z namenom izboljšanja njihovega zdravstvenega stanja.¹ Standardi za porodništvo vključujejo tudi dva standarda, ki pokrivata zdravstveno varstvo novorojenčkov. V prispevku smo pregledali, kaj standardi določajo in kakšno je trenutno stanje v Sloveniji.

Metode

Pregled zajemanja podatkov po predlogi Novorojenček.

Izvelek iz standardov

Obravnavna novorojenčka (standard 15)

Čeprav je večina novorojenčkov ob rojstvu zdravih, pa zgodnje prepoznavanje in pravočasno zdravljenje bolezni v obdobju novorojenčka lahko bistveno spremenita preživetje in kakovost preživetja za posameznika, zato je natančen celostni pregled novorojenčka po rojstvu ključni element nadzora zdravstvenega programa. Ker so nekatere bolezni redke, je za optimalno oskrbo posameznika nujna vzpostavitev mednarodnih podatkovnih baz.

Matere morajo biti seznanjene z vsemi možnimi oblikami prehrane otrok, a s poudarkom, da je dojenje optimalna prehrana za novorojenčka, poleg tega pa ima še številne druge dolgoročne pozitivne učinke tako za otroka kot za mater.

Vsi zdravstveni delavci, ki so udeleženi v zdravstveni oskrbi novorojenčkov, morajo biti seznanjeni z najnovejšimi spoznanji o preprečevanju najpogostejših bolezni novorojenčkove dobe, vključno z metodami preprečevanja smrti v zibki in prepoznavanja

znakov nasilja nad otroki. Osebjem mora biti seznanjeno tudi z načini ukrepanja v primeru ugotovljene fizične zlorabe otrok.

Priporočeni klinični standardi obravnave novorojenčka:

- 1.1 Vse porodniške enote morajo imeti specialista neonatologa ali pediatra s posebnimi znanji s področja neonatologije.
- 1.2 Pregled novorojenčka lahko izvaja zdravstveni delavec z izobrazbo, ki vključuje najnovejša znanja in veščine pregleda novorojenčka.
- 1.3 Vsi novorojenčki morajo biti klinično pregledani v dvainsedemdesetih urah po rojstvu. V primeru odstopanj od normalnega mora biti zagotovljena takojšnja možnost diagnostike in zdravljenja.
- 1.4 Novorojenčki z visokim tveganjem hipoglikemije (majhni za gestacijsko starost, otroci mater s sladkorno boleznijo) morajo biti po rojstvu skrbno nadzorovani. V primeru odstopanj morajo biti pripravljene jasne smernice ukrepanja, ki jim medicinsko osebje sledi.
- 1.5 Porodniške enote morajo imeti smernice za znižanje števila sprejemov novorojenčkov v enoto intenzivne nege.
- 1.6 Presejalni testi iz suhe kaplje krvi za ugotavljanje fenilketonurije, prirojene hipotiroze, cistične fibroze in pomanjkanja srednje verižne acilkoencim A dehidrogenaze (MCADD) pri novorojenčku bi morali biti ponujeni vsem ženskam in njihovim partnerjem.
- 1.7 Vzpostavljene morajo biti klinične poti v primeru potrebe po zdravljenju matere in/ali otroka v sekundarni ali terciarni bolnišnici.
- 1.8 Starši morajo dobiti informacije o zdravstvenem stanju svojih otrok takoj, ko je mogoče. Informacija mora biti posredovana na optimalen način in v ustreznem prostoru.
- 1.9 Vodilna babica/medicinska sestra, odgovorna za zaščito otrok, skrbi, da so podrejeni seznanjeni z najnovejšimi ukrepi za zaščito otrok.

Specializanti, udeleženi pri oskrbi mater in novorojenčkov, morajo poznati:

- 2.1 osnovne principe oživljanja novorojenčka,
- 2.2 pomen ocene po Apgarjevi in kdaj otroka premestiti v enoto intenzivne nege/terapije,
- 2.3 fiziologijo in težave nedonošenčka, stopnjo preživetja in dolgoročnih posledic; sposobni morajo biti opraviti pogovor s starši, ki pričakujejo rojstvo nedonošenčka,
- 2.4 pomen dojenja in imeti ustrezno znanje za pravilno svetovanje materam glede dojenja.

V Sloveniji se klinični standardi iz poglavja 15 v celoti izpolnjujejo, manjkajo pa nacionalna priporočila predvsem za standard 1.4 in 1.5. Izjema je razširjeno presnovno testiranje, za katero je program že v celoti izdelan in njegova izvedba se pričakuje v enem letu.

Racionalizacija obravnave nedonošenčka (standard 16)

Prezgodnje rojstvo je zelo stresen dogodek za družino, ki lahko pusti vseživljenjske posledice. Pravočasen prevoz v center, kjer je na voljo takojšnja oskrba, zelo izboljša preživetje in zmanjša verjetnost za dolgoročne posledice. Standard 16 opozarja na strokovno neupravičenost porodnišnic z manj kot 500 porodi letno tudi s stališča oskrbe nedonošenčka. Zaradi velike variabilnosti v načinu neonatalne oskrbe je nujno združevanje podatkov v mednarodnih podatkovnih bazah.²

Priporočeni klinični standardi racionalizacije obravnave nedonošenčka:

- 1.1 Organizacija lokalne mreže za takojšen prevoz matere/novorojenčka v terciarni center.
- 1.2 Opisana priprava na prezgodnji porod z izdelanim scenarijem, kdo mora biti prisoten v ekipi ob nosečnici v času prezgodnjega poroda.
- 1.3 Vse porodnišnice morajo imeti ustrezen prostor, opremo in medicinsko osebje, da lahko oskrbijo nedonošenčka pred prevozom v terciarni center.
- 1.4 Vse regijske porodnišnice morajo imeti jasna navodila za prevoz in utero v terciarno enoto v primeru grozečega prezgodnjega poroda.
- 1.5 V primeru grozečega prezgodnjega poroda mora biti porodnica takoj napotena k porodničarju, ki se lahko odloči za tokolizo in administracijo kortikosteroidov.
- 1.6 Poznavanje priporočil za oskrbo nedonošenčkov na meji preživetja (nacionalna priporočila).
- 1.7 Načrtovanje bolniških oddelkov mora vključevati možnosti pošiljanja podatkov v nacionalne in mednarodne podatkovne baze.

Diskusija

Pregled priporočenih kazalcev kakovosti, stanje v Sloveniji in predlogi za izvedbo

Tabela 1. Standard 15 – trenutno stanje v Sloveniji ter predlogi za izvedbo (NPIS – Nacionalni perinatalni informacijski sistem, VON – neonatalna podatkovna baza Vermont Oxford)

Kazalec	Izpolnjevanje v Sloveniji	Predlog za izvedbo
Poimenski seznam specialistov za področje neonatologije	Da	
Izdelani lokalni protokoli za oskrbo novorojenčkov z visokim tveganjem hipoglikemije	Da	
Odstotek osebja v posamezni porodnišnici s potrebnim znanjem in večščino pregleda novorojenčka	Da	
Odstotek pregledanih novorojenčkov v prvih 72 urah	Da	
Odstotek novorojenčkov z ugotovljeno prirojeno nepravilnostjo, ki ni bila znana pred rojstvom	Ne	dodati v NPIS
Odstotek odvzetih presejalnih testov	Da	
Odstotek uspešno odvzetih presejalnih testov	Ne	Vsi novorojenčki z neustreznim odvzemom so klicani na ponovni odvzem. Dodatna rubrika ponovni F/TSH.
Število ponovnih sprejemov zaradi dehidracije ali hipoglikemije/1000 rojstev	Ne	Dodati v NPIS, podatke javlja izbrani pediater po enem mesecu (anketni list, neposredno računalniško?, identifikator za vnos v NPIS)
Neonatalna umrljivost na 1000 živorojenih otrok	Da	Neonatalno umrljivost po mednarodnih standardih v SLO beležimo/1000 živorojenih
Umrljivost nedonošenčkov z GS < 34 tednov	Da	

Tabela 2. Standard 16 – trenutno stanje v Sloveniji ter predlogi za izvedbo

Kazalec	Izpolnjevanje v Sloveniji	Predlog za izvedbo
Delež prevoza in utero	Da (slaba kakovost podatka)	
Število prevozov zunaj dogovorjenih okvirov	Ne	
% prezgodnjih porodov, ki so dobili antenatalne steroide	Da (slaba kakovost podatka)	
% nedonošenčkov z GS pod 30 tednov s temperaturo ob sprejemu pod 36 °C	Ne. (Da, samo v EINT novorojenčkov v LJ, kjer podatke zahteva podatkovna baza VON)	Uvedba posebne rubrike v listu Novorojenček
% nedonošenčkov z gestacijsko starostjo pod 30 tednov, ki so umetno ventilirani, a jim ni bilo ponujeno zdravljenje z nadomestnim surfaktantom	Ne (zdravljenje poteka v treh različnih enotah), načeloma naj takih primerov ne bi bilo	
% nedonošenčkov pod 32 tednov, ki so bili rojeni zunaj terciarnega centra	Da	
Maternalna in neonatalna podatkovna baza	Da	
Podatki o premestitvah	Da (premestitveni list)	Slaba kakovost podatka, se slabo izpolnjuje
% novorojenčkov s PT < 1500 g, ki so ob odpustu polno dojeni	Da	
Protokol standardne oskrbe nedonošenčka v porodni sobi	Nimamo izdelanega nacionalnega protokola. Upoštevajo se smernice ERC »Newborn life support«	

Iz preostalih standardov se področja novorojenčka dotikajo še posamezne postavke.

Standard 11

- Odstotek novorojenčkov z oceno po Apgarjevi pod 7 v peti minuti.
- Odstotek novorojenčkov s porodno težo pod 1500 g.
- Odstotek neonatalnih smrti zaradi prirojenih nepravilnosti.

Podatki so dosegljivi iz podatkovne baze NPIS.

Standard 14

- Zbiranje deleža novorojenčkov z obporodnimi poškodbami, neonatalno encefalopatijo in številu premestitev po rojstvu v enote intenzivne terapije. Ta standard je z vpisom v NPIS v celoti izpolnjen.
- Delež novorojenčkov, ki so v celoti dojeni v prvih 48 urah po rojstvu. Ta standard zahteva uvedbo nove spremenljivke v NPIS.
- Delež novorojenčkov, ki so dojeni ob odpustu. Podatki so vpisani v NPIS, vprašljiva kakovost podatka.
- 24-urna služba za pomoč pri dojenju po odpustu. Podatka ne beležimo. Delno standard izpolnjen z obiski patronažne službe.

Standard 17

- Delež staršev, ki privolijo v obdukcijo.
- Delež staršev, ki obdukcijo zavrnejo.
- Delež z obdukcijo pojasnjenih neonatalnih smrti.

Standard 17 presega slovensko zakonodajo, saj v Sloveniji starši lahko le izrazijo željo po zavrnitvi obdukcije, ne morejo pa je zavrniti, lahko pa predstojnik oddelka poda predlog za odstop, kadar je vzrok smrti jasen (npr. ekstremna nezrelost, huda možganska krvavitev ...), kar je v NPIS tudi zapisano. Zadnji standard iz te točke pa iz NPIS ni neposredno razviden, kar bi bilo mogoče rešiti z dodatno spremenljivko.

Zaključek

Od 31 kazalcev kakovosti, ki so povezani z obravnavo novorojenčka, jih trenutno v Sloveniji zbiramo 21 v celoti ter dva delno. Večina manjkajočih podatkov bi bila hitro rešljiva z dodatkom spremenljivke v NPIS. Največjo težavo predstavlja zbiranje podatkov, ki se navezujejo na stanja po odpustu iz porodnišnice (število ponovnih sprejemov zaradi dehidracije ali hipoglikemije), kar pa ni enostavno rešljivo. Posebno pozornost je treba nameniti kakovosti zapisovanja in vnosa že pripravljenih kazalcev.

Mednarodne zahteve po zapisovanju podatkov, obstoj različnih podatkovnih baz v Sloveniji, ki nimajo skupnega identifikatorja, nas opozarjajo na nujnost uvedbe identifikatorja, ki bi omogočil povezovanje podatkovnih baz na zakonsko dovoljen način. V Sloveniji obstaja večje število podatkovnih baz, ki zajemajo celotno populacijo otrok, a med seboj niso povezane. Torej, podatki se zbirajo, njihova uporabnost pa je zaradi nepovezanosti omejena. S povezavo NPIS, preventivnih pregledov, športnega kartona in maturitetnih podatkov bi Slovenija lahko pripomogla k izboljšanju spremljanja zdravstvenega stanja otrok v državi in podala sklepe, ki bi bili pomembni tudi mednarodno.

1. EBCOG. Standards of Care for Women's Health in Europe. Obstetric and Neonatal Service 2014. Brussels: EBCOG; 2014.
2. European Foundation for the care of newborn infants. Too little, too late? Why Europe should do more for preterm infants. EU Benchmarking Report 2009/2010. Karlsfeld: EFCNI we care; 2010.

Matija Kozak¹, Barbara Šajina Stritar²,

¹Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Klinični oddelek za žilne bolezni,

²Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Klinični oddelek za perinatologijo

TROMBOPROFILAKSA V NOSEČNOSTI – IMAMO RAZLOGE ZA RAZLIČNE PRAKSE?

TROMBOPROFILAKSA V NOSEČNOSTI – IMAMO RAZLOGE ZA RAZLIČNE PRAKSE?

Povzetek

V nosečnosti in v okoli 6 tednov trajajočem poporodnem obdobju se poveča tveganje za nastanek venskih tromboembolizmov (VTE), ki jih lahko spremljajo resni zapleti. Ob prisotnosti dodatnih dejavnikov tveganja je možnost za nastanek VTE tolikšna, da je treba razmisliti o preprečevanju VTE. Ogroženih skupin je veliko, saj so dejavniki številni, njihov vpliv pa se sešteva. Ob dovolj povečanem tveganju uvedemo preprečevalno zdravljenje, ki običajno traja celo nosečnost in še 6 tednov po porodu. Pri nekaterih skupinah je smiselno zdravljenje le po porodu. Pri nekaterih porodnicah po porodu s carskim rezom pa je zdravljenje krajše – le 10 dni. Pri zdravljenju uporabljamo nizko-molekularne heparine.

Uvod

Nosečnost in poporodno obdobje pomenita povečano tveganje za nastanek venskih tromboembolizmov, med katere v prvi vrsti štejemo globoko vensko trombozo (GVT) in pljučno embolijo (PE). Pod vplivom spremenjenega delovanja hormonov se poveča aktivnost koagulacijske lestvice (kaskade). Izmerimo višjo koncentracijo faktorjev VII, VIII, X, von Willebrandovega faktorja in fibrinogena. Zmanjša se aktivnost proteina S, ki zavira aktivnost lestvice prek proteina C. Po drugi strani pa se močno poveča aktivnost zaviralca tkivnega aktivatorja plazminogena tipa 2 (PAI-2), ki ga tvori posteljica, kar zmanjša učinkovitost endogenega fibrinolitičnega sistema.¹ Omenjene spremembe nastanejo z zanositvijo in se vrnejo v prvotno stanje več tednov po porodu.² Nagnjenost ravnovesja med koagulacijo in fibrinolizo na stran koagulacije je verjetno posledica evolucije, saj je glavni razlog za zaplete v nosečnosti v prejšnjih obdobjih predstavljala krvavitev. Zaradi omenjenih sprememb je povečano tveganje za nastanek venskih tromboembolizmov (VTE). Poleg fizioloških sprememb v koagulaciji in fibrinolizi, ki predstavljajo en vidik Virchowove triade, pa med nosečnostjo ugotavljajo prisotnost tudi drugih dveh – spremenjeno žilno steno in spremenjen tok krvi. V nosečnosti je spremenjena vloga endotelija.³ Zaradi vpliva hormonov se poveča kapaciteta ven in predvsem, proti koncu nosečnosti, se zaradi pritiskov maternice na velike vene v medicini počasni pretok.⁴ Zato se pri nosečnicah poveča tveganje za nastanek tromboze za od 5- do 10-krat v primerjavi z enako starimi nenosečimi ženskami. Še bolj pa je to izraženo v zgodnjem poporodnem obdobju (okoli 6 tednov), ko tveganje naraste za od 15- do 35-krat.^{5,6,7}

Po tujih podatkih zbolita okoli 2 ženski na 1000 porodov, ena ženska na 100.000 porodov umre zaradi PE, kar v razvitem svetu predstavlja okoli 10 odstotkov vseh smrti žensk v obdobju nosečnosti.¹ Pri nas smo od leta 2002 do 2012 imeli 0,77 bolnic z VTE na 1000 porodov.⁸ Bolnice z VTE so ogrožene zaradi PE, ki je smrtno nevarna, izpostavljene so neprijetnemu zdravljenju v nosečnosti, potrebujejo preprečevalno zdravljenje v naslednjih nosečnostih in stanje se še dodatno zaplete zaradi potrombotičnega sindroma, ki prizadene večino žensk, ki so prebolele VTE v nosečnosti.⁹ VTE

je sicer redka bolezen. Tveganje ni enako za vse ženske v tem obdobju. Zato iščemo dejavnike tveganja, s pomočjo katerih ocenimo, katere so bolj ogrožene. Ker je dejavnikov veliko in ker je vrednotenje njihovega pomena večkrat težavno, tudi v strokovni javnosti ni povsem enotnega pogleda, kateri dejavniki so toliko pomembni, da je treba ukrepati, preprečevati VTE.

Ocena tveganja za nastanek venskih trombembolizmov – dejavniki tveganja

Dejavniki tveganja so številni (tabeli 1 in 2) in ogrožene nosečnice glede na njihov pomen razdelimo v več skupin. Ker pa se učinek več dejavnikov sešteva,¹⁰ je ocena včasih težavna in tudi nezanesljiva ter v različnih smernicah različnih strokovnih združenj večkrat nekoliko drugačna.¹¹ Kako vrednotiti prisotnost različnih dejavnikov tveganja, sloni predvsem na opazovalnih raziskavah in na mnenjih posameznikov. Obstajajo tudi točkovniki za oceno,¹² ki pa se niso uveljavili. Avtorji Cochranove analize so leta 2014 sklenili, da ne obstaja dovolj primernih raziskav, s pomočjo katerih bi lahko priporočili ukrepanje pri preprečevanju VTE v nosečnosti.¹³

Tabela 1. Dejavniki tveganja, ki jih povezujemo s splošnim zdravstvenim stanjem.^{4,10,14,15,16}

Dejavnik tveganja	Relativno tveganje (mnogokratnik)	Pomembnost dejavnika ob carskem rezu
Splošno stanje		
Debelost (ITM > 30)	5,3	M
Ležanje ≥ 1 teden	> 6 (7–62?)	V
Sočasne bolezni	7–10	V
Anemija	2,6	M
Transfuzije	7	V
Predhodna VTE	25	V
Kajenje	2	M
Sladkorna bolezen	2	M?
Uživanje narkotikov	1,1	M
Hipertenzija	1,8	M?
Antifosfolipidna protitelesa	16	V
VTE v družini	2–4	M?
Varikozne spremembe	2,4	M

V – večje tveganje, M – manjše tveganje

Tabela 2. Z nosečnostjo povezani dejavniki tveganja VTE.^{4,10,14,15,16}

Dejavnik tveganja	Relativno tveganje (mnogokratnik)	Pomembnost dejavnika ob carskem rezu
Z nosečnostjo povezana stanja		
Starost nosečnice nad 35 let	2	M
Carski rez - elektivni	2	M
- urgentni	4,6	V
Številne nosečnosti	1,6	M
Okužba - vaginalni porod	20	V
carski rez	6	V
Oploditev z biomedicinsko pomočjo	4,4	M?
Preeklampsija	3,8	M
Eklampsija	4,4	V
<i>Placenta previa</i>	3,6	M

V – večje tveganje, M – manjše tveganje

Posebno skupino dejavnikov tveganja predstavljajo prirojena stanja, ki jih s skupnim imenom imenujemo trombofilija. Genetske spremembe so številne in gotovo vseh niti ne poznamo, saj včasih najdemo pojavljanje VTE v družini, a ob tem ne odkrijemo nobene poznane, na genetski material vezane okvare. Mutacije se lahko pojavijo tudi samo pri eni osebi in jih ne odkrijemo pri sorodnikih. Tveganje VTE je pomembno manjše, če gre za izolirano mutacijo le pri obravnavani nosečnici,¹⁶ kot če se VTE pojavlja v družini. Najpogostejši genetski dejavniki so navedeni v tabeli 3. Glede na nejasnosti je smiselno poudariti, da mutacije v genu za metiltetrahidrofolatreduktazo (MTHFR) ne štejemo med dejavnike tveganja.^{4,5,17}

Tabela 3. Absolutno tveganje za nastanek venskih tromboembolizmov pri prirojenih trombofilijah.^{4,14,15,16}

Trombofilija	Brez pojavljanja v družini	Družinsko pojavljanje
Mutacija	Tveganje VTE (%)	
Pomanjkanje proteina S	0,1–1	2,0–6,6
Pomanjkanje proteina C	0,5–1,8	1,7–5
Pomanjkanje antitrombina	0,3–4	3–18
Faktor V Leiden in protrombin (heterozigotna)	5,2	1,8–5,5
↓ f V Leiden – heterozigotna	0,2–0,5	1,5–3,9
↓ f V Leiden – homozigotna	1,3–2,3	9–17 %
Protrombin – heterozigotna	0,2–0,4	1–2,8
Protrombin – homozigotna	26	

Čeprav prisotnost dejavnikov močno poveča verjetnost za nastanek VTE, je ob tem treba vedeti, da je osnovno tveganje majhno, zato preprečujemo nastanek VTE le pri nekaterih ženskah s pomembnejšimi dejavniki. Preprečevalno zdravljenje ni vedno enako.

Preprečevalno zdravljenje

Ob upoštevanju omenjenih dejavnikov tveganja so v številnih smernicah oblikovali navodila, kako ukrepati. Priporočila, ki jih predlagajo različna strokovna združenja, se med seboj včasih razlikujejo tako glede trajanja profilakse kot tudi glede načina oz. odmerkov preprečevalnih zdravil.

Soglasje obstaja, da se za preprečevalno zdravljenje VTE uporabljajo nizkomolekularni heparini, ker v nasprotju z antagonisti vitamina K in neposrednimi zaviralci koagulacije ne prehajajo skozi posteljico. Možna je tudi uporaba nefrakcioniranega heparina, a je njegov učinek manj predvidljiv, zato se uporablja le redko – takrat, ko bo morda treba hitro nevtralizirati antikoagulacijski učinek zdravila.^{4,15,16,17,18} Tudi uporaba fondaparina, ki sicer v zanemarljivih količinah prehaja skozi posteljico, je omejena – priporočajo ga le v primeru s heparinom povzročene trombotopenije.⁵

Preprečevanje ponovne VTE

Predhodna VTE je verjetno najpomembnejši dejavnik za ponovno VTE. Ocenjena incidenca pri nezdravljenih je okoli 10 odstotkov.⁵ Nekateri menijo, da je tveganje pri tistih, ki so utrpele s kontraceptivi ali z nosečnostjo sproženo VTE, večje kot pri tistih z nesproženo.¹⁹ Za to skupino velja, da je profilaksa potrebna od zanositve do konca 6. tedna po porodu.^{4,16} Najmanjše tveganje (okoli 2 odstotka) spremlja tiste, ki so utrpele predhodno VTE ob prehodnem sprožilnem dejavniku (npr. ob poškodbi).⁴ Pri teh priporočajo le skrben nadzor, ki vključuje podrobno pojasnilo o znakih in simptomih VTE ter profilakso po porodu. Nekateri pa menijo, da bi bilo ob dodatnih dejavnikih smiselno te nosečnice zdraviti že tudi pred porodom.⁵

Preprečevanje VTE pri osebah s trombofilijo, ki niso utrpele VTE

Trombofilijo odkrijemo pri okoli 50 odstotkih bolnic, ki so utrpele VTE, povezano z nosečnostjo ali kontraceptivi. V splošni populaciji je prisotna pri okoli 15 odstotkih oseb.²⁰ To je nekoliko odvisno tudi od geografskega porekla. Kot je tudi iz tabele 3 razvidno, so ocene tveganja postavljene zelo široko in iz tega sledi, da tudi ne povsem zanesljivo. Nekateri menijo, da je tveganje tolikšno, da je treba te osebe zdraviti preprečevalno že pred porodom le, če imajo homozigotno mutacijo za faktor V Leiden ali protrombin G20210A.⁵ Nekateri k temu prištevajo še pomanjkanje antitrombina,¹⁵ nekateri pa tudi druge možne kombinacije.¹⁶ Vse druge mutacije pa ob odsotnosti pojavljanja VTE v družini, ki tveganje pomembno povečajo, potrebujejo profilakso po porodu, če imajo še kakšen dodatni dejavnik.⁵ Nekateri pri tej skupini svetujejo profilakso, ki jo ob upoštevanju vseh dejavnikov včasih omejijo na 10–30 dni,¹⁶ drugi svetujejo le skrben nadzor.⁴ V preglednih člankih poudarjajo, da je ta skupina zelo heterogena, da so študije pomanjkljive in izsledki ne povsem zanesljivi.⁵

Ob upoštevanju mnenj različnih strokovnih združenj, ki se med sabo razlikujejo, predlagamo preprečevalno zdravljenje po porodu pri osebah s trombofilijo ob pozitivni družinski anamnezi VTE, ob pomanjkanju antitrombina, kombinacijah trombofilij in tudi pri manj ogrožajočih trombofilijah ob dodatnem dejavniku tveganja. Menimo, da je večinoma na mestu šesttedensko preprečevalno zdravljenje.

Preprečevanje pri osebah z antifosfolipidnim sindromom, povezanim z nosečnostjo

Antifosfolipidni sindrom, povezan z nosečnostjo, je definiran z laboratorijskimi testi (povečana koncentracija antikardiolipinskih protiteles, protiteles proti proteinu $\beta 2GP1$ ali prisotnost lupusnih antikoagulantov) in s kliničnim dejavnikom – zapletom v nosečnosti. Med te spadajo: ena ali več nepojasnjenih smrti morfološko normalnega zarodka po 10. tednu nosečnosti ali eden ali več prezgodnjih porodov morfološko normalnega novorojenčka pred 34. tednom nosečnosti zaradi eklampsije, preeklampsije ali insuficience posteljice ali 3 ali več spontanih splavov pred 10. tednom. Moramo ga razlikovati od antifosfolipidnega sindroma, ki ima enaka laboratorijska merila, a kot klinično merilo zajema trombotični (arterijski ali venski) dogodek pri prizadeti osebi. Te med nosečnostjo kot tudi prej zdravimo trajno z antikoagulacijskimi zdravili, ki jih med nosečnostjo zamenjamo z nizkomolekularnim heparinom z dodatkom aspirina. Antifosfolipidni sindrom, povezan z nosečnostjo (gre za pridobljeno trombofilijo), nekateri ocenjujejo kot stanje z zmernim tveganjem, ki potrebuje profilaktično zdravljenje po porodu, pred porodom pa samo v primeru, če obstajajo še drugi dejavniki tveganja.¹⁶ Drugi priporočajo preprečevalne odmerke nizkomolekularnega heparina in aspirin celo nosečnost in po porodu.^{14,17,18} Pri nas se držimo slednjega navodila.

Preprečevanje pri osebah z drugimi boleznimi

Druge bolezni ali klinična stanja (tabeli 1 in 2) predstavljajo dejavnike tveganja za nastanek VTE. Med navedenimi je verjetno najpomembnejše ležanje, saj poročajo, da popolno dolgotrajno ležanje poveča tveganje za več desetkrat. Ležanje več kot teden dni pred porodom ali po porodu zahteva presojo o uvedbi profilakse.^{5,16} Profilakso priporočajo tudi v primeru sindroma hiperstimulacije ovarijev, vendar jo omejujejo na do 3 mesece po prenehanju.^{4,16,18} Druge je treba upoštevati le, če je prisotnih več dejavnikov tveganja hkrati ob sočasni trombofiliji ali družinski anamnezi VTE.^{5,16}

Porod s carskim rezom

Porod s carskim rezom večkratno poveča tveganje, vendar je to pri neizbrani populaciji okoli 0,05 odstotka. Profilaksa ni smiselna, dokler tveganje ne preseže 1 odstotka, kar pomeni 20-kratno povečanje običajnega tveganja. Zanesljivo pa jo je treba uvesti, ko je tveganje okoli 3 odstotka, kar pomeni 60-kratno povečanje.²¹ Nedvomno velja, da je po porodu s carskim rezom smiselno nadaljevanje profilakse pri tistih, pri katerih je bila ta uvedena že pred porodom. O drugih pa enotnega mnenja v strokovni javnosti ni. Ameriške smernice priporočajo le pnevmatično kompresijo (škorenj, ki ga črpalka napihuje v intervalih),¹⁷ kanadske predlagajo razmislek pri urgentnem carskem rezu,¹⁸ britanske¹⁶ smernice torakalnih kirurgov⁴ in francoske²² pa predlagajo profilaktično zdravljenje, posebno če je dodatno prisoten še kak dejavnik tveganja (tabele 1, 2, 3). Pri tem ima po grobi oceni večji dejavnik težo dveh manjših (tabela 4). Medtem tudi za to stanje raziskovalci v Cochranovi analizi ugotavljajo, da nimamo zanesljivih podatkov, na podlagi katerih bi se lahko odločali.¹³

V zadnjem preglednem članku s tega področja predlagajo, da se profilaksa uvede, če nosečnica pred porodom vsaj teden dni strogo leži, če pride ob porodu do okužbe, obsežne krvavitve (najmanj 1000 ml) ali ob dodatnem operativnem posegu, preeklampsiji z zastojem rasti, ob pomembnih sočasnih boleznih, številnih zaporednih nosečnostih

in kadilkah.⁵ Pri drugih, ki dejavnikov tveganja nimajo, predlagajo le hitro mobilizacijo^{4,23} ali uporabo kompresijskih nogavic. Večina avtorjev predlaga od 7- do 10-dnevno profilakso, ob številnih dejavnikih pa podaljšanje do 6 tednov po posegu.^{14,16,17,22}

Tabela 4. Dejavniki, pomembni za tveganje za nastanek VTE ob carskem rezu.^{5,11}

Večje tveganje	Manjše tveganje
Urgentni carski rez	Debelost (ITM > 30)
Transfuzija	Starost > 35 let
Ležanje/imobilizacija ≥ 7 dni	Mnogorodnica
Sočasne bolezni (srčne, vezivne...)	Oploditev z biomedicinsko pomočjo
Eklampsija	Kajenje
Okužba	Nekatere trombofilije (FVL - heterozigotna, F II- heterozigotna, P C, P S)
Predhodna VTE	Zloraba narkotikov
Nekatere trombofilije (AT, kombinacije + družina)	Varice
Antifosfolipidna protitelesa	Anemija
Preeklampsija z zastojem rasti ploda	Diabetes
	Hipertenzija
	Preeklampsija

PC – protein C, PS – protein S, AT – antitrombin

Zdravila – odmerki, nadzor

Čeprav je preprečevalno zdravljenje opisano tako s klasičnim heparinom kot z nizkomolekularnim, se pri nas uporablja le zadnji. Aplikacija je enostavnejša in manj je zapletov, učinki so bolj predvidljivi. Nizkomolekularni heparini (NMH) ne prehajajo skozi posteljico, lahko pa jih spremljajo zapleti. Število krvavitve je pri preprečevalnih odmerkih ocenjeno v nosečnosti do največ pri 0,3 odstotka, po porodu pa do največ pri 1 odstotku zdravljenih žensk.⁵ Osteoporoza nastopi v manj kot 0,04 odstotka, zelo redek (pri 0,025 odstotka) zaplet je s heparinom povzročena trombocitopenija – HIT, ki so ga opisali le ob uporabi nefrakcioniranega heparina.²⁴ Pri okoli 1,8 odstotka se zdravljenje lahko zaplete z lokalnimi alergičnimi reakcijami,²⁵ najpogostejše pa so gotovo manjše krvavitve na mestu podkožne aplikacije zdravila.

Preprečevalni odmerki NMH so za različne NMH različni (dalteparin 5000 e/24h s.c., enoxaparin 4000 e/24h s.c., nadroparin 2850 e/24h s.c.). Smernice opisujejo tudi vmesne odmerke (dalteparin 7500 e/24h, enoxaparin 4000 e/12h s.c., nadroparin 3800 e/12h s.c. ali 5700 e/24h s.c.).^{4,15,26} Študij, ki bi primerjale vmesne odmerke s preprečevalnimi, ni. Pri nas uporabljamo samo preprečevalne odmerke, ki pa jih povečamo na vmesni odmerek pri nosečnicah, težjih od 100 kg.¹¹ Podoben nasvet predlaga tudi RCOG (Royal College of Obstetrics and Gynaecology).¹⁵

Nadzor preprečevalnega zdravljenja

Učinkov preprečevalnega zdravljenja ni treba nadzirati ob normalnem poteku nosečnosti. Če pride do zapletov, pa je mogoče oceniti učinkovitost z določanjem aktivnosti faktorja Xa. Kri odvzamemo štiri ure po aplikaciji NMH. Ciljne vrednosti anti-Xa so 0,2–0,4 e/ml,²⁷ vendar pa so te vrednosti ob priporočenih preprečevalnih odmerkih

včasih bistveno večje, a zdravljenja razen ob zelo nizki teži nosečnice ne spreminjamo. Ker gre za diferentno zdravljenje, je po naši presoji smiselni tudi občasen kontrolni pregled, ki ga pri nas izvajamo na približno 3 mesece.

Ukrepanje ob porodu

Ker je tveganje krvavitve pri vaginalnem porodu manjše kot pri carskem rezu, je smiselno, da nosečnice ob antikoagulacijskem zdravljenju rodijo vaginalno.⁴ Zadnji preprečevalni odmerek apliciramo dan pred porodom.⁵ Shem, kdaj odmeriti prvi preprečevalni odmerek po porodu, je več. V različnih smernicah navajajo različne intervale, ki so vsi določeni brez dokazov. Tako omenjajo čas aplikacije po porodu od 2 do 12 ur pri vaginalnem porodu in od 6 do 24 ur po carskem rezu.^{4,15,16,17,26} Pri nas predlagamo, da dobi nosečnica po vaginalnem porodu prvi odmerek po 12 urah, po carskem rezu pa po 8 urah, ker je tveganje VTE po carskem rezu večje. Če pride do večjih krvavitev, po presoji operaterja odmerjanje zadržimo.¹¹ Če bo porod potekal v nevraksialni anesteziji, mora od zadnjega odmerka do vstavitve katetra miniti najmanj 10–12 ur.⁵ Če porodnica rodi ob nevraksialni anesteziji, mora od zadnjega preprečevalnega odmerka NMH poteči najmanj 12, še bolje pa 24 ur. Ta interval je po nekaterih priporočilih vsaj 12–24 ur.¹⁵ Glede na majhno dnevno tveganje za nastanek VTE in hkrati tudi majhno tveganje za zaplet ob preprečevalnih odmerkih je ta interval verjetno lahko tudi večji. Preprečevalni odmerek po nevraksialni anesteziji lahko damo najprej po dveh urah po izvleku katetra.^{4,15} Naslednji odmerki sledijo kot pred porodom – enkrat dnevno.

Zaključek

Nosečnost je stanje z malo povečanim tveganjem za nastanek VTE. Pri izbranih skupinah pa je to povečanje tolikšno, da je smiselno preprečevalno zdravljenje, ki ga prilagodimo tveganju. Tega ocenimo glede na prisotnost pridobljenih in prirojenih dejavnikov. Njihov pomen se razlikuje in je v glavnem ocenjen na podlagi kohortnih raziskav in strokovnih mnenj, zato je njihovo vrednotenje s strani različnih strokovnih združenj lahko različno. Ob uvedbi zdravljenja je zato potrebna presoja, ki upošteva strokovna priporočila in poglede s tveganjem in zdravljenjem seznanjene nosečnice in naj bo v domeni centrov, ki imajo izkušnje. Pri tem je nujno sodelovanje ginekologa in internista angiologa.

PREPREČEVANJE IN ZDRAVLJENJE VENSKIH TROMBEMBOLIZMOV V NOSEČNOSTI IN PO PORODU

(Povzetek navodil, ki vključuje tudi zdravljenje)

Preprečevanje VTE v nosečnosti**Indikacije**

- Predhodna VTE pred nosečnostjo (etiologija ni jasna – nesprožena VTE)
- VTE, povezana s »hormonskim« dejavnikom tveganja (prejšnja nosečnost, OHK, HNT)
- AFS z zapletom v nosečnosti (\geq spontani splavi pred 10. t. n.; ≥ 1 MFIU po 10. t. n.; ≥ 1 PE in/ali E in/ali IUGR pred 34. t. n.)

Odmerek NMH

- dalteparin (Fragmin) 5000 e/24 h
- nadroparin (Fraxiparine) 2850 e/24 h s.c.
- enoxaparin (Clexane) 4000 e/24 h s.c.

(dalteparin 7500 e/24 h, nadroparin 3800 ali 5700 e/24 h in enoxaparin 4000 e/12 h s.c., če je TT nosečnice > 100 kg)

Opomba: Pri AFS svetujemo še 100 mg aspirin/dan od začetka nosečnosti do 37. tedna.

Začetek in trajanje

- Od zanositve do 6 tednov po porodu
- Pri OBMP že ob začetku postopka

Pred porodom

- 24 ur pred predvidenim porodom ukinemo NMH

Preprečevanje VTE po vaginalnem porodu

Indikacije

- Kot v nosečnosti (glej indikacije za preprečevanje VTE v nosečnosti)
- VTE z odstranjenimi dejavniki tveganja
- VTE v družini (prvo koleno)
- Izolirana TF brez VTE (individualna presoja)
- **Preprečevanje VTE po carskem rezu**

Indikacije

- Kot po vaginalnem porodu (glej indikacije za preprečevanje VTE po vaginalnem porodu)
- ≥ 1 dejavnik visokega tveganja VTE (tabela)
- ≥ 2 dejavnika manjšega tveganja VTE (tabela)

Odmerek NMH

- Odmerki kot zgoraj (preprečevanje).

Začetek NMH

- 12 ur po vaginalnem porodu oz. 8 ur po carskem rezu

Trajanje NMH

- Do 6 tednov po vaginalnem porodu ali carskem rezu
- Najmanj 7 dni po carskem rezu, če smo uvedli NMH zaradi dejavnikov tveganja
- Čim hitrejša mobilizacija

Opomba: V primeru večjih krvavitev odmerek prilagodimo. Zdravljenje s heparinom ni zadržek za nevraksialno analgezijo, treba je le prilagoditi čas aplikacije.

Tabela. Glavni dejavniki tveganja VTE po carskem rezu

Večje tveganje	Manjše tveganje
Urgentni carski rez	Debelost (ITM > 30)
Transfuzija	Starost > 35 let
Ležanje/imobilizacija ≥ 7 dni	Mnogorodnica
Sočasne bolezni (srčne, vezivne...)	Oploditev z biomedicinsko pomočjo
Eklampsija	Kajenje
Okužba	Zloraba narkotikov
Preeklampsija z intrauterinim zastojem rasti	Varice
Nekatere trombofilije	Anemija
	Diabetes
	Hipertenzija
	Preeklampsija
	Nekatere trombofilije
	Placenta previa

Zdravljenje z antikoagulacijskimi zdravili v terapevtskem odmerku v nosečnosti in po porodu

Indikacije:

- VTE pred nosečnostjo (nosečnica je že zdravljena z AKZ),
- VTE v sedANJI nosečnosti,
- VTE, ki se ponavlja,
- VTE v sklopu AFS.

Uporabljamo nizkomolekularne heparine.

Opomba: NMH odmerjamo po navodilu proizvajalca (npr. Fragmin 200 e/kg/24 h). Učinek lahko nadzorujemo z določanjem aktivnosti antiXa. V zadnjem mesecu nosečnosti odmerek razdelimo v dva.

Začetek in trajanje:

- celo nosečnost oz. z nastankom VTE in vsaj 6 tednov po porodu,
- dosmrtno pri zadnjih dveh točkah.

Pred in med porodom je režim odvisen od indikacije za zdravljenje. **Odmerek NMH** prilagajamo individualno.

Po porodu (večinoma):

- 12 ur po vaginalnem porodu oz. 8 ur po carskem rezu ponovno uvedemo NMH (preprečevalni odmerek, npr. Fragmin 5000 e s.c.); po 12 urah (24 ur po porodu) uvedemo deljene terapevtske odmerke, ki jih nekaj dni po porodu (če ni zadržkov) združimo v en odmerek.

Opomba: Porodnice na trajnem zdravljenju po porodu lahko prevedemo na oralna antikoagulacijska zdravila. Ob dojenju pride v poštev le varfarin (Marevan), ki se uvaja v bolnišnici ali ambulantno. Porodnica lahko doji ob zdravljenju z NMH.

Legenda: **VTE** – venski tromboembolizmi, **AKZ** – antikoagulacijska zdravila, **AFS** – antifosfolipidni sindrom, **NMH** – nizkomolekularni heparin, **OHK** – oralna hormonska kontracepcija, **HNT** – hormonska nadomestna terapija, **t. n.** – tedni nosečnosti, **MFIU** – intrauterina smrt ploda, **PE** – preeklampsija, **E** – eklampsija, **IUGR** – intrauterini zastoj rasti, **TT** – telesna teža, **OBMP** – oploditev z biomedicinsko pomočjo, **TF** – trombofilija.

Literatura

1. James AH. Prevention and management of venous thromboembolism in pregnancy. Am J Med. 2007;120 (10 Suppl 2):S26–34.
2. Kamel H, Navi BB, Sriram N, et al. Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. N Engl J Med. 2014;370:1307–5.
3. Whitty J, Dombrowski M. Respiratory diseases in pregnancy. In: Gabbe S, Niebyl J, Simpson J, eds. Normal and Problem Pregnancies. IV ed. NYC: Churchill Livingstone; 2002:1033–64.
4. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141 (2 Suppl): e691S–736S.

5. Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, James AH, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J ThrombThrombolysis*. 2016 Jan;41(1):92–128.
6. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, et al. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J ThrombHaemost*. 2008 Apr;6(4):632–7.
7. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med*. 2005 Nov 15;143(10):697–706.
8. Perinatalni informacijski sistem. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje 2002–2012. Dosegljivo na <http://www.nijz.si/podatki/perinatalni-informacijski-sistem>
9. Wik HS, Jacobsen AF, Sandvik L, et al. Prevalence and predictors for post-thrombotic syndrome 3 to 16 years after pregnancy-related venous thrombosis: a population-based, cross-sectional, case-control study. *J ThrombHaemost*. 2012; 10 (5): 840–7.
10. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium – a register-based case-control study. *AJOG*. 2008; 198 (2): 233.e1–7.
11. Kozak M, Trošt D. Preprečevanje venske tromboembolične bolezni pri nosečnicah in porodnicah. V: Blejec T, Lučovnik M (ur.). [Zbornik predavanj], Medicinski razgledi, 2014; 53, supl. 3, str. 19–26.
12. Schoenbeck D, Nicolle A, Newbegin K, et al. The use of a scoring system to guide thromboprophylaxis in a high-risk pregnant population. *Thrombosis*. 2011;2011:652–796.
13. Bain E, Wilson A, Tooher R, et al. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *CochraneDatabaseSyst Rev*. 2014 Feb 11; (2): CD001689. doi: 10. 1002/14651858. CD001689. pub3.
14. Nicolaides A, Hull RD, Fareed J; European Venous Forum; North American Thrombosis Forum; *Clin Appl Thromb Hemost*. 2013; 19: 135–41.
15. McLintock C, Brighton T, Chunilal S, et al. Recommendations for the prevention of pregnancy-associated venous thromboembolism. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2012; 52 (1): 3–13.
16. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium, Reducing the Risk (Green-top 37a) Dosegljivo: <http://www.rcog.org.uk>.
17. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 132: Antiphospholipid syndrome. *ObstetGynecol*. 2012; 120 (6): 1514–21.
18. Chan WS, Kent NE, Rey E, et al. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. *J ObstetGynaecolCan*. 2014;36:527–53.
19. De Stefano V, Martinelli I, Rossi E, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis. *Br J Haematol*. 2006;135:386–391.
20. Middeldorp S, van Hylckama Vlieg A. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *Br J Haematol*. 2008;143:321–335.
21. Rodger M. Pregnancy and venous thromboembolism: ‚TIPPS‘ for risk stratification. *Hematology Am Soc HematolEduc Program*. 2014;2014:387–92.
22. Sénat MV, Sentilhes L, Battut A, et al. Postpartum practice: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J ObstetGynecolReprod Biol*. 2016;202:1–8.
23. Cavazza S, Rainaldi MP, Adduci A, et al. Thromboprophylaxis following cesarean delivery: one site prospective pilot study to evaluate the application of a risk score model. *Thromb Res*. 2012; 129: 28–31.
24. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: updates in diagnosis and management. *Hematology Am Soc HematolEduc Program*. 2012;2012:203–7.

25. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (9th Edition). *Chest* 2012; 141: e419S–e94S.
26. Lussana F, Dentali F, Abbate R, et al. Screening for thrombophilia and antithrombotic prophylaxis in pregnancy: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). *Thromb Res.* 2009; 124: e19–25.
27. Duhl AJ, Paidas MJ, Ural SH, et al. Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 457.e1–457.e21.

Darija Ščepanovič¹, Lidija Žgur¹, Mateja Videmšek²,
Vedran Hadžić², Eda Bokal Vrtačnik³, Naja Videmšek⁴,
Maja Meško⁴, Damir Karpljuk¹, Jože Štihec¹

¹ Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika,

² Katedra za medicino športa, Fakulteta za šport, Univerza v Ljubljani,

³ Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani,

⁴ Fakulteta za management, Univerza na Primorskem

TELESNA DEJAVNOST V NOSEČNOSTI – PRIPOROČILA

TELESNA DEJAVNOST V NOSEČNOSTI – PRIPOROČILA

Povzetek

V prispevku predstavljamo priporočila za telesno dejavnost nosečnic, ki so bila leta 2014 sprejeta na Razširjenem strokovnem kolegiju za ginekologijo in porodništvo pri Ministrstvu za zdravje in Razširjenem strokovnem kolegiju za fizioterapijo pri Ministrstvu za zdravje ter leta 2016 objavljena v Zdravniškem vestniku in reviji Šport.

Ustrezna telesna dejavnost v nosečnosti ugodno vpliva na zdravje nosečnice in ploda in je odlična priprava na porod. Priporočamo, naj bodo nosečnice zmerno telesno dejavne vsak dan v tednu vsaj 30 minut. Program vadbe mora slediti splošnim načelom telesne dejavnosti ob upoštevanju fizioloških in anatomskih sprememb v nosečnosti ter individualnih posebnosti posameznih nosečnic.

Primerne oblike telesne dejavnosti za nosečnice so hoja in tek, plavanje in vadba v vodi, kolesarjenje, pilates in joga, aerobika, fitness in tek na smučeh, pri določenih oblikah telesne dejavnosti pa so potrebne posebne prilagoditve (alpsko smučanje, drsanje in rolanje, športi z loparji, moštvene igre z žogo, jahanje in potapljanje).

Vsi, ki vodijo telesno vadbo za ženske v nosečnosti, ter tudi telesno dejavne nosečnice same morajo poznati absolutne in relativne kontraindikacije za vadbo v nosečnosti in znake, pri katerih je treba takoj prekiniti vadbo.

Uvod

Zmerna telesna dejavnost naj bi bila tudi v nosečnosti običajen del vsakdana, če seveda ženska nima zdravstvenih težav oziroma zapletov, povezanih z nosečnostjo. Ugodno vpliva na zdravje nosečnice in razvijajoč se plod, hkrati je tudi priprava na porod.¹⁻⁴

Mnogo raziskav potrjuje pomen telesne dejavnosti v nosečnosti. Nosečnice, ki so telesno dejavne, imajo boljšo telesno pripravljenost, manj nosečniških težav (bolečine v medeničnem obroču, urinska inkontinenca),^{5,6} v nosečnosti pridobijo manj telesne teže imajo manj težav med porodom (krajši čas poroda, manjkrat potreben carski rez)⁷ in se po porodu hitreje vrnejo v prvotno formo.⁷⁻¹¹ Telesna dejavnost dokazano zmanjša tveganje za nastanek obolenj, povezanih z nosečnostjo (gestacijska hipertenzija in nosečnostna sladkorna bolezen).^{12,13} Telesna dejavnost sprošča in ugodno vpliva na psihično počutje nosečnice.^{2, 14-17} Izboljša celotno telesno in psihično zmogljivost, s tem nosečnica ohranja delovno sposobnost do visoke nosečnosti.^{7, 15, 18} Prav tako je tudi dokazan pozitiven vpliv zmerne telesne dejavnosti na rast ploda.¹⁹ Izsledki raziskav kažejo, da nosečnice, ki so telesno dejavne, manjkrat rodijo prezgodaj, bistveno manj kadijo in manj posegajo po alkoholu.¹⁵

Čeprav so dokazani pozitivni vplivi ustrezne telesne dejavnosti na zdravo nosečnico in plod,²⁰⁻²³ so nosečnice na splošno še vedno premalo telesno dejavne.²⁴⁻²⁵

Ob upoštevanju zgoraj navedenih učinkov redne telesne dejavnosti za nosečnice se je pojavila potreba po oblikovanju priporočil za telesno dejavnost nosečnic, saj poleg nosečih žensk tudi nekateri zdravniki, fizioterapevti, športni pedagogi niso povsem prepričani o tem, s kakšno obliko, kako pogosto in s kakšno intenzivnostjo naj bi nosečnica izvajala telesne dejavnosti, ne da bi bilo ogroženo njeno in plodovo zdravje.

V nadaljevanju so predstavljena priporočila za telesno dejavnost nosečnic, ki so nastala na podlagi pregleda tujih priporočil, smernic in izsledkov raziskav s področja telesne dejavnosti v nosečnosti. Predstavljena je skrajšana oblika priporočil. Celotno besedilo je na voljo na spletni strani: <http://vestnik.szd.si/index.php/ZdravVest/article/view/1220>.

Značilnosti telesne dejavnosti nosečnic glede na telesno dejavnost pred nosečnostjo

Ženske se pred nosečnostjo ukvarjajo z različnimi oblikami telesne dejavnosti in imajo različno stopnjo telesne pripravljenosti, kar seveda vpliva tudi na vrsto in intenzivnost telesne dejavnosti v obdobju nosečnosti. V obstoječih tujih priporočilih za telesno dejavnost v nosečnosti je najpogosteje zaslediti dve skupini priporočil, in sicer priporočila za telesno dejavnost za nosečnice, ki so bile pred nosečnostjo telesno dejavne, in za tiste, ki so bile telesno nedejavne. Nekatera priporočila pa vsebujejo več skupin: popolnoma telesno nedejavna pred nosečnostjo, občasno telesno nedejavna pred nosečnostjo, redno telesno dejavna pred nosečnostjo in vrhunska športnica pred nosečnostjo.²⁶ Za vsako posamezno skupino nosečnic je natančno opredeljeno, kaj je za posamezno skupino primerno in kaj ne.

Absolutne in relativne kontraindikacije za vadbo

V tabeli 1 so opredeljene absolutne in relativne kontraindikacije za vadbo nosečnic.^{4,18} Neko stanje je absolutna kontraindikacija ali pa morda pod nadzorom zdravnika lahko relativna, če se nosečnica prej posvetuje z zdravnikom.

Tabela 1. Absolutne in relativne kontraindikacije za vadbo nosečnic

Absolutne kontraindikacije	Relativne kontraindikacije
Resne srčne in pljučne bolezni,	Kronični bronhitis,
grozeč prezgodnji porod,	neocenjena motnja ritma srca pri materi,
večplodna nosečnost z grozečim prezgodnjim porodom,	slabo urejena sladkorna bolezen tipa 1,
predležeča posteljica,	spontani splav v drugem trimesečju v
kraješanje materničnega vratu,	prejšnjih nosečnostih,
krvavitev iz nožnice v drugem in tretjem trimesečju,	izjemno nedejaven življenjski slog pred nosečnostjo,
gestacijska hipertenzija,	nenadzorovan visok krvni tlak,
predčasen razpok mehurja,	zastoj plodove rasti,
preeklampsija – pojav hipertenzije.	huda slabokrvnost,
	nenadzorovana epilepsija in obolenja ščitnice,
	ortopedske omejitve,
	huda debelost ali nizka telesna teža (indeks telesne mase > 40 ali < 12),
	hudo kajenje (več kot 20 cigaret na dan).

Takojšnja prekinitev vadbe za nosečnice

Nosečnice morajo takoj prekiniti vadbo v naslednjih primerih:^{4,26}

- močne bolečine v trebuhu, mečih;
- bolečine v hrbtenici ali medeničnih sklepih, ki imajo za posledico težave pri hoji;
- krvavitev iz nožnice;
- oteženo dihanje, omotičnost, vrtoglavice, slabosti ali razbijanje srca;
- trdovraten, močen glavobol,
- bolečine v prsih,
- nenadno otekanje gležnjev, zmanjšana dejavnost ploda, odtekanje plodovnice.

Pogostost, oblike in intenzivnost telesne dejavnosti

Program vadbe za nosečnice mora slediti splošnim načelom telesne vadbe ob upoštevanju fizioloških in anatomskih sprememb v nosečnosti ter ob zavedanju, da je namen vadbe v nosečnosti izboljšanje zdravja nosečnice in ploda in ne doseganje vrhunskih tekmovalnih rezultatov. Vadba naj se začne z ustreznim ogrevanjem, ki naj mu sledi osrednji del vadbe, osredotočen na aerobno (vzdržljivostno) vadbo ali pa na vadbo za moč, koordinacijo in ravnotežje, vadbo za medsegmentalni nadzor hrbtenice in medenice ter vadbo mišic medeničnega dna. Vadbeni program naj se konča z ustreznim ohlajanjem po vadbi, katerega namen je psihofizična umiritev po vadbeni enoti s podarkom na vajah za gibljivost. Vse pregledane smernice in priporočila priporočajo, naj bo nosečnica, ki nima zdravstvenih težav, zmerno telesno dejavna vsaj 30 minut na dan večino dni v tednu, še bolje pa vsak dan.^{4,18,21,27} Association of Chartered Physiotherapy in Women's Health (ACPWH)²⁶ priporoča od 20 do 30 minut zmerne aerobne vadbe vsaj trikrat na teden. Zmerna intenzivnost je opredeljena kot vadba na stopnji od 12 do 16 na Borgovi lestvici občutenja napora (6 – zelo lahka aktivnost; 20 – aktivnost z maksimalnim naporom).²⁸ Ženska naj izvaja dejavnost s takšno intenzivnostjo, da diha skozi usta in ne skozi nos, a se kljub temu lahko pogovarja (*talk test* – pogovorni test). Če je vadba bolj intenzivna oziroma naporna, je lahko ogroženo zdravje nosečnice in ploda.

Vrste telesnih dejavnosti, primernih za nosečnice

Če so bile ženske telesno dejavne že pred zanositvijo in obvladajo vrst vadbe, je varno, če nadaljujejo dejavnosti, kot so hitra hoja, tek, aerobika (nizko intenzivna), daljši sprehodi, veslanje, plavanje (vključno z organizirano vadbo v vodi za nosečnice), kolesarjenje, ples, drsanje, tek na smučeh in tenis.²⁶ Davies in sodelavci²⁴ priporočajo predvsem hojo, tek, aerobiko, kolesarjenje na sobnem kolesu, pohodništvo in plavanje. Mlakarjeva in sodelavci²⁹ pa za zdrave nosečnice predlagajo hojo, tek, plavanje, pilates, jogo, ples, kolesarjenje na sobnem kolesu, aerobiko, fitnes, tek na smučeh.

Druge oblike telesne dejavnosti

Zaradi varnosti (nosečnice in ploda) naj se nosečnice izogibajo kontaktnim športom (košarka, nogomet, rokomet, borilni športi). Prenehajo oz. omejijo naj športne

dejavnosti, pri katerih je velika nevarnost padcev (jahanje, smučanje, squash). Prav tako so nevarni potapljanje in napor nad 2500 metrov nadmorske višine.²⁶ Tudi odbojko, ki je sicer zelo priljubljena med ženskami, med nosečnostjo odsvetujemo zaradi pogostih padcev po skoku oziroma nerodnem doskoku. Nosečnice naj se izogibajo vadbi s poskoki in pretiranemu obremenjevanju trebušnih mišic.

Zaključek

Cilj vadbe v nosečnosti je vplivati na boljši potek nosečnosti in poroda ter posredno prek matere na zdravje ploda. Velik premik od konservativnega pristopa v preteklosti, ki je bil zadržan glede primernosti telesne dejavnosti v nosečnosti, do sodobnih smernic, ki spodbujajo telesno dejavnost tudi v nosečnosti, je posledica številnih raziskav, ki so pokazale, da zmerna telesna dejavnost ugodno vpliva na nosečnico, brez tveganja za zdravje otroka.

Literatura

1. Sports Medicine Australia (SMA). Exercise in Pregnancy (Internet). 2014 (Citirano 17.2. 2014. str. 4. Dosegljivo na : <http://sma.org.au/wp-content/uploads/2009/10/WIS-ExPreg.pdf>)
2. Brown W. The benefits of physical activity during pregnancy. *J Sci Med Sport*. 2002; 5: 37–45.
3. Nascimento SL, Surita FG, Cecatti JG. Physical exercise during pregnancy: a systematic review. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2012; 24: 387–94.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Exercise during pregnancy and the postpartum period: ACOG Committee Opinion No. 267 (reaffirmed 2009). *Obstet Gynecol*. 2002; 99: 171–3.
5. Mihevc P, Ščepanović D. Telesna dejavnost in njen vpliv na zmanjšanje pojavnosti nevroloških težav v nosečnosti: pregled literature. Univerza v Ljubljani, Zdravstvena fakulteta; 2011. str. 52.
6. Mørkved S, Bø K. Effect of pelvic floor muscle training during pregnancy and after childbirth on prevention and treatment of urinary incontinence: a systematic review. *Br J Sports Med*. 2013; 48: 1–13.
7. Podlesnik Fetih A, Videmšek M, Vrtačnik Bokal E, Globovnik Velikonja V, Karpljuk D, Pajntar M, et al. Športna dejavnost, prehrana, razvade in psihično počutje nosečnice. Ljubljana: Fakulteta za šport, Institut za kineziologijo; 2010.
8. Hegaard HK, Damm P, Hedegaard M, Henriksen TB, Ottesen B, Dykes A-K, et al. Sports and leisure time physical activity during pregnancy in nulliparous women. *Matern Child Health J*. 2011; 15: 806–13.
9. Stafne SN, Salvesen KÅ, Romundstad PR, Stuge B, Mørkved S. Does regular exercise during pregnancy influence lumbopelvic pain? A randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012; 91: 552–9.
10. Pennick V, Liddle SD. Interventions for preventing and treating pelvic and back pain in pregnancy. *Cochrane database Syst Rev*. 2013;8.
11. Boissonnault JS, Percy K, Klestinski JU. The role of exercise in the management of pelvic girdle and low back pain in pregnancy: A systematic review of the literature. *J Women's Heal Phys Ther J Women's Health Phys Ther*. 2012; 36(2): 69–77.
12. Dempsey JC, Butler CL, Williams MA. No need for a pregnant pause: physical activity may reduce the occurrence of gestational diabetes mellitus and preeclampsia. *Exerc Sport Sci Rev*. 2005; 33: 141–9.
13. Pivarnik, JM, Chambliss, HO, Clapp, JF. Impact of physical activity during pregnancy and postpartum on chronic disease risk. *Med Sci Sports Exerc*. 2006; 38: 989–1006.
14. Bung P. Schwangerschaft und Sport. *Gynakologe*. 1999. str. 386.

15. Podlesnik Fetih A, Videmsek M, Globevnik Velikonja V, Vrtačnik Bokal E, Karpljuk D. The state of mind of less physical active and regularly physically active women in the second trimester of their pregnancies. *Acta Univ Palacki Olomuc Gymnica*. 2008; 38(3): 37–44.
16. Gaston A, Cramp A. Exercise during pregnancy: a review of patterns and determinants. *J Sci Med Sport*. 2011; 14: 299–305.
17. Wojtyła A. Application of the hypothesis of Developmental Origin of Health and Diseases (DOHaD) in epidemiological studies of women at reproductive age and pregnant women in Poland. *Ann Agric Environ Med*. 2011; 18: 355–64.
18. American college of sports medicine (ACSM). ACSM's guidelines for exercise testing and prescription/American College of Sports Medicine; senior editor; associate editors - Version details - Trove. 8th ed. Thompson WR, Gordon NF, Pescatello LS, editors. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams&Wilkins; 2010. str. 380.
19. Campbell MK, Mottola MF. Recreational exercise and occupational activity during pregnancy and birth weight: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol*. 2001; 184: 403–8.
20. Borodulin KM, Evenson KR, Wen F, Herring AH, Benson AM. Physical activity patterns during pregnancy. *Med Sci Sports Exerc*. 2008; 40: 1901–8.
21. Smith KM, Foster RC, Campbell CG. Accuracy of physical activity assessment during pregnancy: an observational study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2011; 11: 86.
22. Haakstad LAH, Bø K. Effect of regular exercise on prevention of excessive weight gain in pregnancy: a randomised controlled trial. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2011; 16: 116–25.
23. Ferraro ZM, Gaudet L, Adamo KB. The potential impact of physical activity during pregnancy on maternal and neonatal outcomes. *Obstet Gynecol Surv*. 2012; 67(2): 99–110.
24. Clapp JF. The effects of maternal exercise on fetal oxygenation and feto-placental growth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003; 110: S80–S85.
25. Leiferman JA, Evenson KR. The effect of regular leisure physical activity on birth outcomes. *Matern Child Health J*. 2003; 7: 59–64.
26. Association of Chartered Physiotherapists in Women's Health (ACPWH). Fit and safe to exercise in the childbearing year. ACPWH, editor. London; 2013. str. 24.
27. Royal College of Obstetrics and Gynaecology. Statement No. 4. Exercise in Pregnancy. London: RCOG; 2006. str. 7.
28. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982; 14: 377–81.
29. Mlakar KK, Videmšek M, Vrtačnik Bokal E, Žgur L, Ščepanović D, Martinčič B, et al. Z gibanjem v zdravo nosečnost. Ljubljana: Fakulteta za šport; 2011. str. 58.

Tadeja Štrumbelj,
Zdravstveni zavod Štrumbelj, BGP Kranj

STANDARDNI POPORODNI PREGLED

Povzetek

V Ur. l. RS, št. 33/2002, sta natančno opredeljena število in vsebina preventivnih pregledov v nosečnosti in po porodu, prav tako so natančno opredeljeni strokovni delavci, ki naj bi preglede opravljali, a oskrba žensk kljub vsemu ni enaka v vseh ambulantah zdravstvenega varstva žensk. Podobno za države Evropske unije ugotavlja tudi European board and college of obstetrics and gynaecology (EBCOG).

Delovna skupina, ki jo je leta 2011 imenoval Razširjeni strokovni kolegij (RSK) za ginekologijo in porodništvo, je na podlagi zakonskih osnov pripravila klinično pot *Standardna obravnava nosečnice v perinatalnem varstvu*, ki vsebuje tudi poporodni pregled in v Ur. l. RS še neopredeljeno predkonceptijsko svetovanje. Namen priprave klinične poti je bil standardizirati in poenotiti slovensko predporodno varstvo, opredeliti naloge in pristojnosti diplomirane babice oz. diplomirane medicinske sestre v predporodnem varstvu, ločiti nizkorizične nosečnice od visokorizičnih ter zmanjšati možnost napak. Dobro zastavljena klinična pot je osnova za spremljanje našega dela in postavljanje kazalnikov kakovosti.

Uvod

Slovenski zdravstveni sistem je usmerjen v preventivo. S preventivnimi pregledi v nosečnosti in po porodu, ki so natančno opredeljeni v Ur. l. RS, št. 33/2002, želimo preprečiti ali vsaj dovolj zgodaj ugotoviti morebitne zaplete.¹ Čeprav bi morala biti glede na zakonske določbe oskrba žensk v vseh ambulantah primarnega zdravstvenega varstva žensk enaka, se v praksi kažejo precejšnje razlike. Stanje neenake obravnave na ravni Evropske unije opaža tudi EBCOG, ki je v sklopu *Standards of Care for Women's Health in Europe* izdal *Obstetric and Neonatal Services 2014*, ki poskuša obravnavo standardizirati in postaviti parametre za spremljanje kakovosti.²

V Sloveniji je RSK za ginekologijo in porodništvo že 26. 10. 2011 neodvisno od EBCOG imenoval delovno skupino za pripravo klinične poti *Standardna obravnava nosečnice v perinatalnem varstvu*, v katerem naj bi bilo zajeto tudi poporodno varstvo,^{3,4} ki se ga EBCOG s *Standardom 14*, ki obravnava dojenje in v obrisih kontracepcijo, le dotakne.² Delovna skupina je z izdelavo klinične poti, skladne s slovensko zakonodajo, želela doseči dva osnovna cilja:

- standardizirati in poenotiti slovensko perinatalno varstvo,
- opredeliti naloge in pristojnosti diplomirane babice v perinatalnem varstvu.

Prvi cilj – standardizirati in poenotiti slovensko perinatalno varstvo

- Klinična pot vključuje predzanositveno svetovanje, ki dokazano vpliva na izide nosečnosti in do sedaj ni bilo formalno vključeno v slovensko predporodno varstvo, 10 preventivnih pregledov v nosečnosti, ultrazvočno preiskavo okoli 20. tedna nosečnosti in poporodni pregled.

- Vsi dokumenti so sestavljeni tako, da je jasno opredeljeno, katere anamnestične podatke je ob posameznem obisku treba pridobiti ter katere preiskave oz. druge postopke je treba opraviti. Podana so tudi osnovna navodila za ukrepanje ob posameznih rezultatih oz. ugotovitvah, ki naj bi prispevala k poenotenju obravnave žensk pred zanositvijo, med nosečnostjo in po porodu v Sloveniji.
- Posamezne postavke (anamnestični podatki, rezultati preiskav itd.) so oblikovane v obliki »list preverjanja«. Večinoma gre za obliko DA/NE, s katero smo želeli jasno ločiti ženske z nizkim tveganjem od visokorizične skupine. To ločitev smo dodatno poudarili s tem, da nizkorizične nosečnice skozi porodno pot »spremlja« zelena barva.
- Namen klinične poti je tudi zmanjšati možnost napak pri rutinskih postopkih v perinatalnem varstvu. Tudi zato je klinična pot pripravljena v obliki številnih »list preverjanja«. ^{3,4}

Drugi cilj – opredeliti naloge in pristojnosti diplomirane babice v perinatalnem varstvu

- V obliki klinične poti je opredeljeno, kateri del pregleda opravi in katere podatke pridobi diplomirana babica pred možnim zdravniškim pregledom (navadno na levi strani lista) in katere podatke dopolni zdravnik. ^{3,4}

RSK za ginekologijo in porodništvo je 23. 11. 2012 na 32. seji obravnaval in potrdil *Smernice za standardno obravnavo nosečnice v perinatalnem varstvu*, 24. 5. 2013 pa je na 34. seji obravnaval in podprl klinično pot *Standardna obravnavo nosečnice v perinatalnem varstvu*.

Vsebina pregleda

Poporodni pregled je pregled, ki ga ženska opravi šest tednov po porodu v zdravstvenem varstvu žensk na primarni ravni. Namen pregleda je aktivno varovanje reproduktivnega zdravja in obsega: ¹

- natančno anamnezo o nosečnosti, porodu in poporodnem obdobju ter pregled dokumentacije, ki jo nosečnica prejme ob odpustu iz porodnišnice; skrben in natančen povzetek dogajanja v porodnišnici je izjemno pomembna informacija za izbranega osebnega ginekologa in njegovo nadaljnje ukrepanje,
- splošni somatski status,
- ginekološki pregled,
- zdravstvenovzgojno svetovanje.

Nujna je skrbna **anamneza posebnosti v nosečnosti in ob porodu**, ki bi utegnile vplivati na potek in izid morebitnih prihodnjih nosečnosti in poznejšo obolevnost pacientke. Klinična pot predvideva tudi potrebno ukrepanje: ^{3,4}

- **preeklampsija, eklampsija, sindrom HELLP ali abrupcija** posteljice – izključitev kronične hipertenzije, kronične ledvične bolezni in antifosfolipidnega sindroma,
- **teža novorojenčka < 5. centilo za gestacijsko starost (IUGR/SGA), intrauterina smrt ploda, neonatalna smrt** – natančen pregled dokumentacije in usmerjena diagnostika: izključitev antifosfolipidnega sindroma, UZ rodil (razvojne anomalije, miomi), genetski posvet, druge usmerjene preiskave,

- **nosečnostna sladkorna bolezen** – napotitev k osebному zdravniku,
- **spontan prezgodnji porod (< 37. tednom nosečnosti)** – UZ rodil (razvojne nepravilnosti, miomi), bris nožnice na patogene bakterije in zdravljenje morebitne okužbe,
- **porod s carskim rezom** – razmik med porodi vsaj 18 mesecev in vsaj 24 mesecev za poskus vaginalnega poroda po predhodnem carskem rezu,⁵
- **travmatska izkušnja med porodom** – pregled dokumentacije, po presoji napotitev h kliničnemu psihologu ali psihiatru.

Kazalci našega dobrega dela se ponujajo iz klinične poti in so zagotovo dobri izidi prihodnjih nosečnosti, število ustreznih razmikov med nosečnostmi in pripravljenost porodnice na ponovni vaginalni porod kljub travmatski izkušnji med prejšnjim porodom.

Ko se s pacientko pogovarjamo o **poporodnem obdobju**, nas zanimajo:^{3,4}

- čišča in krvavitev,
- bolečine v trebuhu ali perineju,
- inkontinenca urina in/ali blata.

Pogovoriti se je treba o dojenju, ga spodbujati, a brez podcenjevanja žensk, ki ne zmorejo polno dojiti.^{2,3,4} Število žensk, ki ob poporodnem pregledu polno dojijo, ali dostopnost ustreznih svetovalnih služb v zdravstveni ustanovi kažejo na našo dobro podporo ženskam.

Samomor v povezavi s poporodno psihozo ali poporodno depresijo je **pomemben vzrok maternalne umrljivosti** v Sloveniji, zato klinična pot skrb posveti tudi duševnemu zdravju ženske po porodu.⁶ Predvideva preverjanje razpoloženja in izpolnitev Edinburškega vprašalnika. Če je doseženih 10 točk ali več, se svetuje določitev TSH, hemograma in napotitev h kliničnemu psihologu ali psihiatru.^{3,4}

Klinična pot nas tudi po preverjanju **splošnega statusa** opozori na potrebne ustrezne napotitve naših pacientk:^{3,4}

- **indeks telesne mase (ITM) > 30** – napotitev k osebному zdravniku,
- **meritev krvnega tlaka** (sistolični > 140 mm Hg, diastolični > 90 mm Hg) – napotitev k osebному zdravniku.

Ponuja nam oporne točke za **ginekološki pregled**:^{3,4}

- inspekcija morebitnih brazgotin (po carskem rezu, epiziotomiji, rupturi perineja),
- pregled v spekulih,
- ocena nožnice,
- odvzem citološkega brisa materničnega vratu (BMV), če so od zadnjega preventivnega odvzema BMV minila tri leta, če je bil predhodni BMV patološki ali ob drugi ustrezni indikaciji,
- bimanualna palpacija,

- ocena moči mišic medeničnega dna in preverjanje pravilnosti izvajanja vaj za mišice medeničnega dna (oslabelost mišic medeničnega dna, nepravilno izvajanje – svetovanje in učenje oz. napotitev v ustrezni center; fizioterapija, funkcionalna magnetna stimulacija – FMS). Glede na obsežno problematiko, o kateri premalo govorimo, bi bilo smiselno postaviti kazalnik kakovosti. Ob naslednjem preventivnem ginekološkem pregledu za odvzem BMV bi lahko preverjali morebitno urinsko inkontinenco, inkontinenco blata in/ali uterovaginalni zdrs.

Pregled je obvezno združen z individualnim kontracepcijskim svetovanjem s posebnim poudarkom na izbiri optimalne metode za uravnavanje rodnosti v poporodnem obdobju ter optimalnem času ponovne zanositve.^{2,3,4} Tudi tu bi nam za oceno uspešnosti našega dela lahko pomagalo spremljanje števila neželenih nosečnosti v npr. prvih šestih mesecih po porodu.

V klinični poti, ki obravnava poporodni pregled, je jasno razdeljeno, katere podatke naj bi pridobila in kateri del pregleda naj bi opravila diplomirana babica oz. diplomirana medicinska sestra (napisano na levi strani lista) in kateri del zdravnik (napisano na desni strani lista). Enako velja tudi za zdravstvenovzgojno svetovanje ob poporodnem pregledu.

Zaključek

S pripravo klinične poti *Standardna obravnava nosečnice v perinatalnem varstvu* je bil postavljen standardiziran postopek obravnave pacientke na preventivnem poporodnem pregledu in temelj za razdelitev dela med diplomiranimi babicami in diplomiranimi medicinskimi sestrami ter zdravnikom. To je zagotovo osnova, ki bo omogočala kakovostnejšo obravnavo žensk po porodu in preprečevala zaplete v morebitnih naslednjih nosečnostih in druge zdravstvene težave ter omogočala učinkovitejše spremljanje in vrednotenje našega dela, saj je dobra osnova za določitev kazalnikov kakovosti, s katero dosegamo in verjetno celo presegamo obstoječa priporočila EBCOG. Na nekatere od predlaganih kazalnikov kakovosti nima vpliva le naše dobro delo, ampak tudi splošna izobrazba ženske in družbene razmere. Verjamem pa, da z nadaljevanjem konstruktivne razprave lahko najdemo tiste najprimernejše, ki bodo realno ovrednotili naše delo.

Literatura

1. Uradni list RS, št. 33/2002
2. EBCOG. Standards of Care: Obstetric and Neonatal Services. 2014.
3. Lučovnik M, Šajina Stritar B, Štrumbelj T, Bučar M, Mavrič D, Pogorelc M. Predstavitev klinične poti Standardna obravnava nosečnice v prenatalnem varstvu. V 5. kongres ginekologov in porodničarjev Slovenije z mednarodno udeležbo. 2013.
4. Lučovnik M, Šajina Stritar B, Štrumbelj T, Bučar M, Mavrič D, Pogorelc M. Klinična pot »Standardna obravnava nosečnice v predporodnem varstvu«. 2013.
5. Abdulkhalikova D, Trojner Bregar A, Premru Sršen T. Slovenska priporočila za vaginalni porod po carskem rezu. Zdravniški vestnik, L 85, 2016; 244–256.
6. Mihevc Ponikvar B. et. Al. Maternalna umrljivost v Sloveniji v obdobju 2000 do 2009. Perinatologia Slovenica II : slovenski perinatalni rezultati za obdobje 2002–11. 2013; 19–22.

Lili Steblovnik¹, Barbara Mihevc Ponikvar²,

¹ Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika,
Klinični oddelek za perinatologijo,

² Nacionalni inštitut za javno zdravje, Ljubljana

**ŠTEVILNI PROJEKTI
INFORMATIZACIJE – ZDRUŽENI V
KORIST PACIENTA?**

ŠTEVILNI PROJEKTI INFORMATIZACIJE – ZDRUŽENI V KORIST PACIENTA?

V razvitem svetu je velik interes za razvoj standardov in kazalnikov kakovosti v zdravstvu. Ti omogočajo spremljanje in izboljšanje kakovosti, zagotavljanje dostopnosti do storitev in analizo finančne vzdržnosti zdravstvenega sistema.¹ Poleg države (kot plačnice in ponudnice storitev) in pacientov (kot uporabnikov zdravstvenih storitev) smo za podatke zainteresirani tudi zdravstveni delavci (kot izvajalci). Omogočajo nam analizo dela, možnosti primerjave med sabo in s centri v tujini, predvsem pa, na našem področju, izboljševati strokovno delo za zmanjševanje perinatalne obolevnosti in umrljivosti.

Organizacija za gospodarsko sodelovanje in razvoj (Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD) je prepoznala pet glavnih vrst virov podatkov, ki se lahko uporabljajo za spremljanje kakovosti v zdravstvu na državni oz. populacijski ravni:

- statistične baze o rojstvih in smrtih,
- registri posameznih zdravstvenih stanj ali skupine stanj,
- administrativne baze (zlasti podatki, ki jih bolnišnice posredujejo plačnikom ali Nacionalnemu inštitutu za javno zdravje (NIJZ)),
- elektronske zdravstvene kartoteke pacientov,
- ankete, ki se izvajajo na vzorcu populacije ali pacientov.

Šele razvoj informacijske infrastrukture na državni ravni omogoča izračun vrednosti kazalnikov kakovosti, pridobljenih iz različnih virov, ter tako večjo sledljivost zdravstvenega stanja pacientov ter z njim povezane informacije.

Namen prispevka je pregled obstoječih virov podatkov (z informacijsko infrastrukturo), ki vključujejo podatke o nosečnicah in novorojenčkih in ki jih lahko uporabljamo za izračunavanje in analizo kazalnikov kakovosti. Z uporabo obstoječih virov se namreč izognemo dodatnemu obremenjevanju izvajalcev z dodatnim namenskim zbiranjem podatkov.

Viri zdravstvenih podatkov

Da sta premišljen izbor in natančno zbiranje podatkov o porodnicah in novorojenčkih ključna za pregled in s tem možnost dviga kakovosti perinatalnega zdravja, smo se naučili že z našim Perinatalnim informacijskim sistemom. Imamo ga od leta 1986, od leta 1987 pa je vanj vključenih vseh 14 slovenskih porodnišnic. Razvijali so ga v obdobju od leta 1986 do 1992 v okviru raziskovalnega projekta kot sodoben informacijski sistem za spremljanje perinatalnega varstva. Leta 1993 je Perinatalni informacijski sistem Republike Slovenije (PIS RS) postal zdravstveni register rojstev in porodov v državi, saj je nadomestil prejšnjo Prijavo poroda. Leta 2002 je bila podatkovna zbirka integrirana v zdravstveni informacijski sistem bolnišničnih obravnav, pri čemer pa je osnovna zbirka ohranila lastnosti registra rojstev in porodov, ne glede na mesto ali način dogodka.²

Podatke v PIS RS zbiramo zdravniki in babice, ki smo odgovorni za porod. Vrsto let smo jih zbirali z izpolnjevanjem dveh papirnatih formularjev (obrazca Porodni zapisnik (DZS obrazec 8,172) in Novorojenček (DZS obrazec 8,173)), v računalnik pa je šifre vpisovala administratorica. Z napredovanjem informatike in vsesplošno uporabo osebnih računalnikov podatke v nekaterih porodnišnicah že vpisujemo sami in počasi prehajamo na brezpapirno delo.

Z namenom spremljanja zdravstvenega stanja prebivalstva in sistema zdravstvenega varstva v Sloveniji se podatki o zdravstvenih obravnavah zbirajo v več zdravstvenih informacijskih sistemih, odvisno od vrste in ravni obravnave. Poročanje podatkov nalaga vsem izvajalcem zdravstvenega varstva Zakon o zbirkah podatkov v zdravstvu (ZZPPZ, Uradni list RS, št. 65/00 in 47/15).³ Nabor podatkov, ki se spremlja na nacionalni ravni, je natančneje definiran z metodološkimi navodili, ki jih predpisuje upravljavec zbirk podatkov, v večini primerov NIJZ.

Ambulantne obravnave nosečnic in žensk po porodu, tako na primarni, sekundarni kot terciarni ravni, se spremljajo v okviru **zunajbolnišnične zdravstvene statistike**.⁴ Poročanje teh podatkov trenutno še ne poteka na ravni posameznega stika osebe z izvajalcem zdravstvenega varstva, pač pa v agregirani obliki (po spolu in starostni skupini), kar onemogoča povezovanje podatkov z drugimi zdravstvenimi podatki te osebe. Zbirajo se podatki o izvajalcu, vrsti zdravstvene dejavnosti, vrsti obiska (preventivni obisk nosečnice, prvi in ponovni, preventivni obisk nosečnice pri babici, kurativni obisk nosečnice), podatek o obdobju nosečnosti in ena diagnoza. Na enak način se zbirajo tudi podatki o preventivnih in kurativnih obravnavah otrok. V prihodnje je predvidena posodobitev spremljanja zunajbolnišničnih obravnav s prehodom na spremljanje na ravni posamezne osebe ter zajemom več diagnoz. Šele s to prenovi bi bilo omogočeno tudi povezovanje podatkov o novorojenčkih z njihovimi zdravstvenimi izidi pozneje v življenju.

Spremljanje bolnišničnih obravnav (hospitalizacije, dnevne obravnave) že sedaj poteka vezano na osebo (zapisujeta se EMŠO in številka ZZZS obravnavane osebe), kar omogoča povezovanje podatkov o bolnišničnih obravnavah z drugimi viri. V okviru bolnišničnih obravnav so zapisane hospitalizacije zaradi zapletov v nosečnosti in po porodu, vključno z obravnavami v Perinatalnem dnevnem centru. Prav tako se med bolnišnične obravnave zapisujejo porodi. Spremljanje bolnišničnih obravnav omogoča zapisovanje 20 diagnoz in diagnostičnih ter terapevtskih postopkov in se uporablja tudi za spremljanje skupin primerljivih primerov (SPP), ki so ena od podlag za financiranje bolnišničnih storitev.

Razširjen nabor podatkov o porodnici, poteku nosečnosti, porodu in poporodnem obdobju ter podatkov o novorojenčku se spremlja v že omenjenem PIS RS. Podatki v PIS RS se spremljajo vezano na osebo, številka poroda pa omogoča tudi povezanost med materjo in novorojenčkom. Posebnost PIS RS je tudi v tem, da je to edini vir zdravstvene statistike o mrtvorojenih otrocih. Medtem ko je za umrle dojenčke dodaten vir podatkov, iz katerega zajemamo osnovni vzrok smrti, **Podatkovna zbirka umrlih**, ki je vir podatkov tudi za vse primere maternalnih smrti.

Podatki o nosečnostih, ki se končajo s fetalno smrtjo (zunajmaternične nosečnosti, umetne prekinitve nosečnosti, spontani splavi in druge patološke oblike nosečnosti), se zapisujejo v **Informacijski sistem spremljanja fetalnih smrti** ne glede na to, ali gre za ambulantno ali bolnišnično obravnavo. Tudi v tem informacijskem sistemu se podatki spremljajo vezano na osebo.

Evidenca patronažne zdravstvene nege je zbirka podatkov o patronažni dejavnosti, zbrana iz letnih poročil o delu patronažne službe. Vsebuje podatke o opravljenih patronažnih obiskih na domu, in sicer preventivnih obiskih pri nosečnicah, otročnicah, novorojenčkih, dojenčkih ter drugih preventivnih in kurativnih obiskih. Ti podatki so trenutno še zbrani v obliki zbirnih poročil in niso vezani na posamezno osebo, je pa v prihodnje predvidena prenova spremljanja s prehodom na spremljanje na ravni posamezne osebe.

Sodobna informatizacija zdravstva, eZdravje

Informatizacija slovenskega zdravstva, ki sistemsko poteka od leta 2008, je nacionalni projekt **eZdravje**. V okviru projekta je zaživel 17 aplikacij, ki naj bi z učinkovito obliko elektronskih rešitev prinašale večjo varnost in kakovost izvajanja ter učinkovitost zdravstvenih storitev. Projekt je bil financiran iz evropskih sredstev, 15 odstotkov pa je prispevala Slovenija.

Ena od aplikacij je elektronski register o opravljenih cepljenjih **eRCO**, ki omogoča izračun bistvenih indikatorjev, kot sta popolnost in pravočasnost cepljenja proti posamezni nalezljivi bolezni.

Žal vsi načrtovani projekti niso bili razviti. Eden izmed projektov eZdravja, ePatronaža, naj bi omogočil obveščanje pristojne patronažne službe o odpustu otročnice in novorojenčka iz porodnišnice. Patronažna služba bi tako prejela ključne podatke o otročnici in novorojenčku, potrebne za nadaljnjo zdravstveno obravnavo, hkrati pa bi zagotovili, da bi bile v program res vključene vse skupine ranljivih otročnic z novorojenčki. Žal je bil projekt pred zagonom ustavljen in njegova prihodnost trenutno ni znana.

Cilj eZdravja je uvedba sodobnih in večstransko uporabnih informacijskih rešitev v poslovanje slovenskega zdravstvenega sistema ter povezava lokalnih informacijskih sistemov v funkcionalen nacionalni zdravstveni informacijski sistem. Dolgoročno prinaša zmanjšanje administrativnih stroškov ter učinkovito obvladovanje zajetnih zdravstvenih in z zdravstvom povezanih podatkov ter informacij. Informatizacija omogoča nemoteno komunikacijo, varno in sledljivo izmenjavo podatkov ter elektronske dokumentacije med izvajalci zdravstvene dejavnosti.

Storitev **eNaročanje** omogoča elektronsko napotitev in naročanje pacientov na zdravstvene storitve na sekundarni in terciarni ravni. Postopek eNaročanja poteka na podlagi izdane elektronske napotnice **eNapotnica**, ki jo izda zdravnik napotovalec z enakimi pravili in kriteriji, kot veljajo za izdane papirnate zelene napotnice.⁵

Uporabnik zdravstvenih storitev lahko do svojih osebnih zdravstvenih podatkov ter storitev eZdravja (za zdaj eNapotnica, eRecept, eNaročanje) dostopa prek portala **zVem** (zdravje Vse na Enem Mestu).

Vir podatkov za aplikacije eZdravja je najnovejši nabor podatkov – **Centralni register podatkov o pacientih** (CRPP). Gre za bazo elektronskih zdravstvenih zapisov, ki vsebuje povzetek osnovnih podatkov o pacientu in z zakonodajo določeno pacientovo zdravstveno dokumentacijo. CRPP omogoča zdravstvenemu osebju, ki sodeluje pri oskrbi pacienta, vpogled v ključne podatke, s katerimi lahko zagotavlja primerno, varno in kakovostno oskrbo. V zbirki CRPP se zbirajo zdravstveni podatki, kot so cepljenja, alergije, krvna skupina in odpustna pisma iz bolnišnic. Zdravstveni podatki v zbirki se delijo na tiste brez časovne omejitve hrambe, kot so podatki o kroničnih boleznih,

alergijah, cepljenjih, večjih medicinskih posegih, invalidnosti, in na podatke s časovno omejitvijo, kot so nosečnost, zdravila, medicinski pripomočki, ti pa so v zbirko vključeni šest mesecev. CRPP naj bi pacientu omogočal večjo varnost, večjo vlogo v procesu zdravljenja ter boljšo odzivnost izvajalcev zdravstvenih storitev. Seveda lahko pacient kot lastnik svojih osebnih podatkov prepove vpogled vanje, vendar mora to prepoved aktivno podati.⁶

V CRPP tako nastane Povzetek podatkov o pacientu (**PPoP**), ki vsebuje splošne informacije o pacientu (npr. ime, datum rojstva, spol), zdravstveni povzetek, sestavljen iz najpomembnejših kliničnih podatkov pacienta (npr. alergije, trenutne zdravstvene težave, uporaba medicinskih implantatov ali večji operativni posegi v zadnjih šestih mesecih), seznam z vsemi predpisanimi zdravili, ki jih pacient trenutno jemlje, in informacijo o povzetku (npr. kdaj in kdo je ustvaril povzetek ali ga spremenil), ki služi tudi za zagotavljanje varnosti in transparentnosti dostopa.

PPoP je zbir podatkov, ki se lahko uporabi za posredovanje podatkov za zdravljenje v tujini. Od leta 2011 poteka pilotni evropski projekt Posredovanje pacientovih ključnih zdravstvenih podatkov za zdravljenje v tujini (angl. Smart Open Services for European Patients – Open eHealth Initiative for a European Large Scale Pilot of Patient Summary and Electronic Prescription) ali krajše projekt epSOS. Glavni cilj projekta je pilotna uvedba izmenjave povzetkov pacientovih zdravstvenih podatkov ter njihovih receptov med izbranimi izvajalci zdravstvene dejavnosti držav v Evropi z namenom dviga tehnične in pomske izmenljivosti pacientovih ključnih zdravstvenih podatkov med evropskimi državami.⁷

Najuporabnejša in ena najpomembnejših za perinatologijo, je zbirka informacij o poteku nosečnosti, porodu in poporodnem obdobju – Materinska knjižica. To je zbirka podatkov o pacientki, ki jo ves čas sistematično dopolnjujemo in jo nosečnica v času, ko so ti podatki pomembni, nosi ves čas s seboj.

Papirna knjižica je tako del osnovne medicinske dokumentacije vsake nosečnice in hkrati nekakšna praklinična pot vodenja nosečnosti in poporodnega pregleda. Žal je zaradi sistematične informatizacije in izdajanja natisnjenih izvidov ročnega vpisovanja v skupno Materinsko knjižico vedno manj. Spopadamo se z nepregledno »solato« pomembnih in nepomembnih izvidov in podatkov, ki jih nosečnica nosi (ali pa tudi ne) s seboj, hkrati pa ti niso elektronsko dostopni v pregledni obliki. Zato pričakujemo, da bo v okviru eZdravja kmalu zaživel tudi projekt eMaterinska knjižica, ki bo nosečnicam dostopen kot aplikacija na mobilnem telefonu, nam pa kot zdravstvena dokumentacija, vezana na CRPP.

Živimo v najbolj razburljivem času uvajanja elektronskega zapisovanja in zbiranja ter obdelave podatkov. Prehod na brezpapirno delo nam ponuja številne možnosti zbiranja, obdelave in uporabe podatkov. Z definiranimi kazalniki kakovosti bomo enostavno analizirali naše delo in izboljševali kakovost zdravstvene oskrbe. Možnosti za razvoj se zdijo neskončne. Hkrati pa smo ranljivo odvisni od tehnike in informacijske podpore in soočeni z nezaupanjem v trajnost elektronsko zbranih podatkov ter nepreizkušeno sistemov s pojavom nepredvidenih začetniških napak. Zdravstveni delavci smo v tem prehodnem času z dokumentacijo bolj obremenjeni, dodaten čas zahteva še vedno varnostno izpolnjevanje papirne dokumentacije. Napak pri zdravljenju in oskrbi pacientov si zaradi nepopolnih sistemov ne moremo dovoliti.

Zaključek

Informatizacija skokovito vstopa na področje zdravstva, nabor podatkov je nepredstavljivo velik in samo od nas je odvisno, ali jih bomo znali in želeli zapisovati in uporabiti v dobro nosečnic, porodnic in novorojenčkov in ne nazadnje za naš osebni strokovni napredek.

Literatura

1. Priročnik o kazalnikih kakovosti. Urednika Poldrugovac M, Simčič B. Ljubljana: MZZ, 2010. http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/kakovost/kazalniki_kakovosti_dec_2010/Prirocnik_kazalniki_kakovosti.pdf.
2. <http://www.nijz.si/sl/podatki/perinatalni-informacijski-sistem>
3. Zakon o zbirkah podatkov v zdravstvu, Uradni list RS, št. 65/00 in 47/15.
4. http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/podatki/podatkovne_zbirke_raziskave/zubstat_szbo/vsebinski_center_eszbo_-_za_objavo.pdf.
5. <https://cakalnedobe.ezdrav.si>
6. <http://www.ezdrav.si/wp-content/uploads/sites/10/downloads/2017/04/CRPP-navodila-izvajalcem-2017-V03-2017-03-01.pdf>
7. <http://www.epsos.eu/slovenija/o-projektu-epsos.html>

Katarina Rednak Paradiž¹, Tjaša Kljajič²

¹ Oddelek za pediatrijo, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec

² Zdravstveni dom Velenje

BAKTERIJSKE OKUŽBE NOVOROJENČKOV V PORODNIŠNICI SPLOŠNE BOLNIŠNICE SLOVENJ GRADEC MED LETOMA 2010 IN 2012

BAKTERIJSKE OKUŽBE NOVOROJENČKOV V PORODNIŠNICI SPLOŠNE BOLNIŠNICE SLOVENJ GRADEC MED LETOMA 2010 IN 2012

Povzetek

Ključne besede: *novorojenček, bakterijska okužba, perinatalni dejavniki tveganja, porodnišnica Slovenj Gradec*

Bakterijske okužbe so pomemben vzrok obolevnosti in umrljivosti novorojenčkov po svetu. Po podatkih iz literature ima približno 10 odstotkov dojenčkov bakterijsko okužbo v prvem mesecu življenja. Številni dejavniki (nedonošenost, nizka porodna teža, nizka ocena po Apgarjevi, horioamnionitis, povišana telesna temperatura matere ob porodu, kolonizacija mater s streptokokom skupine B (SGB), podaljšano trajanje razpoka mehurja) lahko povečajo tveganje pojava okužbe pri novorojenčku. Namen naše raziskave je bil ugotoviti pogostost bakterijskih okužb pri novorojenčkih, rojenih v porodnišnici Splošne bolnišnice Slovenj Gradec v triletnem časovnem obdobju (od leta 2010 do 2012). V retrospektivno kohortno raziskavo smo vključili vse novorojenčke, rojene v definiranim triletnem obdobju (2883 novorojenčkov), in diagnozo bakterijske okužbe potrdili pri 133 novorojenčkih (4,6 odstotka ocenjevane populacije). Povzročitelja nam je uspelo opredeliti pri skoraj polovici primerov (49,6 odstotka), najpogosteje izoliran patogen v različnih kužninah je bil SGB in pri 38,6 odstotka novorojenčkih s perinatalno bakterijsko okužbo je bil prisoten vsaj en dejavnik tveganja za perinatalno okužbo. Izsledki naše raziskave so primerljivi s podatki iz literature.

Uvod

Bakterijske okužbe so pomemben vzrok obolevnosti in umrljivosti novorojenčkov po svetu. Tudi v tehnološko najbolj naprednih državah zaradi sepse zbolijo ali umre nesprejemljivo veliko novorojenčkov. Zaradi kombinacije dovzetnega gostitelja, nespecifične klinične slike in spremenljive populacije patogenov so okužbe novorojenčkov velik izziv.¹⁻²

Po rojstvu se pri novorojenčku pojavi neškodljiva kolonizacija bakterij iz porodnega kanala in zunanjega okolja. Pred okužbami novorojenčka ščitijo posteljica ter druge membrane, nizka patogenost večine kolonizirajočih mikroorganizmov in relativna zaščitna sposobnost otrokovega imunskega sistema. Ob porušenju ravnovesja med omejenimi dejavniki se pojavi okužba.¹

Številni dejavniki so povezani z večjim tveganjem pojava okužbe pri novorojenčku, na primer nedonošenost, nizka porodna teža, nizka ocena po Apgarjevi, horioamnionitis, povišana telesna temperatura matere ob porodu, kolonizacija matere s streptokoki

skupine B, podaljšano trajanje razpoka mehurja (več kot 18 ur), invazivni posegi in dolgotrajna uporaba katetrov pri novorojenčkih.¹⁻⁷

Glede na čas nastanka sepse pri novorojenčkih razdelimo na zgodnje in pozne. Zgodnja se pojavi v prvih 72 urah življenja in je povezana s prenosom mikroorganizmov z matere na otroka. Mikroorganizmi, povezani z zgodnjo sepso pri novorojenčku, so *Streptococcus agalactiae* (streptokok skupine B oz. *Streptococcus group B*, angl. SGB), *Escherichia coli*, koagulaza – negativni stafilokoki (KNS), *Haemophilus influenzae* in *Listeria monocytogenes*. Pozna sepsa pri novorojenčku se pojavi po 72 urah življenja in je povezana z mikroorganizmi iz okolja. Mednje spadajo KNS, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* in drugi.^{2,4-5}

Klinična slika okužb novorojenčkov je lahko zelo raznolika. Običajno se začnejo z zgodnjo bakteremično fazo, ki ji sledi razvoj okužbe v tkivih in organih. V zgodnji fazi so klinični znaki zelo subtilni, a je ravno v tem obdobju že treba začeti antibiotično zdravljenje.¹ Okužbe se lahko kažejo v obliki temperaturne nestabilnosti, respiratornih, srčno-žilnih, gastrointestinalnih ali nevroloških sprememb. Znak okužbe je lahko nepojasnjena zlatenica ali celo »slab videz« otoka.³⁻⁶

Ključnega pomena pri preprečevanju umrljivosti in trajnih posledic za zdravje otroka so zgodnja prepoznavna, diagnostika in zdravljenje. Blagi simptomi lahko napredujejo do smrti v manj kot 24 urah. Glede na omejeno napovedno vrednost obstoječih preiskav je odločitev o antibiotičnem zdravljenju klinična. Brez dvoma je bolje prekiniti antibiotično terapijo po 48 urah pri zdravem novorojenčku z negativnimi mikrobiološkimi kužninami kot odlašati z zdravljenjem, celo nekaj ur, pri potencialno usodnem izidu.¹

Metode dela

Namen in cilji raziskave

Namen naše raziskave je bil ugotoviti pogostost bakterijskih okužb pri novorojenčkih, rojenih v porodnišnici Splošne bolnišnice Slovenj Gradec (SG) v triletnem časovnem obdobju (od leta 2010 do 2012). Raziskavo smo zastavili kot retrospektivno kohortno raziskavo. Preučevali smo kohorto novorojenčkov, rojenih med januarjem 2010 in decembrom 2012, ki so bili v porodnišnici SG zdravljeni z antibiotično terapijo. Cilj raziskave je bil ugotoviti, koliko novorojenčkov je bilo zaradi perinatalne okužbe v triletnem obdobju od 1. 1. 2010 do 31. 12. 2012 zdravljenih z antibiotično terapijo. Neposredno z glavnim ciljem smo postavili naslednje hipoteze:

- V porodnišnici SG je incidenca bakterijskih okužb pri novorojenčkih, rojenih v tri letnem obdobju (od 1. 1. 2010 do 31. 12. 2012), pet odstotna.
- Bakterijske okužbe novorojenčkov so etiološko opredeljene v manj kot polovici primerov.
- Iz odvzetih kužnin najpogosteje izolirana patogena bakterija je *Streptococcus agalactiae*.
- Pri 30–40 odstotkih novorojenčkov z bakterijsko okužbo je prisoten vsaj eden izmed materinih dejavnikov tveganja za perinatalno okužbo.

Preučevana populacija

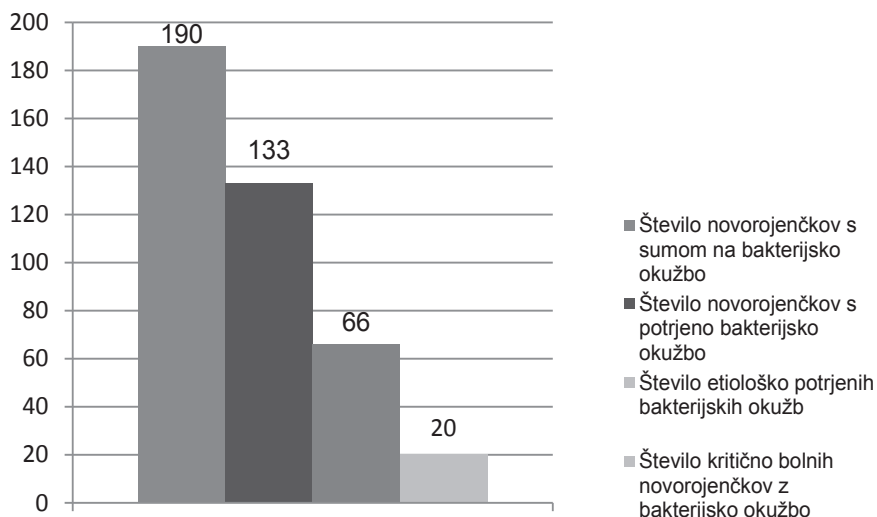
V raziskavo smo vključili vse novorojenčke, rojene v porodnišnici Slovenj Gradec od 1. 1. 2010 do 31. 12. 2012.

Metode dela

Iz bolnišničnega sistema BIRPIS smo s šifro posega aplikacije antibiotične terapije pri novorojenčkih med medicinskimi posegi (96199-02) in glavnimi diagnozami v sistemu SPP (šifra diagnoze P39.9, P39.3, P23.8, P23.9, P36, R69) najprej poiskali vse novorojenčke, rojene med 1. 1. 2010 in 31. 12. 2012, ki so bili v omenjenem časovnem obdobju zaradi perinatalnih okužb zdravljeni z antibiotiki. Prav tako smo iz bolnišničnega sistema BIRPIS pridobili podatke o številu vseh rojenih v raziskovalnem obdobju, število dečkov in deklic, število donošenih (rojenih v gestacijski starosti \geq 37 tednov) in nedonošenih (rojenih v gestacijski starosti $<$ 37 tednov) novorojenčkov (vsi s šifro SPP Z38.0, Z38.1, Z38.2, Z38.3, Z38.4, Z38.5, Z38.6, Z38.7, Z38.8 ter P07.30, P07.31, P07.32, P07.22) ter vseh novorojenčkov, premeščenih na terciarno raven (vsi s šifro SPP Z75.3). Pred začetkom pregledovanja medicinske dokumentacije smo pripravili obrazec za zbiranje podatkov. Iz vseh popisov bolezni novorojenčkov (medicinske oddelčne dokumentacije) smo zbrali osnovne demografske podatke, podatke o klinični sliki, podatke o izvidih opravljenih preiskav in zdravljenju. Popise je pregledovala ena oseba (KT), v primeru nejasnosti pa so celotno medicinsko dokumentacijo pregledali trije raziskovalci (KT, KRP, AKJ). Manjkajoče podatke o otrocih, ki so bili iz porodnišnice premeščeni na Klinični oddelek za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo (KOOKIT) in Klinični oddelek za neonatologijo Pediatrične klinike v Ljubljani, smo dopolnili z zapisi (odpustnicami), ki smo jih prejeli iz premestitvenih ustanov. Pregledali smo tudi porodne zapisnike mater opazovanih novorojenčkov in iz zapisov zbrali podatke o potencialnih dejavnih tveganja okužbe pri novorojenčku. Pacienti v analizo podatkov niso bili vključeni poimensko, vključeni so bili le številčni podatki. Zaupnost osebnih podatkov je bila varovana. Raziskavo je odobrila Etična komisija Splošne bolnišnice SG. Za analizo podatkov smo uporabili računalniški program excell (»Microsoft® Excel® 14.0.6117.5003) 2010) MSO (14.0.6112.5000), Part of Microsoft Office Professional Plus 2010«).

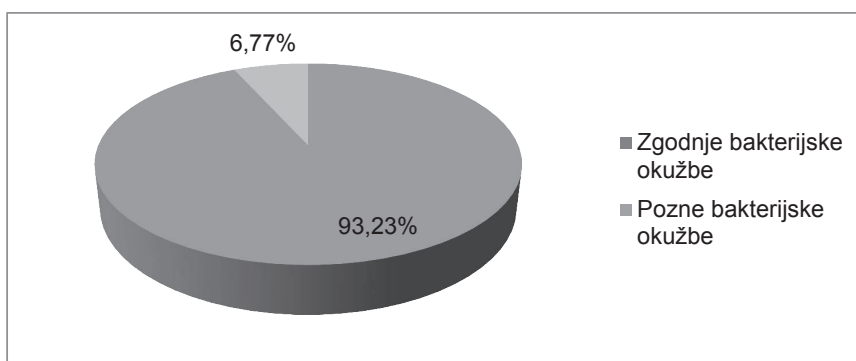
Rezultati

V triletnem časovnem obdobju (2010–2012) se je v porodnišnici SG rodilo 2883 novorojenčkov. Zaradi suma na bakterijsko okužbo je bila antibiotična terapija uvedena pri 190 novorojenčkih (6,5 odstotka). Diagnozo bakterijske okužbe smo na osnovi klinične slike, laboratorijskih izvidov krvi in/ali pozitivnih kužnin potrdili pri 133 novorojenčkih (4,6 odstotka ocenjevane populacije), ti so prejeli poln odmerek antibiotične terapije. Pri 57 novorojenčkih smo antibiotično terapijo zaradi odsotnih kliničnih znakov okužbe, negativnih kužnin ali negativnih izvidov drugih laboratorijskih preiskav po 48–72 urah končali.



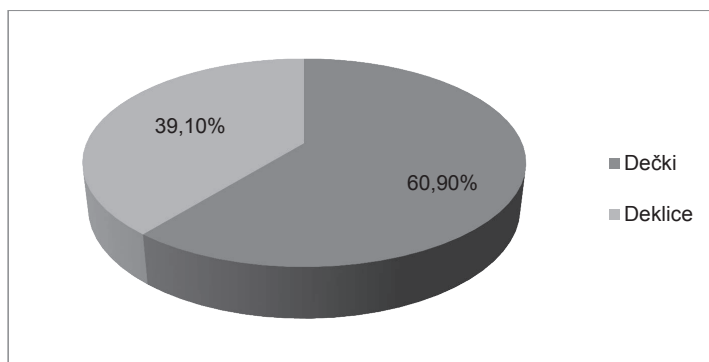
Graf 1: Analiza bakterijskih okužb novorojenčkov, rojenih v letih 2010–2012 v porodnišnici Slovenj Gradec.

V 124 primerih (93,2 odstotka) je šlo za zgodnjo okužbo.



Graf 2: Analiza bakterijskih okužb novorojenčkov, rojenih v letih 2010–2012 v porodnišnici Slovenj Gradec, glede na čas nastanka.

Povprečna gestacijska starost novorojenčkov z bakterijsko okužbo je bila 38 tednov in 6/7 (32–41 tednov). Njihova povprečna porodna teža je znašala 3305 gramov (1560–4330 gramov). Med novorojenčki z bakterijsko okužbo je bilo 18 (13,5 odstotka) nedonošenčkov in 15 (11,3 odstotka) zahirančkov, 20 (15 odstotkov) pa jih je bilo kritično bolnih in so potrebovali premestitev v terciarno ustanovo. Večji delež (60,9 odstotka) med novorojenčki z bakterijsko okužbo so predstavljali dečki.



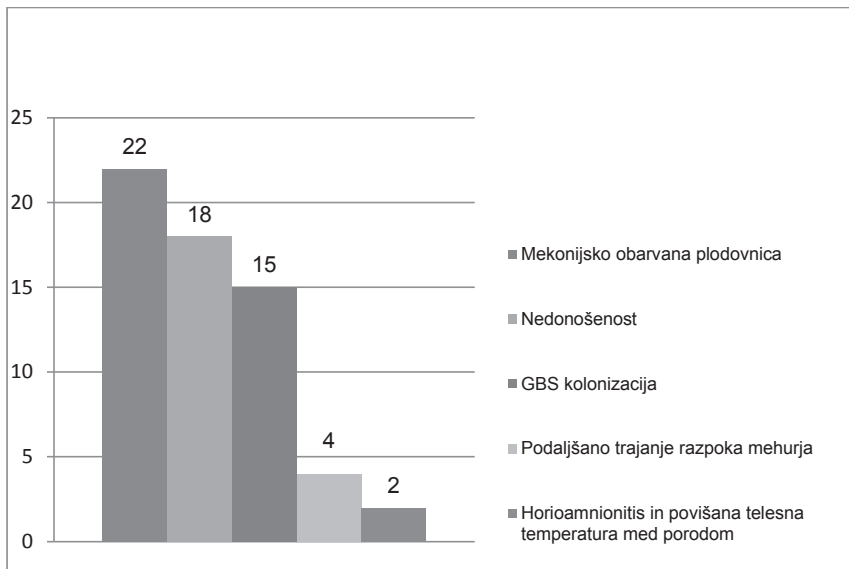
Graf 3: Analiza bakterijskih okužb novorojenčkov, rojenih v letih 2010–2012 v porodnišnici Slovenj Gradec, glede na spol.

Etiologija okužbe je bila potrjena v 66 (49,6 odstotka) primerih. Najpogosteje izolirana patogena iz različnih kužnin (hemokultura, bris žrela, bris sluhovoda, urinokultura, likvor) sta bila SGB, ki smo ga izolirali v 49 različnih vzorcih, in *Escherichia coli*, ki smo jo potrdili v 20 različnih vzorcih. Hemokultura je bila pozitivna v 7 primerih (5 odstotkov). Incidenca s hemokulturo potrjene okužbe je znašala 0,2 odstotka.

Tabela 1: Najpogosteje izolirani mikroorganizmi pri novorojenčkih z bakterijsko okužbo, rojenih v letih 2010–2012 v porodnišnici Slovenj Gradec.

Izolirani patogen	Število pozitivnih vzorcev
<i>Streptococcus agalactiae</i> (SGB)	49
<i>Escherichia coli</i>	20
Koagulaza negativni stafilokoki (KNS)	17
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7
<i>Morganella morganii</i>	4
<i>Proteus mirabilis</i>	3
<i>Staphylococcus aureus</i>	3

Različni dejavniki tveganja bakterijske okužbe so bili prisotni pri 51 (38,6 odstotka) novorojenčkih z bakterijsko okužbo. Od 132 mater novorojenčkov z bakterijsko okužbo jih je imelo 51 (38,6 odstotka) vsaj en dejavnik tveganja, 16 (31,4 odstotka) pa več kot en dejavnik tveganja bakterijske okužbe pri novorojenčku. Mekonijsko obarvana plodovnica je bila prisotna v 22 primerih (16,7 odstotka), kolonizacija s streptokokom skupine B pri 15 primerih (11,4 odstotka), podaljšano trajanje razpoka mehurjev (več kot 18 ur) v 4 primerih (3 odstotki), horioamnionitis in povišana telesna temperatura pri materi med porodom sta bila prisotna pri 2 primerih (1,5 odstotka).



Graf 4: Perinatalni dejavniki tveganja za razvoj bakterijske okužbe pri novorojenčkih z bakterijsko okužbo, rojenih v letih 2010–2012 v porodnišnici Slovenj Gradec.

Pri 93 novorojenčkih (69,9 odstotka) je šlo za splošno, nespecifično okužbo, v 40 primerih (30,1 odstotka) je šlo za žariščne okužbe. Dva novorojenčka sta imela vnetje popka. V dveh primerih je šlo za meningitis, enkrat povzročen z *Morganello morgani*, enkrat s GSB. Incidenca meningitisa v naši raziskavi je znašala 0,07 odstotka. V 7 primerih je šlo za bakterijsko pljučnico, najpogostejši povzročitelj (v 4 primerih) je bil streptokok skupine B. Incidenca pljučnice v naši raziskavi je znašala 0,24 odstotka. Okužbe sečil so predstavljale 21,8 odstotka vseh ugotovljenih bakterijskih okužb (29 primerov), najpogostejši povzročitelj je bila *E.colli* (13 primerov). Incidenca okužbe sečil v naši raziskavi je znašala 1 odstotek. Prirojene nepravilnosti sečil smo odkrili pri 48,3 odstotka novorojenčkov (14 primerov) z okužbo sečil.

Diskusija

Naša raziskava je pokazala, da je imelo 4,6 odstotka novorojenčkov, rojenih v porodnišnici SG, v triletnem obdobju (od leta 2010 do 2012) perinatalno bakterijsko okužbo. Diagnozo smo potrdili na osnovi klinične slike, laboratorijskih izvidov krvi in/ali pozitivnih kužnin. Rezultat je malenkost nižji, kot smo predvidevali v prvi hipotezi, dobljena incidenca bakterijskih okužb pri novorojenčkih v naši analizi pa primerljiva z incidenco, opisano v literaturi.² Za natančnejše podatke in tako tudi bolj primerljive s podatki iz literature bi bilo treba v raziskavo vključiti večjo populacijo novorojenčkov. Omejitve naše raziskave je tudi, da smo glede na zastavljeno metodo dela zajeli le zgodnje neonatalne okužbe. Od 190 novorojenčkov, pri katerih je bil postavljen sum na bakterijsko okužbo, smo pri 57 po 48–72 urah prekinili antibiotično terapijo zaradi odsotnih kliničnih znakov okužbe, negativnih kužnin ali drugih laboratorijskih preiskav. Neskladje med številom novorojenčkov, pri katerih smo začeli antibiotično terapijo, in med številom novorojenčkov s potrjeno bakterijsko okužbo smo pripisali previdnemu pristopu obravnave novorojenčkov s sumom na bakterijsko okužbo. Smrtnost nezdravljene

sepse znaša tudi do 50 odstotkov, zato je večina strokovnjakov mnenja, da je nevarnost nezdravljene sepse prevelika, da bi čakali na potrditev okužbe s pozitivnimi kulturami.³

Etiologijo okužb smo potrdili v 66 primerih (49,4 odstotka) in s tem smo drugo hipotezo potrdili. Hemokultura je bila pred uvedbo antibiotične terapije odvzeta pri vseh novorojenčkih s sumom na okužbo in pozitivna v 7 primerih (5 odstotkov). Incidenca s hemokulturo potrjene okužbe v naši raziskavi je znašala 0,2 odstotka, kar je primerljivo s podatki iz literature.¹⁻³ Najpogosteje izolirana patogena iz različnih kužnin v naši raziskavi sta bila SGB in *Escherichia coli*, ki sta po podatkih iz literature prav tako najpogostejša povzročitelja bakterijskih okužb pri novorojenčkih.¹⁻⁶

Pri nedonošenčkih, predvsem tistih, rojenih pred dopolnjenimi 35 tedni gestacije, obstaja povečano tveganje, da se razvije okužba.^{1,6} Incidenca je višja tudi pri novorojenčkih s porodno težo pod 1000 gramov.³ V naši raziskavi nismo opazili večje pogostosti okužb pri nedonošenčkih in pri novorojenčkih z nižjo porodno težo. Po našem mnenju bi lahko tak rezultat pripisali dejstvu, da se večina zelo nedonošenih otrok v tistih z zelo nizko porodno težo rodi v terciarnih centrih. Povprečna gestacijska starost novorojenčkov z bakterijsko okužbo v naši raziskavi je bila 38 tednov in 6/7, njihova povprečna porodna teža je znašala 3305 gramov. Med novorojenčki z bakterijsko okužbo je bilo 18 nedonošenčkov (13,5 odstotka) in 15 zahirančkov (11,3 odstotka).

Kolonizacija s SGB pri materah, horioamnionitis, povišana telesna temperatura med porodom, podaljšano trajanje razpoka mehurja, mekonijsko obarvana plodovnica so povezani s povečanim tveganjem nastanka sepse. Več sočasnih dejavnikov tveganje sepse še dodatno poveča.^{4,7} Z raziskavo smo potrdili četrto hipotezo, saj je imelo od 132 mater novorojenčkov z bakterijsko okužbo 51 mater (38,6 odstotka) vsaj en dejavnik tveganja, 16 (31,4 odstotka) pa jih je imelo več kot en dejavnik tveganja bakterijske okužbe. Mekonijsko obarvana plodovnica je bila prisotna v 22 primerih (16,7 odstotka), kolonizacija s streptokokom skupine B pri 15 primerih (11,4 odstotka). Približno 1 odstotek novorojenčkov, ki se rodijo materam s SGB, razvije okužbo. Incidenca zgodnje sepse, povzročene s SGB, se je v zadnjih letih pomembno znižala zaradi antibiotične profilakse med porodom.¹⁻⁴ Čeprav je kemoprofilaksa izjemno učinkovita, pa tveganja sepse ne izniči popolnoma. Da so antibiotiki učinkoviti, jih mora mati prejeti štiri ure pred porodom.⁵ Po podatkih, ki smo jih analizirali v raziskavi, so vse matere, kolonizirane s SGB, prejele antibiotično zaščito, a v medicinski dokumentaciji, ki nam je bila na voljo, nismo našli točnih podatkov, koliko časa pred porodom so zaščito dejansko prejele.

Horioamnionitis je pomemben dejavnik tveganja za razvoj sepse pri novorojenčku in je po podatkih iz literature prisoten pri 3–20 odstotkih novorojenčkov s sepso.^{5,6} Povišana telesna temperatura matere med porodom brez znakov horioamnionitisa se prav tako povezuje s povišanim tveganjem za razvoj okužbe, lahko je prisotna tudi pri določenih neinfektivnih stanjih (dehidracija).^{5,6} V naši raziskavi sta se horioamnionitis in povišana telesna temperatura matere med porodom pojavila v le 2 primerih (1,5 odstotka). Podatki o vplivu podaljšane trajanja razpoka mehurja na okužbe pri novorojenčkih so si nasprotujoči.¹ V naši raziskavi smo ugotovili pojav bakterijske okužbe v 4 primerih (3 odstotki) ob podaljšanem trajanju razpoka mehurja nad 18 ur.

Večina okužb je bila splošnih, nespecifičnih (69,9 odstotka), v 30,1 odstotka je šlo za žariščne okužbe. Incidenca meningitisa v naši raziskavi je znašala 0,07 odstotka. Analiza je pokazala, da lumbalna punkcija še ni uveljavljena kot standardni postopek pri obravnavi novorojenčkov s sumom na okužbo v porodnišnici SG. Opravljena je bila na terciarni ravni pri tistih novorojenčkih, ki so bili kritično bolni in so bili premeščeni v bolj specializirane ustanove. Glede na to, da so pri novorojenčkih znaki okužbe

centralnega živčevja lahko zelo nespecifični, bi bilo v prihodnje smiselno lumbalno punkcijo in analizo likvorja vključiti v standardni protokol obravnave novorojenčkov s sumom na okužbo.

Incidenca bakterijske pljučnice v naši analizi je znašala 0,24 odstotka, kar je primerljivo s podatki iz literature (0,1–5 odstotkov).^{1,8-9} Najpogostejši povzročitelj pljučnice po naših podatkih je bil SGB, ki je glede na podatke iz literature prav tako najpogostejši povzročitelj bakterijskih pljučnic pri novorojenčkih.^{8,9}

Pravo incidenco okužb sečil pri novorojenčkih je težko določiti zaradi pogoste kontaminacije seča ob odvzemu. Po podatkih iz literature je incidenca okužb sečil med 0,1–3 odstotki, najpogostejši povzročitelj pa *Escherichia coli*.¹ V naši raziskavi so bile okužbe sečil najpogostejša žariščna oblika okužbe, predstavljale so 21,8 odstotka vseh ugotovljenih bakterijskih okužb, najpogostejši povzročitelj pa je bila *Escherichia coli*. Incidenca okužb sečil v naši raziskavi je bila 1 odstotek, kar je primerljivo s podatki iz literature.¹ Prirojene nepravilnosti sečil smo odkrili pri 48,3 odstotka novorojenčkov z okužbo sečil.

Zaključek

Naša raziskava je pokazala, da je bilo 133 novorojenčkov (4,6 odstotka) od vseh, rojenih v porodnišnici Splošne bolnišnice Slovenj Gradec v triletnem obdobju (od leta 2010 do 2012), zaradi perinatalne bakterijske okužbe zdravljenih z antibiotiki. Povzročitelja okužb smo opredelili v skoraj polovici primerov, najpogosteje izoliran patogen v različnih vzorcih je bil SGB. Pri skoraj polovici novorojenčkov s perinatalno bakterijsko okužbo je bil prisoten vsaj en dejavnik tveganja perinatalne okužbe. Izsledki naše raziskave so primerljivi s podatki iz literature. Glede na to, da številni dejavniki povečajo tveganje pojava okužbe pri novorojenčku, da so klinični znaki pogosto nespecifični ali celo odsotni, so zgodnje prepoznavanje, diagnostika in zdravljenje ključnega pomena pri preprečevanju obolevnosti in umrljivosti novorojenčkov.

Viri in literatura

1. Rennie MJ. Rennie and Robertson's Textbook of Neonatology. Elsevier Churchill Livingstone. 2012; 2: 1011–50.
2. Behrman RE, Kliegman R, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics. Saunders. 2003; 16 (98): 624–40.
3. Anderson-Berry AL. Neonatal sepsis. Julij 2012. (citirano 11 Mar 2017). Dosegljivo na: <http://emedicine.medscape.com/article/978352-overview>.
4. Morven SE et al. Clinical fetures and diagnosis of sepsis in term and late preterm infants. April 2016. (citirano 15 Nov 2016) Dosegljivo na: http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-sepsis-in-term-and-late-preterm-infants?source=search_result&search=perinatal+infections&selectedTitle=27~150.
5. Shah BA, Padbury J. Neonatal sepsis An old problem with new insights. Januar 2014. (citirano 11 Mar 2017). Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3916371/>.
6. Camacho-Gonzales A et al. Neonatal Infectious diseases: Evaluation of neonatal Sepsis. April 2015. (citirano 15 Dec 2016) Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4405627/>.
7. Polin RA. Recent Advances in the Diagnosis and Prevention of Neonatal Sepsis. Neonatal infections and immune response in newborns International symposium 2013-Handouts. Klinični oddelek za neonatologijo. Pediatrična klinika UKC Ljubljana. 2013.

8. Aslam M. Congenital Pneumonia. Marec 2016. (citirano 2 Mar 2017) Dosegljivo na: <http://emedicine.medscape.com/article/978865-overview>.
9. Speer ME. Neonatal pneumonia. Junij 2015. (citirano 2 Mar 2017). Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/neonatal-pneumonia>.

Samo Jeverica,

Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo,
Medicinska Fakulteta,
Univerza v Ljubljani

PREVALENCA KOLONIZACIJE NOSEČNIC S SGB V SLOVENIJI.

ALI LAHKO NANJO VPLIVAJO DIAGNOSTIČNE METODE?

PREVALENCA KOLONIZACIJE NOSEČNIC S SGB V SLOVENIJI.

ALI LAHKO NANJO VPLIVAJO DIAGNOSTIČNE METODE?

Povzetek

Streptococcus agalactiae (streptokok skupine (grupe) B; SGB) je najpogostejši povzročitelj invazivnih okužb novorojenčkov v razvitem svetu in povzroča hude okužbe pri starejših imunsko oslabljenih bolnikih. Kolonizacija nosečnic v času poroda je nujni pogoj za vertikalni prenos bakterije. Ocenjujemo, da je v Sloveniji koloniziranih 17–24 odstotkov nosečnic. Delež kolonizacije je močno odvisen od uporabljenih diagnostičnih metod. Trenutno najboljčutiljivejša diagnostična metoda je kombinacija obogatene kulture in molekularnega testiranja, s katero odkrijemo tudi 20–30 odstotkov več koloniziranih nosečnic v primerjavi s priporočeno obogateno kulturo. Izbira dobre diagnostične metode je zelo pomembna pri pripravi kateregakoli preventivnega programa preprečevanja zgodnjih invazivnih okužb novorojenčkov.

Uvod

Streptococcus agalactiae (streptokok skupine (grupe) B; SGB) so ob koncu 19. stoletja prepoznali kot povzročitelja mastitisa pri kravah.¹ Prvi opis okužbe pri človeku sega v leto 1938, ko je Fry opisal tri smrtne primere okužbe s SGB pri odraslih ženskah v obporodnem obdobju.² V šestdesetih letih so SGB prepoznali kot glavnega povzročitelja invazivnih okužb pri novorojenčkih.^{3,4} V zadnjih dveh desetletjih ugotavljamo porast števila okužb s SGB pri starejših imunsko oslabljenih bolnikih in bolnikih s kroničnimi boleznimi, predvsem sladkorno boleznijo.⁵ Spekter okužb, ki jih povzroča SGB v skupini odraslih bolnikov, je širok, najpogosteje povzroča okužbe kože in mehkih tkiv, sepo, pljučnico, okužbe sečil in osteomielitis.⁵

SGB je fakultativni po Gramu pozitiven kok v parih in kratkih verižicah. Na krvnem agarju tvori tipični ozek pas beta hemolize. V celični steni ima grupno specifični antigen skupine (grupe) B (po Lancefieldovi). Večina sevov izraža kapsulo. Glede na sestavo kapsule prepoznamo 10 serotipov bakterije: Ia, Ib in II–IX. Prevalenca posameznega serotipa je odvisna od geografske razporeditve.⁶ V Evropi so najpogosteje opisani serotipi Ia, II, III in V, ki so odgovorni za večino primerov invazivnih okužb pri novorojenčkih.⁶

V prvem delu prispevka bomo predstavili znana dejstva o kolonizaciji nosečnic z bakterijo SGB v Sloveniji in širše. V drugem delu prispevka bomo pregledali trenutne diagnostične metode za ugotavljanje kolonizacije s SGB v nosečnosti in to, na kakšen način vplivajo na izmerjeno stopnjo kolonizacije.

Kolonizacija z bakterijo SGB je običajno prvi pogoj za razvoj bolezni pri odraslih oz. za prenos bakterije z mame na plod pri nosečnicah in novorojenčkih. Bakterija lahko kolonizira številne predele človekovega telesa, najpogosteje črevo, nožnico in sečnico. Pogosto je prisotna sočasna kolonizacija več predelov.¹

Dober primer razporeditve kolonizacije v populaciji zdravih moških in nenosečih žensk predstavlja raziskava Blissa in sod., v kateri je znašala celotna kolonizacija 33 odstotkov.⁷ Med koloniziranimi preiskovanci je imelo 88 odstotkov bakterijo v črevesu, 27 odstotkov v sečnici in 57 odstotkov (žensk) v nožnici. Pri 35 odstotkih oseb so ugotovili sočasno kolonizacijo več predelov telesa. Glavni dejavniki tveganja za kolonizacijo so bili spolna aktivnost, uporaba tampona, slaba higiena rok in pitje mleka.⁷

V podobni raziskavi stanovalcev študentskega doma, ki se je osredotočila predvsem na ugotavljanje različnih načinov prenosa bakterije v zdravi populaciji, so ugotovili, da so se dejavniki tveganja za kolonizacijo razlikovali glede na mesto kolonizacije in spol, kar nakazuje različne načine prenosa bakterije. Zelo malo je bilo sookuženih parov sstanovalcev (7 odstotkov), med katerimi je imelo zgolj 20 odstotkov isti sev bakterije.⁸ Za primerjavo je bilo med heteroseksualnimi spolnimi partnerji sočasno koloniziranih 48 odstotkov parov, med katerimi z istim sevom 86 odstotkov.⁹

Na podlagi obstoječih raziskav menimo, da obstaja več načinov prenosa SGB, in sicer večina pridobi bakterijo prek **fekalno-oralne** poti, to je z oralnimi spolnimi odnosi, slabo higieno, tesnim stikom ali nekaterimi živili. Ko je posameznik koloniziran, bakterijo lahko prenese na različne predele telesa, predvsem na predel urogenitalnega trakta. Slednji način je zaradi anatomskih lastnosti še posebej pogost pri ženskah.^{8,9}

Kolonizacija s SGB v nosečnosti je nujni in najpomembnejši dejavnik tveganja za prenos in nastanek bolezni pri novorojenčku. Ocenjujejo, da je bila v svetovnem merilu stopnja kolonizacije nosečnic v letih od 1997 do 2015 v povprečju 18-odstotna in se je razlikovala glede na geografsko območje.¹⁰ Najnižja je bila v jugovzhodni Aziji (11 odstotkov) in najvišja v Afriki (22 odstotkov). V Evropi je bila kolonizacija 19-odstotna.¹⁰ V Sloveniji smo do sedaj opravili dve raziskavi o prevalenci kolonizacije nosečnic. V prvi je Fišerjeva s sod. ugotovila, da je bila v severnoprimerški regiji kolonizacija nosečnic v letih 1999 in 2000 od 22- do 26-odstotna.¹¹ V nedavni raziskavi iz pretežno osrednje slovenske regije so Lučovnik in sod. v letih 2013 in 2014 ugotovili 17-odstotno kolonizacijo nosečnic.¹²

Na delež ugotovljene kolonizacije nosečnic vplivajo številni dejavniki, ki so odvisni od dejanske stopnje kolonizacije nosečnice in od metode, s katero kolonizacijo dokazujemo. V prvem primeru govorimo o dejavnikih tveganja za kolonizacijo, ki so podobni kot v splošni populaciji. Poleg spolne aktivnosti, higiene, prehranskih navad v zadnjem obdobju pogosto opisujejo tudi vpliv indeksa telesne teže, s katerim se delež kolonizacije veča.^{13,14}

Dinamika kolonizacije s SGB v nosečnosti je najverjetneje bolj kompleksna, kot si predstavljamo. V danski raziskavi so Hansen in sod. spremljali 77 žensk v času nosečnosti in prvo leto po porodu.¹⁵ Z zaporednim jemanjem brisov nožnice in danke so ugotovili, da samo 53 odstotkov žensk trajno ni bilo koloniziranih s SGB. Preostalih 28 odstotkov žensk je bilo stalno in 19 odstotkov intermitentno koloniziranih z bakterijo. Pri analizi genotipov bakterije so ugotovili, da je bila populacija SGB pri posameznih nosečnicah genotipsko homogena, sevi pa so se med posameznimi nosečnicami razlikovali. Vsaka

nosečnica je imela svojo »hišno« bakterijo. Za detekcijo je bilo pomembno trenutno razmerje SGB v primerjavi z drugimi bakterijami črevesne flore.¹⁵

V nadaljevanju si bomo pogledali diagnostične metode, ki jih uporabljamo za prepoznavanje koloniziranih nosečnic.

Diagnostične metode

Detekcija kolonizacije s SGB pri nosečnicah je zelo pomemben element pri učinkovitem preprečevanju zgodnjih invazivnih okužb novorojenčkov. Med porodom se bakterija prenese na otroka pri 50 odstotkih koloniziranih nosečnic, od tega 1–2 odstotka otrok razvije klinično sliko invazivne okužbe.^{16,17} Z dobrim prepoznavanjem koloniziranih nosečnic in uporabo obporodne antibiotične profilakse v času poroda lahko preprečimo 90 odstotkov vseh vertikalnih prenosov SGB.¹⁷

Antigenski test

V preteklosti so razvili številne antigenske teste za dokazovanje antigena SGB iz urogenitalnega trakta, ki pa so se neodvisno od detekcijske metode (lateksna aglutinacija, encimsko imunski test, optični imunski test) izkazali za ne dovolj občutljive za uporabo neposredno iz kužnine in brez predhodne obogatitve v tekočem gojišču. Količina bakterij pri kolonizaciji je namreč lahko zelo nizka. V primerjavi z obogateno kulturo je občutljivost antigenskih testov 15–74 odstotkov in jih zato za ugotavljanje kolonizacije ne priporoča nobeno strokovno združenje.^{17–19}

Mnogo komercialnih ponudnikov tovrstne teste oglašuje kot hitre, zanesljive in poceni, zato sta potrebna previdnost in poznavanje pri izbiri načina testiranja.

Obogatena kultura

Mikrobiološka diagnostika ugotavljanja kolonizacije s SGB temelji na obogateni kulturi, pri kateri bris nožnice in danke najprej kultiviramo v selektivnem tekočem gojišču (tj. Todd-Hewittov bujon z dodatkom 15 mg/L naldiksične kisline in 10 mg/L kolistina ali 8 mg/L gentamicina; THBS) in ga po 16–24 urah precepimo na enega izmed trdnih gojišč – krvni agar, krvni agar Columbia z dodatkom kolistina in naldiksične kisline (agar CNA) ali katero izmed komercialnih kromogenih gojišč. Precepljena trdna gojišča je treba dodatno kultivirati do 48 ur.^{17,19,20}

Identifikacija tipičnih kolonij na trdnih gojiščih se v zadnjem času večinoma izvaja z masno spektrometrijo MALDI-TOF (*angl. Matrix Assisted Laser Desorption/Ionisation Time of Flight*). Lahko pa jo izvajamo tudi s katero izmed starejših identifikacijskih metod (lateksna aglutinacija, biokemični ali molekularni testi). Zaenkrat je samo z uporabo obogatene kulture mogoče testirati občutljivost SGB za antibiotike, kar je pomembno predvsem v primerih preobčutljivosti za beta laktamske antibiotike.

Velik pomen sočasnega odvzema brisa nožnice in danke za ugotavljanje kolonizacije v nosečnosti so ugotovili že v prvih raziskavah v sedemdesetih in osemdesetih letih. Razmerje med detekcijo kolonizacije v nožnici in danki se vedno giblje okoli 1 : 2 v korist danke.²¹ Prav tako so že zelo zgodaj ugotovili velik pomen obogatitve v tekočem gojišču v primerjavi z neposrednim nacepljanjem na trdno gojišče. Brez obogatitve je lažno negativnih približno 50 odstotkov koloniziranih nosečnic.^{17,22}

Čas odvzema kužnine igra pomembno vlogo pri prepoznavanju nosečnic, ki naj prejmejo profilakso. Testiranje v poznem tretjem trimesečju je vedno veljalo za oceno kolonizacije v času poroda. Občutljivost in specifičnost testiranja v 35.–37. tednu nosečnosti za napoved kolonizacije v času poroda znaša 87 in 96 odstotkov.²³ Natančnost ocene kolonizacije v času poroda je tem boljša, čim bližje porodu smo opravili testiranje. V okolju, kjer je aktivno ugotavljanje kolonizacije osnovni način preventive pred invazivnimi neonatalnimi okužbami, smo v današnjem času priča dejstvu, da večino zbolelih otrok (61 odstotkov) predstavljajo otroci, rojeni materam z negativnim presejalnim testom, in kaže na dejstvo, da vseh invazivnih okužb novorojenčkov tudi s tem načinom ni mogoče preprečiti.²⁴

Pri obogateni kulturi moramo v laboratorij transportirati žive bakterijske celice, zato je zelo pomembna uporaba brisov s transportnim gojiščem. Tradicionalno smo uporabljali brise z bombažno konico in poltrdnim transportnim gojiščem. Danes vse pogosteje uporabljamo brise s konicami iz različnih umetnih materialov in urejeno razporeditvijo vlaken (t. i. flocked brisi), ki so se v nekaterih raziskavah izkazali za boljše v primerjavi s tradicionalnimi.²⁵ Bakterije ohranijo viabilnost na brisu najmanj 48 ur na sobni temperaturi. Kadar brisov ne moremo poslati v laboratorij takoj, jih lahko hranimo v hladilniku (4 °C) do štiri dni.¹⁷

Molekularni testi

Uporaba molekularnih metod v mikrobiologiji je korenito spremenila mikrobiološko diagnosticirano. Tudi na področju ugotavljanja kolonizacije nosečnic s SGB so razvili številne molekularne teste, med katerimi je šest takšnih, ki so pridobili odobritev ameriškega Urada za varno hrano in zdravila (*angl. Food and Drug Administration; FDA*). Med njimi so trije namenjeni testiranju neposredno iz kužnine in trije testiranju po predhodni obogatitvi (tabela 1). Tovrstni testi so sicer bistveno dražji od obogatene kulture, vendar je njihova prednost predvsem v hitrosti izvedbe (1–2 uri).

Tabela 1: Molekularni testi, ki jih je odobril ameriški Urad za varno hrano in zdravila (*angl. Food and Drug Administration; FDA*)

Molekularni test	Leto odobritve	Način testiranja	Tarča (gen)	Občutljivost ¹	Specifičnost ¹
IDI Strep B	2002	Direktno	<i>cfb</i>	94%	95%
Smart GBS	2006	Direktno	<i>cfb</i>	81%	96%
		Po obogatitvi		98%	90%
Xpert GBS	2006	Direktno	<i>cfb</i>	94%	94%
Xpert GBS LB	2012	Po obogatitvi	<i>cfb</i>	99%	92%
BD Max GBS	2012	Po obogatitvi	<i>cfb</i>	np ²	np
Illumigene GBS	2012	Po obogatitvi	neznana	98%	93%

¹ Občutljivost in specifičnost, kot sta navedeni v dokumentaciji FDA (*dosegljivo na www.fda.org*).

² np - ni podatka; podani sta samo negativna in pozitivna napovedna vrednost 100 % in 100 %.

Testiranje ob porodu neposredno iz kužnine je možnost, ki so jo omogočili prav molekularni testi s skrajšanjem časa testiranja. Na ta način se lahko izognemo primerom, ko nosečnica pridobi bakterijo po 35. in 37. tednu nosečnosti. Čeprav so trenutni testi hitri, v mnogo primerih to ni dovolj hitro za vse nosečnice, ki rodijo, še preden je test dokončan. Poleg tega se je v mnogo raziskavah izkazalo, da je občutljivost molekularnih testov brez predhodne obogatitve nekoliko nižja od obogatene kulture. Nadaljnjo težavo pri uporabi teh testov pa predstavljajo tudi tehnično »neuspešni« testi, pri

katerih je treba test ponoviti, in morebitna oddaljenost laboratorija od porodnišnice, kar lahko dodatno podaljša čas do rezultata.

Testiranje po obogatitvi združuje prednosti obogatene kulture in molekularnih testov. Pri tem načinu bris, odvzet med 35. in 37. tednom nosečnosti, najprej obogatimo v selektivnem tekočem gojišču za 18–24 ur in nato izvedemo molekularni test. V zadnjem obdobju so bile objavljene nekatere raziskave, ki ugotavljajo, da je občutljivost takšnega način testiranja bistveno boljša od obogatene kulture.^{26,27} V raziskavi, ki smo jo opravili na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani, smo s tovrstnim testiranjem ugotovili 20 odstotkov več koloniziranih nosečnic kot izključno z obogateno kulturo.²⁸ Končni rezultati so na voljo naslednji dan, kar je do 48 ur hitreje kot v primeru testiranja z obogateno kulturo. V tabeli 2 primerjamo diagnostične metode za ugotavljanje kolonizacije nosečnic s SGB.

Tabela 2: Načini mikrobiološkega testiranja za ugotavljanje kolonizacije nosečnic in njihove osnovne lastnosti

Tip testa	Trajanje	Cena	Občutljivost	Antibiogram	Priporočilo
Antigenski	do 1 h	Nizka	Nizka	Ne	Ne
Obogatena kultura	24–72 h	Nizka	Srednja	Da	Da
Molekularni	1–2 h	Visoka	Srednja	Ne	Da
Molekularni po obogatitvi	24 h	Visoka	Visoka	Pogojno	Da

Kako se pravilno odločiti ?

Obogatena kultura je »zlati standard« za ugotavljanje kolonizacije nosečnic med 35. in 37. tednom nosečnosti. Metoda ima številne prednosti, žal pa so predvsem zadnje objave, ki govorijo o slabši občutljivosti tovrstnega testiranja, njeno vrednost zmanjšale. Dolgo testiranje (do 72 h) je prav tako velika težava predvsem v primerih grozečega prezgodnjega poroda. Testiranje nosečnic ob porodu z molekularnimi testi je zaradi trenutnih omejitev tako samih testov (čas, občutljivost) kakor tudi infrastrukture (laboratorij/porodnišnica) manj primerno. V trenutnih razmerah se zdi najprimernejša rešitev testiranje z molekularnimi metodami po obogatitvi. S tem bi povečali občutljivost obstoječega testiranja z obogateno kulturo, skrajšali čas do rezultata na 24 ur, ohranili možnost spremljanja odpornosti SGB proti antibiotikom in izkoristili obstoječo mrežo mikrobioloških laboratorijev.

Zaključek

Prevalenca nosečnic, ki so kolonizirane s SGB, je v Sloveniji med 17- in 24-odstotna. Kljub visoki kolonizaciji je ocena kritično odvisna od uporabljenih diagnostičnih metod. Kombinacija obogatene kulture in molekularnega testiranja se je izkazala kot najbolj občutljiva metoda. Učinkovit program preventive zgodnjih okužb novorojenčkov s SGB zahteva dobro sodelovanje številnih strokovnih združenj, tako ginekologov, pediatrov, mikrobiologov, epidemiologov kot drugih.

Literatura

1. Jorgensen JH. Manual of Clinical Microbiology. 11 ed. ASM Press; 2015. 383–402.
2. Fry RM. Fatal infections by haemolytic streptococcus group B. The Lancet. 1938;9:199–201.
3. Eickhoff TC, Klein JO, Daly AK, Ingall D, Finland M. Neonatal sepsis and other infections due to group B beta-hemolytic streptococci. N Engl J Med. 1964;271:1221–8.
4. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB, et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. N Engl J Med. 2000;342:15–20.
5. Farley MM. Group B streptococcal disease in nonpregnant adults. Clin Infect Dis. 2001;33:556–61.
6. Barcaite E, Bartusevicius A, Tameliene R, Kliucinskas M, Maleckiene L, Nadisauskiene R. Prevalence of maternal group B streptococcal colonisation in European countries. Acta Obstet Gynecol Scand. 2008;87:260–71.
7. Bliss SJ, Manning SD, Tallman P, Baker CJ, Pearlman MD, Marrs CF, et al. Group B Streptococcus colonization in male and nonpregnant female university students: a cross-sectional prevalence study. Clin Infect Dis. 2002;34:184–90.
8. Manning SD, Neighbors K, Tallman PA, Gillespie B, Marrs CF, Borchardt SM, et al. Prevalence of group B streptococcus colonization and potential for transmission by casual contact in healthy young men and women. Clin Infect Dis. 2004;39:380–8.
9. Manning SD, Tallman P, Baker CJ, Gillespie B, Marrs CF, Foxman B. Determinants of co-colonization with group B streptococcus among heterosexual college couples. Epidemiology. 2002;13:533–9.
10. Kwatra G, Cunnington MC, Merrall E, Adrian PV, Ip M, Klugman KP, et al. Prevalence of maternal colonisation with group B streptococcus: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2016;16:1076–84.
11. Fišer J, Špacapan S, Prinčič D, Frelig T. Odkrivanje kolonizacije nosečnic z bakterijo *Streptococcus agalactiae* v severnoprimorski regiji. Zdrav Vestn. 2001;70:623–6.
12. Lučovnik M, Tul Mandič N, Krivec JL, Kolenc U, Jeverica S. Prevalenca kolonizacije z bakterijo *Streptococcus agalactiae* pri nosečnicah v Sloveniji v obdobju 2013–2014. Zdrav Vestn. 2016;85:393–400.
13. Alvareza MD, Subramaniam A, Tang Y, Edwards RK. Obesity as an independent risk factor for group B streptococcal colonization. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016;58:1–4.
14. Kleweis SM, Cahill AG, Odibo AO, Tuuli MG. Maternal Obesity and Rectovaginal Group B *Streptococcus* Colonization at Term. Infect Dis Obstet Gynecol. 2015;2015:1–5.
15. Hansen SM, Ulbjerg N, Kilian M, Sørensen UBS. Dynamics of *Streptococcus agalactiae* colonization in women during and after pregnancy and in their infants. J Clin Microbiol. 2004;42:83–9.
16. Boyer KM, Gotoff SP. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. N Engl J Med. 1986;314:1665–9.
17. Verani JR, McGee L, Schrag SJ, Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease-revised guidelines from CDC, 2010. MMWR Recomm Rep. 2010. p. 1–36.
18. Yancey MK, Armer T, Clark P, Duff P. Assessment of rapid identification tests for genital carriage of group B streptococci. Obstet Gynecol. 1992;80:1038–47.
19. Di Renzo GC, Melin P, Berardi A, Blennow M, Carbonell-Estrany X, Donzelli GP, et al. Intrapartum GBS screening and antibiotic prophylaxis: a European consensus conference. J Matern Fetal Neonatal Med. 2014;28:1–17.
20. Vovko P. Assessment of laboratory procedures for group B streptococci screening in pregnant women. Zdrav Vestn. 2007;76:33–9.

21. Badri MS, Zawaneh S, Cruz AC, Mantilla G, Baer H, Spellacy WN, et al. Rectal colonization with group B streptococcus: relation to vaginal colonization of pregnant women. *J Infect Dis.* 1977;135:308–12.
22. Platt MW, McLaughlin JC, Gilson GJ, Wellhoner MF, Nims LJ. Increased recovery of group B *Streptococcus* by the inclusion of rectal culturing and enrichment. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1995;21:65–8.
23. Yancey MK, Schuchat A, Brown LK, Ventura VL, Markenson GR. The accuracy of late antenatal screening cultures in predicting genital group B streptococcal colonization at delivery. *Obstet Gynecol.* 1996;88:811–5.
24. van Dyke MK, Phares CR, Lynfield R, Thomas AR, Arnold KE, Craig AS, et al. Evaluation of universal antenatal screening for group B Streptococcus. *N Engl J Med.* 2009;360:2626–36.
25. Buchan BW, Olson WJ, Mackey T-LA, Ledebner NA. Clinical evaluation of the walk-away specimen processor and ESwab for recovery of *Streptococcus agalactiae* isolates in prenatal screening specimens. *J Clin Microbiol.* 2014;52:2166–8.
26. Aila El NA, Tency I, Claeys G, Saerens B, Cools P, Verstraelen H, et al. Comparison of different sampling techniques and of different culture methods for detection of group B streptococcus carriage in pregnant women. *BMC Infect Dis.* 2010;10:285.
27. Couturier BA, Weight T, Elmer H, Schlaberg R. Antepartum Screening for Group B Streptococcus by Three FDA-Cleared Molecular Tests and Effect of Shortened Enrichment Culture on Molecular Detection Rates. *J Clin Microbiol.* 2014;52:3429–32.
28. Jeverica S, Kotnik E, Lučovnik M, Tul Mandić N. Ugotavljanje nosilstva bakterije *Streptococcus agalactiae* v nosečnosti – ali moramo v diagnostiki narediti naslednji korak? *Zdrav Vestn.* 2016;85:15–23.

Mateja Lasič¹, Miha Lučovnik¹, Maja Pavčnik², Tina Kaparič²,
Miha Ciringer², Jana Lozar Krivec³, Petja Fister³,
Gregor Nosan³, Liza Lea Lah⁴, Irena Štucin Gantar¹,
Manica Mueller-Premru⁵, Nataša Tul Mandić¹, Samo Jeverica⁵

¹ Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana

² Klinični oddelek za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo, Kirurška klinika, UKC Ljubljana

³ Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana

⁴ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana

⁵ Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

EPIDEMIOLOGIJA INVAZIVNIH OKUŽB S STREPTOKOKOM SKUPINE B V SLOVENIJI

EPIDEMIOLOGIJA INVAZIVNIH OKUŽB S STREPTOKOKOM SKUPINE B V SLOVENIJI

Izvleček

Izhodišča. V prispevku prikazujemo epidemiološke in klinične značilnosti invazivnih neonatalnih okužb s streptokokom skupne B (SGB) v Sloveniji v obdobju 2003–2013.

Metode. Izvedli smo retrospektivno kohortno raziskavo. Vključili smo otroke, stare 0–90 dni, rojene v Sloveniji in hospitalizirane v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (UKCL). Primere smo iskali s pomočjo (i) šifriranih diagnoz (MKB-10) in (ii) mikrobioloških podatkov o bakterijskih izolatih. Iz medicinske dokumentacije smo izluščili podatke o kliničnem poteku bolezni ter podatke o nosečnosti, porodu in ukrepih preprečevanja.

Rezultati. V končni nabor in analizo smo vključili 144 otrok, 72,9 odstotka ($n=105$) na podlagi šifriranih diagnoz in 27,1 odstotka ($n=39$) na podlagi mikrobioloških podatkov. Za zgodnjo invazivno okužbo je zbolelo 74,3 odstotka ($n=107$) otrok, od tega jih je 95,3 odstotka ($n=102$) zbolelo v prvih treh dneh po porodu. V času hospitalizacije je umrlo 4,2 odstotka ($n=6$) otrok. Ultrazvočno ugotovljena periventrikularna levkomalacija (PVL) je bila prisotna pri 18,3 odstotka ($n=23$) otrok, intraventrikularna krvavitev tretje ali četrte stopnje (IVH 3/4) pa pri 4,8 odstotka ($n=6$) otrok. Težke posledice prebolele streptokokne okužbe (kombiniran izid smrt ali PVL ali IVH 3/4) so bile prisotne pri skupno 30 otrocih (20,8 odstotka). Ocenjena incidenca invazivne okužbe je znašala 0,72/1000 živorojenih otrok, od tega 0,53/1000 za zgodnji in 0,18/1000 za pozni tip. Dejavniki tveganja za zgodnjo invazivno okužbo pri novorojenčku so bili prisotni pri 47,9 odstotka ($n=68$) porodih. Obporodno antibiotično profilakso je skupno prejelo 16,9 odstotka ($n=24$) porodnic.

Zaključki. Ugotovili smo visoko incidenco invazivnih okužb novorojenčkov s SGB v Sloveniji. Ob nizki smrtnosti je bil delež otrok z ultrazvočno ugotovljeno patologijo visok. Uporaba obporodne antibiotične profilakse ob prisotnih dejavniki tveganja, predvsem ob nedonošenosti, je bila nizka. Polovica zbolelih otrok se je rodila mamam brez dejavnikov tveganja.

Uvod

Streptococcus agalactiae (streptokok skupine B oz. SGB iz angl. *streptococcus group B*) je po Gramu pozitivna bakterija, ki povzroča hude okužbe novorojenčkov in otrok do tretjega meseca starosti. Incidence tovrstnih okužb pri nas do sedaj nismo sistematično spremljali. Prav tako nismo vedeli, kolikšen delež neonatalne obolevnosti in umrljivosti je v Sloveniji povezan s temi okužbami. Na podlagi nekaterih mikrobioloških podatkov in raziskav pa smo lahko sklepali, da so te okužbe tudi v Sloveniji pomemben javnozdravstveni problem (1, 2, 3).

Metode

Raziskavo smo zastavili kot retrospektivno raziskavo. Preučevali smo kohorto otrok v starosti 0–90 dni, rojenih med januarjem 2003 in decembrom 2013 ter hospitaliziranih na treh oddelkih UKCL: na Kliničnem oddelku (KO) za perinatologijo Ginekološke klinike, KO za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo ter KO za neonatologijo Pediatrične klinike.

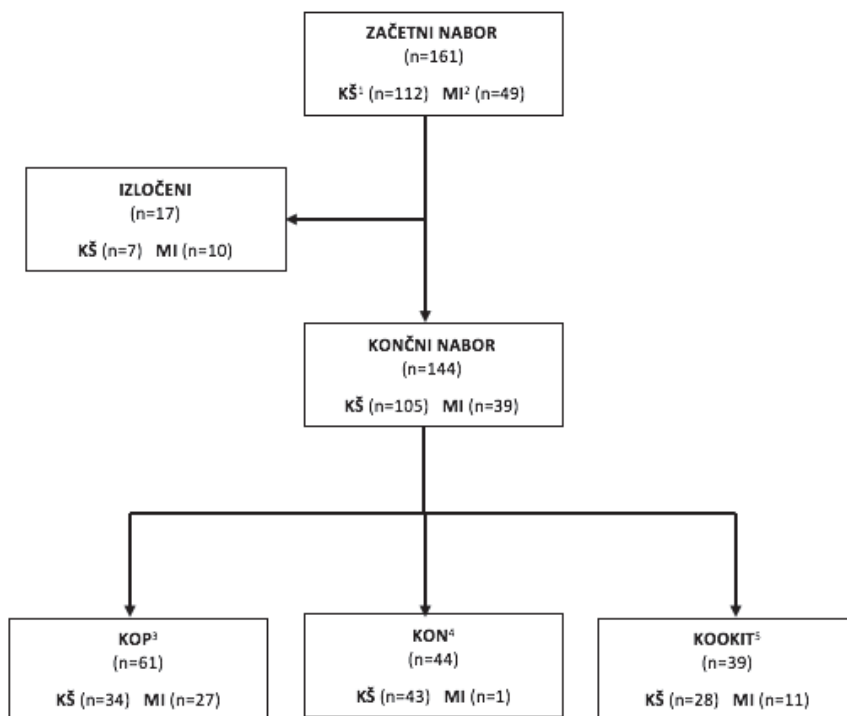
V prvi fazi smo za omenjeno časovno obdobje poiskali zbolele otroke na podlagi šifrirane diagnoze (MKB-10) (4) v bolnišničnem informacijskem sistemu. V drugi fazi smo zbolele otroke poiskali s pomočjo mikrobioloških podatkov o bakterijskih izolatih bolnikov (osamljen SGB iz invazivnih kužnin, tj. hemokultura, likvor, aspirat traheje) iz baze podatkov Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani od leta 2006 dalje. Oba nabora otrok smo združili, izločili dvojnike ter pripravili končni nabor bolnikov, za katere smo pridobili popis bolezni in porodni zapisnik.

Rezultati

Otroci

Vključeni in izključeni otroci

V osnovni nabor bolnikov smo vključili 161 živorojenih otrok, od tega 69,6 odstotka ($n=112$) na podlagi šifrirane diagnoze in 30,4 odstotka ($n=49$) na podlagi mikrobioloških podatkov. Po pregledu popisov bolezni smo iz osnovnega nabora izločili 10,6 odstotka ($n=17$) bolnikov, saj pri njih niso bili izpolnjeni vključitveni kriteriji za invazivno streptokokno okužbo. V končni nabor in analizo smo tako vključili 144 otrok, od tega 72,9 odstotka ($n=105$) na podlagi šifrirane diagnoze in 27,1 odstotka ($n=39$) na podlagi mikrobioloških podatkov. Razporeditev vključenih otrok po kliničnih oddelkih prikazuje slika 1.



Slika 1: Vključeni in izključeni otroci.

¹ KŠ – otroci, vključeni glede na klinični šifrant MKB-10

² MI – otroci, vključeni glede na mikrobiološki rezultat

³ KOP – Klinični oddelek za perinatologijo

⁴ KON – Klinični oddelek za neonatologijo

⁵ KOOKIT – Klinični oddelek za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo

Demografski podatki otrok

Osnovni demografski podatki in nekatere značilnosti končnega nabora bolnikov so prikazani v tabeli 1. V končnem naboru je bilo 47,9 odstotka (n=69) deklic in 52,1 odstotka (n=75) dečkov. Otroci so bili rojeni povprečno v 35. tednu nosečnosti (23.–41. teden nosečnosti, mediana 37. teden nosečnosti). Donošanih je bilo 55,5 odstotka (n=73) in nedonošenih 45,5 odstotka (n=61) otrok. Porodna teža je v povprečju znašala 2705 gramov (500–5320 gramov, mediana 2980 gramov).

Tabela 1: Demografski podatki otrok z invazivno okužbo s streptokokom skupine B (SGB) v Sloveniji v časovnem obdobju 2003–2013.

Demografski parameter	Zgodnja okužba ¹		Kasna okužba ²		Skupaj n (%)	p-vrednost
	n	(%)	n	(%)		
Spol						
Skupaj	107	(74,3)	37 (25,7)		144 (100,0)	
Dečki	56	(52,3)	19 (51,4)		75 (52,1)	0,534
Deklice	51	(47,7)	18 (48,6)		69 (47,9)	0,534
Donošenost (<i>n</i> =134)						
Nedonošeni (< 37 tednov)	38	(37,3)	23 (71,9)		61 (45,5)	<0,001
Donošeni (≥ 37 tednov)	64	(62,7)	9 (28,1)		73 (54,5)	<0,001
Gestacijska teža (<i>n</i> =141)						
< 2500 g	30	(28,3)	21 (60,0)		51 (36,2)	<0,001
≥ 2500 g	76	(71,7)	14 (40,0)		90 (63,8)	<0,001
Porodnišnica ³ (<i>n</i> =141)						
Ljubljana	48	(44,9)	25 (67,6)		73 (50,7)	0,030
Postojna	16	(15,0)	2 (5,4)		18 (12,5)	0,137
Celje	12	(11,2)	4 (10,8)		16 (11,1)	0,571
Slovenj Gradec	10	(9,3)	1 (2,7)		11 (7,6)	0,205
Novo mesto	6	(5,6)	0 (0,0)		6 (4,2)	0,184
Druga ⁴	15	(14,0)	2 (5,4)		17 (11,8)	0,168
Oddelek zdravljenja ⁵						
KO za perinatologijo	48	(44,9)	13 (35,1)		61 (42,4)	0,175
KO za neonatologijo	31	(29,0)	13 (35,1)		44 (30,6)	0,307
KO otroško kirurgijo in intenzivno terapijo	28	(26,2)	11 (29,7)		39 (27,1)	0,413
Vključitev na podlagi						
Kliničnega šifriranja (KŠ) ⁶	81	(75,7)	24 (64,9)		105 (72,9)	0,144
Mikrobiološkega izolata (MI) ⁷	26	(24,3)	13 (35,1)		39 (27,1)	0,144

¹ Zgodnja invazivna okužba s streptokokom skupne B (0–6 dni)

² Kasna invazivna okužba s streptokokom skupine B (7–90 dni)

³ Matična porodnišnica, v kateri se je začel porod

⁴ Druga: porodnišnice z manj kot šestimi bolnimi otroki: Kranj (*n*=5), Izola (*n*=4), Jesenice (*n*=2), Trbovlje (*n*=2), Murska Sobota (*n*=1), Nova Gorica (*n*=1), Ptuj (*n*=1), Brežice (*n*=1)

⁵ Oddelek zdravljenja v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana

⁶ Vključeni na podlagi šifriranja po Mednarodni klasifikaciji bolezni 10, Avstralska modifikacija¹⁶

⁷ Vključeni na podlagi osamljenega invazivnega izolata iz krvi, likvorja ali aspirata traheje v obdobju 0–90 dneva starosti

KO klinični oddelek

Klinične značilnosti in izhod bolezni

Podatki o zdravljenju in izhodu bolezni pri novorojenčkih so prikazani v tabeli 2. Zgodnja invazivna okužba je bila prisotna pri 74,3 odstotka (*n*=107) otrok, od tega jih je 95,3 odstotka (*n*=102) zbolelo v prvih treh dneh po porodu. Zgodnja oblika okužbe je bila pogostejša pri donošnih otrocih, medtem ko je bila pozna oblika okužbe pogostejša pri nedonošenih otrocih. Delež mikrobiološko potrjenih okužb je znašal 98,6 odstotka (*n*=142). SGB je bil osamljen iz invazivnih kužnin pri 66,6 odstotka (*n*=96) otrok, medtem ko je bil ob tipični klinični sliki streptokok osamljen iz površinskih kužnin pri 31,9 odstotka (*n*=46) otrok.

Tabela 2: Klinični potek invazivnih okužb s streptokokom skupine B (SGB) v Sloveniji v časovnem obdobju 2003–2013.

Klinični parameter	Zgodnja okužba ¹ n (%)	Kasna okužba ² n (%)	Skupno n (%)	p-vrednost
Tip invazivne bolezni				
Skupaj	107 (74,3)	37 (25,7)	144 (100,0)	nd
Sepsa ³	62 (70,5)	23 (71,9)	85 (70,8)	0,536
Meningitis	9 (8,4)	14 (37,8)	23 (16,0)	<0,001
Antibiotična terapija (n=115)				
≤ 7 dni	25 (30,1)	3 (9,4)	28 (24,3)	0,015
> 7 dni	58 (69,9)	29 (90,6)	87 (75,7)	0,015
Mehanska ventilacija (n=144)				
Da	52 (48,6)	26 (70,3)	78 (54,2)	0,018
≤ 7 dni	33 (63,5)	9 (34,6)	42 (53,8)	0,029
> 7 dni	19 (36,5)	17 (65,4)	36 (46,2)	0,029
Vazopresorji (n=136)				
Ne	67 (66,3)	23 (65,7)	90 (66,2)	0,551
Da	34 (33,7)	12 (34,3)	46 (33,8)	0,551
Ultrazvok glave (n=126)				
Normalno	64 (66,7)	14 (46,7)	78 (61,9)	0,041
PVL ⁴	16 (16,7)	7 (23,3)	23 (18,3)	0,283
IVH 3/4 ⁵	4 (4,2)	2 (6,7)	6 (4,8)	0,439
Druga patologija ⁶	12 (12,5)	7 (23,3)	19 (15,1)	0,096
Izhod bolezni (n=134)				
Smrt	4 (4,0)	2 (6,1)	6 (4,5)	0,459
PVL ali IVH 3/4	18 (17,8)	6 (16,2)	24 (17,9)	0,574
Smrt ali PVL ali IVH 3/4	22 (21,8)	8 (24,2)	30 (22,4)	0,469
Smrt ali katerakoli patologija na UZ glave	30 (29,7)	17 (51,5)	47 (35,1)	0,020

¹ Zgodnja invazivna okužba s streptokokom skupne B (0–6 dni)

² Kasna invazivna okužba s streptokokom skupine B (7–90 dni)

³ Pri klinični oceni sepse smo upoštevali prisotnost kliničnih znakov SIRS (angl. systemic inflammatory response syndrome) in prisotnosti etiologije

⁴ PVL – periventrikularna levkomalacija

⁵ IVH 3/4 – intraventrikularna krvavitev tretje oz. četrte stopnje

⁶ Druga patologija: znaki infarkta, ishemijske, atrofije, meningitisa, vaskulopatij, higroma, difuznih okvar možganovine in drugo

Pri 83,3 odstotka (n=120) otrok smo na podlagi popisov lahko ocenili prisotnost SIRS (angl. systemic inflammatory response syndrome). Kriteriji SIRS (5) so bili izpolnjeni pri 70,8 odstotka (n=85) otrok, in sicer približno v enakem deležu v skupini zgodnjih (70,5 odstotka) in poznih okužb (71,9 odstotka). Klinična slika meningitisa je bila pogostejša v skupini poznih okužb (37,8 proti 8,4 odstotka; p < 0,001). Delež klinične slike pljučnice glede na pridobljene podatke iz popisov nismo mogli zanesljivo opredeliti.

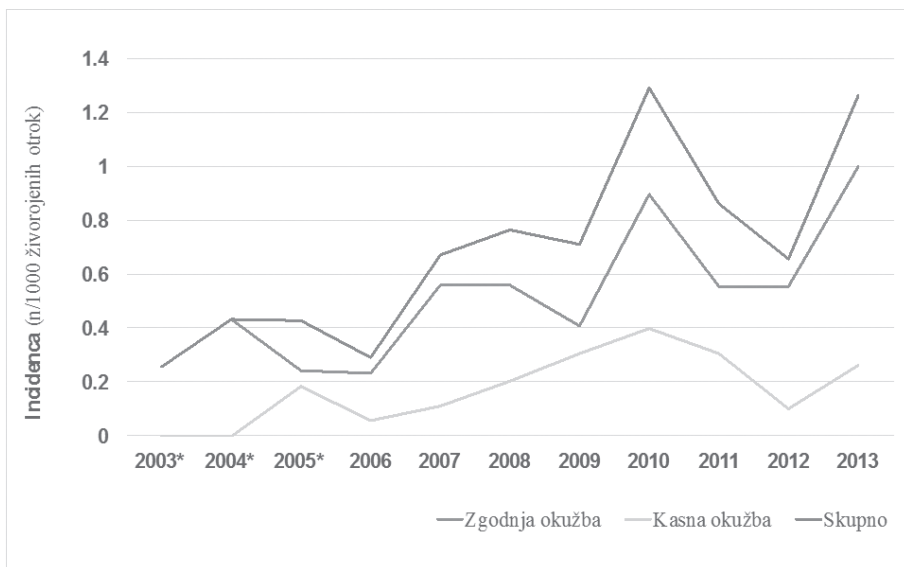
Antibiotično terapijo so med zdravljenjem prejeli vsi otroci. Otroci so bili zdravljeni najmanj polnih sedem dni (24,3 odstotka), večina je antibiotično zdravljenje prejela dlje časa (75,7 odstotka).

Mehansko ventilacijo je potrebovalo 54,2 odstotka (n=78) zbolelih otrok, pogosteje v skupini otrok s pozno obliko okužbe (70,3 proti 48,6 odstotka; p=0,018). Več kot 7 dni je mehansko ventilacijo potrebovalo 46,2 odstotka zbolelih otrok. Hemodinamsko

podporo z vazopresorji je potrebovalo 33,8 odstotka ($n=46$) otrok, pri čemer se delež med zgodnjo in pozno obliko okužbe ni razlikoval. V času hospitalizacije je umrlo 4,2 odstotka ($n=6$) otrok. Ultrazvočna preiskava glave je bila v času hospitalizacije opravljena pri 87,5 odstotka ($n=126$) otrok. Periventrikularna levkomalacija (PVL) je bila prisotna pri 18,3 odstotka ($n=23$) otrok, intraventrikularna krvavitev tretje ali četrte stopnje (IVH 3/4) pri 4,8 odstotka ($n=6$) otrok, pri 15,1 odstotka ($n=19$) otrok je bila prisotna druga ultrazvočna patologija možganskih struktur. Težke posledice prebolele streptokokne okužbe (kombiniran izid smrt ali PVL ali IVH 3/4) so bile prisotne pri 30 otrocih (22,4 odstotka) brez razlik v deležu med zgodnjo in pozno obliko okužbe.

Incidenca invazivne okužbe

V Sloveniji se je po podatkih Statističnega letopisa Republike Slovenije v letih 2003–2013 rodilo 223.206 živorojenih otrok, od tega v porodnišnicah, ki gravitirajo v UKCL, 200.885 (=90 odstotkov) otrok. Tako ocenjena incidenca invazivne okužbe s streptokokom skupine B je v povprečju znašala 0,72/1000 živorojenih otrok, od tega incidenca zgodnjega tipa okužbe 0,53/1000 in incidenca poznega tipa okužbe 0,18/1000 živorojenih otrok. Incidenca okužb po posameznih letih je prikazana na sliki 2.



Slika 2: Gibanje incidence invazivnih okužb s streptokokom skupine B (SGB) v Sloveniji v letih 2003–2013.

Zgodnja (invazivna) okužba s streptokokom skupne B (0–6 dni)

Pozna (invazivna) okužba s streptokokom skupine B (7–90 dni)

Skupno: zgodnja + kasna invazivna okužba

* Vključeni samo bolniki na podlagi kliničnega šifriranja

Matere in porodi

Demografski podatki mater

Skupno se je 144 otrok, vključenih v končni nabor otrok, rodilo 142 materam. Njihova povprečna starost je bila 29 let (17–42 let). Tip poroda je bil znan pri 91,5 odstotka ($n=130$) mater. Z vaginalnim porodom se je končalo 71,8 odstotka ($n=102$) nosečnosti, medtem ko je bil carski rez opravljen pri 19,7 odstotka ($n=28$) mater. Večina nosečnosti je bila enoplodnih (83,1 odstotka ($n=118$)). Pri 56,3 odstotka ($n=80$) primerov

je šlo za prvi porod, v 26,1 odstotka (n=37) za drugi porod in v 8,4 odstotka (n=12) za tretji oz. peti porod.

Dejavniki tveganja zgodnje invazivne okužbe pri novorojenčku so bili prisotni pri 47,9 odstotka (n=68) porodih. Pri 41,5 odstotka (n=59) je bil prisoten en dejavnik, pri 5,6 odstotka (n=8) dva dejavnika in pri 6,3 odstotka (n=9) trije ali štirje dejavniki tveganja. Najpogostejši dejavnik tveganja je bila nedonošenost, in sicer prisotna v 41,5 odstotka (n=59) primerov, med katerimi je bilo 32,2 odstotka (n=19) poznih prezgodnjih porodov (34.–36. teden gestacije). Razpok plodovih ovojev, daljši od 18 ur, je bil prisoten pri 12,0 odstotka (n=17) porodov, v enem primeru je imela porodnica povišano telesno temperaturo > 38 °C med porodom oz. je bila ugotovljena okužba s SGB v predhodni nosečnosti. Nobenega dejavnika tveganja nismo ugotovili pri 50,0 odstotka (n=71) porodov. Podatkov o dejavniki tveganja nismo imeli za 2,1 odstotka (n=3) porodov. Ugotavljanje kolonizacije z odvzemom brisa nožnice ali nožnice in zadnjika v pozni nosečnosti (35.–37. teden) je bilo opravljeno pri 1,4 odstotka (n=2) porodov. Pri 97,2 odstotka (n=138) porodov kolonizacije niso ugotavljali, medtem ko za 1,4 odstotka (n=2) porodov podatki o ugotavljanju kolonizacije niso bili na voljo. Dejavniki tveganja okužbe in preventivni ukrepi so navedeni v tabeli 3.

Tabela 3: Dejavniki tveganja za okužbo ploda v skupini porodnic (n=142), katerih otroci so zboleli za invazivno okužbo s streptokokom skupine B (SGB) v Sloveniji v časovnem obdobju 2003–2013.

	Porodnica n (%)	Obporodna antibiotična profilaksa (OAP) n (%)	Ustrezna izbira OAP ¹ n (%)	Ustrezna izbira OAP > 4 ure od rojstva n (%)
Dejavnik tveganja				
≥ 1 pozitiven dejavnik	68 (47,9)	19 (35,2) ^A	5 (9,3) ^A	2 (3,7) ^A
Nedonošenost	59 (41,5)	17 (37,0) ^B	5 (10,7) ^B	2 (4,3) ^B
Razpok mehurja > 18 ur	17 (12,0)	9 (56,3) ^C	1 (6,3) ^C	0 (0,0) ^C
Temperatura > 38 °C	1 (0,7)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Okužba v prejšnji nosečnosti	1 (0,7)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bakteriurija s streptokokom B ²	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kolonizacija (35.–37. teden)				
Bris opravljen	2 (1,4)	2 (100,0)	2 (100,0)	0 (0,0)
Kolonizacija potrjena	2 (1,4)	2 (100,0)	2 (100,0)	0 (0,0)

¹ Ustrezna vrsta in odmerki antibiotikov po priporočilih ameriškega Centra za nadzor bolezni ¹

² Bakteriurija s streptokokom skupine B kadarkoli v nosečnosti

^A Podatek o uporabi profilakse, prisoten pri 81,8 odstotka (n=54) porodnic

^B Podatek o uporabi profilakse, prisoten pri 80,7 odstotka (n=46) porodnic

^C Podatek o uporabi profilakse, prisoten pri 94,1 odstotka (n=16) porodnic

Obporodno antibiotično profilakso je skupno prejelo 16,9 odstotka (n=24) porodnic. Med njimi je 19 porodnic imelo ugotovljen najmanj en dejavnik tveganja, dve porodnici pa sta imeli ugotovljeno kolonizacijo s SGB med 35. in 37. tednom nosečnosti. Pri treh porodnicah razlog za uporabo antibiotika ni bil poznan. Ustrezno vrsto in odmerek antibiotika glede na priporočila ameriškega Centra za nadzor bolezni je prejelo 25,0 odstotka (n=6) porodnic, med katerimi sta samo dve porodnici antibiotik prejeli več kot 4 ure pred rojstvom otroka, torej sta prejeli ustrezno profilakso. Najpogostejša neustrezna obporodna antibiotična profilaksa je bila aplikacija cefazolina v odmerku 1 g/8 ur, kar je polovični priporočeni odmerek cefazolina za preprečevanje zgodnje neonatalne sepse s streptokokom skupine B. Izmed 54 nosečnic, pri katerih je bil prisoten

najmanj en dejavnik tveganja in smo ob tem imeli podatek o uporabi obporodne antibiotične profilakse, je 35,2 odstotka ($n=19$) nosečnic to tudi prejelo. Profilakso sta prejeli tudi obe nosečnici, pri katerih je bil odvzet bris za ugotavljanje kolonizacije, ki je bil pri obeh pozitiven.

Razprava

S pričujočo raziskavo smo ugotovili visoko incidenco invazivnih okužb novorojenčkov s SGB v Sloveniji. Kljub nizki smrtnosti je bil delež otrok z ultrazvočno ugotovljeno patologijo visok. Pri analizi podatkov o uporabi obporodne antibiotične profilakse smo ugotovili, da je zgolj desetina upravičenih porodnic prejela ustrezno in priporočeno antibiotično profilakso. In obratno, pri dobri polovici zbolelih otrok dejavniki tveganja niso bili prisotni in bi lahko obporodno antibiotično profilakso prejeli le na podlagi aktivnega ugotavljanja kolonizacije njihovih mater.

Incidenca 0,72/1000 živorojenih otrok za oba tipa invazivnih okužb, 0,53/1000 za zgodnji in 0,18/1000 za pozni tip, je primerljiva s podatki iz sorodnih kliničnih besedil oz. jih celo nekoliko presega. Tako so v nedavni metaanalizi Edmonda in sod. globalno skupno incidenco bolezni ocenili na 0,53/1000 živorojenih otrok, 0,43/1000 za zgodnji in 0,24/1000 za pozni tip invazivnih okužb (6). Naša ugotovljena incidenca je bila višja tudi v primerjavi s podskupino evropskih raziskav iz pričujoče metaanalize (1000/0,57) (7).

V naši raziskavi je bila smrtnost zaradi obeh tipov bolezni v času hospitalizacije nizka (< 5 odstotkov), kar pripisujemo dobri obravnavi teh otrok v našem okolju. Na drugi strani so tovrstne okužbe vzrok za številne pozne zaplete, ki se po nekaterih podatkih lahko pojavijo v do 50 odstotkih primerov (8, 9, 10), v našem primeru bi jih lahko pričakovali pri najmanj 17,9 odstotka otrok. Različne oblike poškodb živčevja, ki nastanejo ob prebolevanju sistemske streptokokne okužbe, se izrazijo z dolgoročnimi posledicami v otrokovem motoričnem in kognitivnem razvoju. V naši raziskavi smo do podobnih sklepov prišli, če smo pri patologiji poleg smrti/PVL/IVH 3/4 upoštevali še druge nenormalne znake ob ultrazvočnem pregledu možganskih struktur. Glede na naše podatke bi lahko kasne posledice predstavljale pomemben del celotnega bremena invazivnih okužb s SGB pri nas.

V naši raziskavi smo tudi ugotovili slabo upoštevanje priporočil glede uporabe obporodne antibiotične profilakse. Samo dobra tretjina porodnic, ki so imele prisoten najmanj en dejavnik tveganja, je antibiotično profilakso dejansko prejela, večina med njimi v neustreznem odmerku in prekratek čas. Podatki raziskave kažejo, da sta samo dve porodnici, katerih otroka sta zbolela, prejeli povsem ustrezno obporodno antibiotično profilakso. V teh dveh primerih je bila torej profilaksa neučinkovita, pri čemer je prvi otrok zbolel za zgodnjo, drugi pa za kasno invazivno okužbo. Napake pri implementaciji preventivnih programov niso nikakršna posebnost in so bistveno pogostejše pri preventivi, ki temelji na dejavnih tveganja. Pri tem želimo poudariti dejstvo, da je sledenje ustreznosti postopkov in ozaveščanje vseh vpletenih nujen pogoj za uspešnost kateregakoli preventivnega programa za preprečevanja zgodnjih okužb s SGB in da vseh okužb z obstoječimi preventivnimi metodami ne bomo mogli preprečiti.

Naša raziskava ima nekatere pomanjkljivosti. Vanjo smo vključili samo otroke, ki so se zdravili v UKCL. Zaradi tega dejstva lahko govorimo zgolj o oceni incidence za celotno Slovenijo. Nadalje, otroci z invazivno streptokokno okužbo so bili zdravljeni na treh različnih oddelkih UKCL, med katerimi obstajajo določene razlike pri zapisovanju v medicinsko dokumentacijo, šifriranju, pristopu k diagnostiki in zdravljenju bolezni.

V nekaterih primerih iz medicinske dokumentacije nismo pridobili vseh iskanih podatkov. Kljub temu nam je večinoma uspelo pridobiti podatke za vse spremljane parametre vsaj v 90 odstotkih. Mikrobiološke podatke smo imeli na voljo od leta 2006 dalje, zaradi česar menimo, da smo incidenco predvsem v prvih letih raziskave podcenili. Na drugi strani pa je ena najpomembnejših prednosti raziskave dvojni pristop k iskanju primerov, saj nam je na ta način uspelo izslediti 37 dodatnih primerov, ki predstavljajo približno eno tretjino vseh primerov. Kljub temu menimo, da sta tako število primerov kot tudi ocena incidence bolezni v naši raziskavi podcenjeni.

Zaključek

S pričujočimi rezultati smo pridobili širši vpogled v pojavnost, klinični potek in preventivne vidike invazivnih okužb s SGB v Sloveniji. Pridobljeni podatki predstavljajo osnovo za nadaljnje ukrepe na tem področju in so v razmislek, ali moramo v Sloveniji uveljaviti program aktivnega ugotavljanja kolonizacije s SGB pri vseh nosečnicah.

Literatura

1. Lučovnik M, Tul Mandić N, Krivec JL, Kolenc U, Jeverica S. Prevalenca kolonizacije z bakterijo *Streptococcus agalactiae* pri nosečnicah v Sloveniji v obdobju 2013–2014. *Zdrav Vestn.* 2016; 85: 393–400.
2. Krivec JL, Jeverica S, Müller-Premru M, Arnež M. Racionalna uporaba antibiotikov v neonatologiji. In: Paro Panjan D, Kržan M, ed. Neonatalna farmakologija. Poglavlja iz neonatologije. 2009; 2: 85–101.
3. Krivec JL, Mueller-Premru M, Jeverica S. Izbira antibiotikov in novosti pri zdravljenju neonatalne sepse. In: Paro Panjan D, ed. Neonatalne okužbe in imunski odziv pri novorojenčkih. Poglavlja iz neonatologije. 2013; 5: 43–59.
4. Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene, Avstralska modifikacija (MKB-10-AM). Pregledni seznam bolezni. Šesta izdaja. Dosegljivo 8.10.2016 s spletne strani: http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/podatki/klasifikacije_sifranti/mkb/ks_mkb10-am-v6_v02_splet.pdf.
5. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2005, 6(1):2–8.
6. Edmond KM, Kortsalioudaki C, Scott S, Schrag SJ, Zaidi AKM, Cousens S, et al. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2012; 379: 547–56.
7. Bekker V, Bijlsma MW, van de Beek D, Kuijpers TW, van der Ende A. Incidence of invasive group B streptococcal disease and pathogen genotype distribution in newborn babies in the Netherlands over 25 years: a nationwide surveillance study. *Lancet Infect Dis.* 2014; 14: 1083–9.
8. Libster R, Edwards KM, Levent F, Edwards MS, Rench MA, Castagnini LA, et al. Long-term outcomes of group B streptococcal meningitis. *Pediatrics.* 2012; 130: E8–E15.
9. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev.* 2014; 27: 21–47.
10. Klinger G, Levy I, Sirota L, Boyko V, Lerner-Geva L, Reichman B, et al. Outcome of early-onset sepsis in a national cohort of very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2010; 125: e736–40.

Jana Lozar Krivec, Gregor Nosan,

Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana

DOLGOROČNE POSLEDICE INVAZIVNE OKUŽBE NOVOROJENČKOV S STREPTOKOKOM SKUPINE B

DOLGOROČNE POSLEDICE INVAZIVNE OKUŽBE NOVOROJENČKOV S STREPTOKOKOM SKUPINE B

Izvleček

KLJUČNE BESEDE: Streptococcus agalactiae, streptokok skupine B, okužba, novorojenček, dolgoročni izid

Uvod Invazivne okužbe novorojenčka z bakterijo *Streptococcus agalactiae* oz. streptokokom skupine B (SGB iz ang. Streptococcus group B), zlasti če je pridružen meningitis, pomembno vplivajo na dolgoročni izid bolnikov, saj ima približno polovica bolnikov neoptimalen razvojno-nevrološki izid (RNI), smrtnost pa je okoli 20-odstotna. Namen raziskave je bil pridobiti podatke o dolgoročnem izidu omenjene okužbe.

Metode V kohortno opazovalno raziskavo smo vključili 44 novorojenčkov z invazivno okužbo z bakterijo SGB, ki so bili hospitalizirani na Kliničnem oddelku za neonatologijo Pediatrične klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana med letoma 2003 in 2013. Novorojenčke smo razdelili v dve podskupini: brez meningitisa in z meningitisom. Primerjali smo njihove demografske, klinične in laboratorijske podatke ter podatke o njihovem RNI in kakovosti življenja.

Rezultati Zgodnjo okužbo je imelo 29 novorojenčkov, 5 otrok je imelo pridružen meningitis. Pozno okužbo je imelo 15 novorojenčkov, od tega jih je 7 imelo meningitis ($p=0,038$), 2 otroka sta umrla. Neoptimalen RNI je imelo 28 odstotkov otrok z okužbo brez meningitisa in 50 odstotkov otrok z okužbo z meningitisom ($p=0,215$). Otroci, ki so preboleli okužbo z meningitisom, so imeli pogosteje cerebralno paralizo in nizko rast ($p=0,021$ in $p=0,021$). Poleg tega so imeli ti otroci pogosteje učne težave, druge funkcijske težave, zaostal gibalni razvoj in epilepsijo (razlika ni bila statistično značilna). Otroci v preučevanih podskupinah se v kakovosti življenja niso razlikovali.

Zaključek Invazivna okužba novorojenčka z bakterijo SGB, zlasti v primeru meningitisa, pomembno vpliva na dolgoročni izid bolnikov in je pomemben vzrok smrtnosti. Zato so pomembni preprečevanje zgodnje okužbe s to bakterijo ter zgodnja prepoznavna in zdravljenje tako zgodnje, še bolj pa pozne oblike bolezni.

Uvod

Streptococcus agalactiae oz. streptokok skupine B (SGB iz ang. Streptococcus group B) je pomemben povzročitelj invazivnih in neinvazivnih neonatalnih okužb.^{1,2,3} Zgodnja invazivna okužba, ki se pojavi v prvih 6 dneh življenja, je običajno posledica vertikalnega prenosa bakterije pri koloniziranih nosečnicah v času poroda in se kaže s klinično sliko sepse, dihalne stiske ali pljučnice.⁴ Pozna okužba, ki nastopi po 6 dneh življenja, je posledica prenosa bakterije z matere ali drugih okoljskih virusov. Kaže se s klinično

sliko sepse, meningitisa, okužbe sečil ali osteomielitisa.^{4,5} Smrtnost pri invazivni neonatalni okužbi je visoka, dolgoročen izid novorojenčkov, ki so preboleli meningitis, pa pri velikem deležu otrok (po nekaterih ocenah tudi do 50 odstotkov) neugoden, z motnjami v razvoju ali trajnimi nevrološkimi posledicami.^{5,6} Podatka o dolgoročnem izidu novorojenčkov, ki so preboleli invazivno okužbo s SGB, v Sloveniji nimamo. Z raziskavo smo želeli opredeliti dolgoročno breme bolezni, ki zaradi nemalokrat hudega poteka akutne faze pomeni resno grožnjo življenju naših bolnikov.

Metode

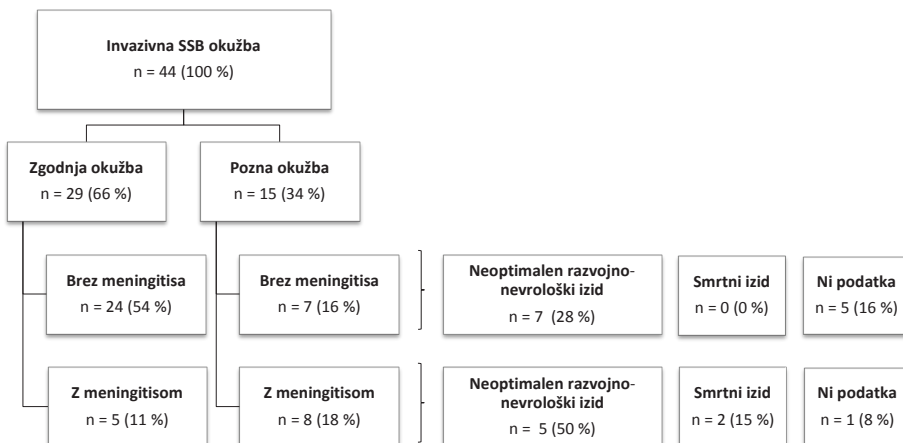
Izvedli smo kohortno opazovalno raziskavo, v kateri smo preučevali dolgoročne posledice invazivne okužbe z bakterijo SGB pri novorojenčkih, hospitaliziranih na Kliničnem oddelku za neonatologijo Pediatrične klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana med letoma 2003 in 2013. Vključili smo vse novorojenčke, ki so imeli osamljen SGB iz invazivnih kužnin (tj. hemokultura ali likvor). Iz popisov bolezni smo pridobili demografske, pomembne klinične, laboratorijske in slikovne podatke. Staršem otrok in otrokom, ki smo jih vključili v analizo, smo poslali anketni vprašalnik, usmerjen v ugotavljanje dolgoročnih posledic. Vprašalnik je, poleg vprašanj o dolgotrajnih zdravstvenih težavah, s pomočjo katerih smo ugotavljali razvojno-nevrološki izid (RNI), vseboval tudi standardiziran pediatrični vprašalnik o kakovosti življenja (Pediatric Quality of Life Inventory™ Measurement Model). Omenjeni vprašalnik je namenjen ocenjevanju kakovosti življenja otrok in mladostnikov, starih od 2 do 18 let, in je sestavljen iz 23 vprašanj, ki se združijo v štiri lestvice: lestvico telesnega, socialnega, čustvenega in akademskega (v vrtcu/predšolskih dejavnostih oz. šoli) funkcioniranja. Odgovori na vprašanja se točkujejo in pretvorijo, višji dosežek pomeni višjo kakovost življenja.⁷

Statistično obdelavo podatkov smo opravili s statističnim paketom IBM SPSS Statistics, različica 21 (IBM Corporation, ZDA). Za statistični opis vzorca smo uporabili metode opisne statistike. Novorojenčke smo razdelili v dve podskupini: novorojenčki brez meningitisa in novorojenčki z meningitisom. Podskupini smo primerjali v kliničnih in laboratorijskih spremenljivkah ter dolgoročnem izidu. Za primerjavo deležev v dveh podskupinah smo uporabili Fisherjev test hi-kvadrat, v primeru asimetrične porazdelitve pa neparametrični test za primerjavo median. Številске spremenljivke smo analizirali s t-testom za dva neodvisna vzorca. Za statistično pomembno razliko smo upoštevali vrednost $p < 0,05$.

Rezultati

V obdobju med letoma 2003 in 2013 je bilo na Kliničnem oddelku za neonatologijo hospitaliziranih 44 novorojenčkov (17 deklic in 27 dečkov) z invazivno okužbo z bakterijo SGB. Zgodnjo okužbo je imelo 29 novorojenčkov, od tega je imelo 5 otrok pridružen meningitis. Pozno okužbo je imelo 15 otrok, eden je imel osteomielitis, 7 jih je imelo meningitis. Razlika v deležu otrok z meningitisom med zgodnjo in pozno okužbo je statistično značilna ($p=0,038$), 2 otroka sta po odpustu iz bolnišnice umrla. Podatek o RNI smo pridobili za 83 odstotkov (35 od 42) otrok. Neoptimalen RNI je imelo 26 odstotkov otrok z zgodnjo (6 od 23 otrok, za 6 otrok ni podatka) in 50 odstotkov otrok (6 od 12 otrok, za 3 ni podatka) s pozno invazivno okužbo, vendar razlika ni bila statistično značilna ($p=0,157$). Otroci, ki so preboleli invazivno okužbo z meningitisom, so imeli neoptimalen RNI v 50 odstotkih (5 od 10 otrok, 2 sta umrla, za 1 ni podatka), medtem ko je imelo neoptimalen RNI 28 odstotkov (7 od 25 otrok, za 5 ni podatka)

otrok, ki so imeli invazivno okužbo brez meningitisa ($p=0,215$). Porazdelitev otrok v omenjene skupine je prikazana na sliki 1.



Slika 1: Porazdelitev novorojenčkov z invazivno okužbo z bakterijo *Streptococcus agalactiae* oz. streptokokom skupine B (SSB) in njihov dolgoročni izid bolezni.

Demografske, klinične in laboratorijske značilnosti otrok z invazivno okužbo s SGB, ločeno za dve podskupini, z meningitisom in brez meningitisa, so prikazane v tabeli 1. Novorojenčki z meningitisom so imeli nižjo porodno težo in gestacijsko starost, višji CRP in pogosteje nevtropenijo ter potrebo pa umetni ventilaciji in inotropni podpori kot novorojenčki brez meningitisa. Razlike so bile statistično značilne. Poleg tega sta se skupini razlikovali tudi v deležu dečkov in otrok z nenormalnim izvidom UZ glave, vendar razliki nista bili statistično značilni.

Tabela 1. Demografske in klinične značilnosti novorojenčkov z invazivno okužbo z bakterijo *Streptococcus agalactiae* (SGB iz ang. *Streptococcus group B*).

	Brez meningitisa	Z meningitisom	Skupaj	<i>p</i> -vrednost
Spol				
Skupaj n (%)	32 (73)	12 (27)	44 (100)	0,10
Dečki n (%)	22 (81)	5 (19)	27 (61)	
Deklice n (%)	10 (59)	7 (41)	17 (39)	
Gestacijska starost (tedni)				
Mediana (min, max)	39,1 (34-41)	37 (31-40)	38,7 (31-41)	0,025
Porodna teža (g)				
Srednja vrednost (SD)	3354 (617)	2790 (825)	3206 (712)	0,057
Apgar po 1. minuti življenja				
Mediana (min, max)	8,4 (1-10)	8,7 (5-10)	8,5 (1-10)	0,39
Apgar po 5. minuti življenja				
Mediana (min, max)	9,1 (2-10)	9,2 (7-10)	9,2 (2-10)	0,738
Sepsa				
Zgodnja n (%)	24 75	5 42	29 66	0,038
Pozna n (%)	8 25	7 58	15 34	
Maksimalni zabeleženi CRP				
Mediana (min, max)	59 (8-220)	127 (23-275)	65 (8-275)	0,006
Levkopenija (n=39)				
Da n (%)	2 7	7 70	9 23	0,000
Ne n (%)	27 93	3 30	30 77	
Umetna ventilacija (n=44)				
Da n (%)	3 9	5 42	8 18	0,013
Ne n (%)	29 91	7 58	36 82	
Uporaba vazopresorjev (n=43)				
Da n (%)	2 6	4 33	6 14	0,022
Ne n (%)	29 94	8 67	37 86	
Patološki UZ glave (n=36)				
Da n (%)	8 32	7 64	15 42	0,076
Ne n (%)	17 68	4 36	21 58	

Dolgoročni RNI otrok z invazivno okužbo s SGB z meningitisom in brez meningitisa prikazuje tabela 2. Dva otroka, ki sta prebolela pozno invazivno okužbo z meningitisom, sta po odpustu umrla. Otroci, ki so preboleli invazivno neonatalno okužbo z meningitisom, so imeli pogosteje cerebralno paralizo in nizko rast, razlika v deležih je bila statistično značilna. Poleg tega so imeli ti otroci tudi pogosteje učne težave, druge funkcijske težave, gibalni razvojni zaostanek in epilepsijo, vendar razlike med skupinama niso bile statistično značilne.

Tabela 2. Dolgoročni razvojno-nevrološki izid otrok z invazivno okužbo z bakterijo *Streptococcus agalactiae* (SGB iz ang. *Streptococcus group B*).

	Brez meningitisa ¹	Z meningitisom ²	Skupaj n = 35	p-vrednost
	n = 25	n = 10		
Motnje vida n (%)	3 12	1 10	4 11	0,867
Motnje sluha n (%)	1 4	1 10	2 6	0,49
Druga funkcijska motnja n (%)	1 4	2 20	3 9	0,127
Učne težave n (%)	2 8	2 20	4 11	0,313
Umski razvojni zaostanek n (%)	1 4	1 10	2 6	0,49
Epilepsija n (%)	1 4	2 20	3 9	0,127
Gibalni razvojni zaostanek n (%)	1 4	2 20	3 9	0,127
Cerebralna paraliza n (%)	0 0	2 20	2 6	0,021
Nizka telesna rast n (%)	0 0	2 20	2 6	0,021
Hormonsko zdravljenje n (%)	1 4	1 10	2 6	0,49
Smrtni izid n (%)	0 0	2 20	2 6	0,021

Odgovore na standardiziran pediatrični vprašalnik o kakovosti življenja (Pediatric Quality of Life Inventory™ Measurement Model) smo pridobili za 27 (64 odstotkov) otrok. Rezultati so prikazani v tabeli 3. Otroci v preučevanih podskupinah se v telesnem, socialnem, čustvenem in akademskem funkcioniranju statistično niso razlikovali. Med 15 otroki, za katere nismo pridobili odgovorov na vprašalnik o kakovosti življenja, so imeli 3 otroci normalen RNI, 3 hude odstopne v RNI, za 9 otrok pa podatka o dolgoročnem RNI nimamo.

Tabela 3. Rezultati pediatričnega vprašalnika o kakovosti življenja.

	Brez meningitisa		Z meningitisom		p-vrednost
	Št. točk	SD	Št. točk	SD	
Telesno zdravje in dejavnost (max=800)	735	106	742	150	0,076
Čustva (max=500)	391	93	457	31	0,325
Delovanje v družbi otrok (max=500)	428	89	471	47	0,508
Delovanje v šoli/vrtcu (max=100)	83	17	92	17	0,477

Razprava

Invazivna okužba novorojenčkov s SGB je lahko vzrok za nekatere dolgoročne negativne posledice, ki lahko pomembno vplivajo na način življenja, zlasti v primeru invazivne okužbe s pridruženim meningitisom.

Novorojenčki, ki so imeli okužbi pridružen meningitis, so bili pogosteje rojeni v nižji gestacijski starosti in z nižjo porodno težo ter so bili pogosteje nedonošeni. Nižja gestacijska starost oz. nedonošenost sta znana dejavnika tveganja za pogostejši nastanek in težji potek okužbe⁹, zlasti zaradi razvojno pogojene zmanjšane odzivnosti naravne in pridobljene imunosti.¹⁰ Poleg tega je znan dejavnik tveganja za pogostejši nastanek in težji potek okužbe tudi moški spol, vendar se v naši skupini novorojenčkov le-ta ni izkazal kot pomembnejši dejavnik tveganja. Pozni invazivni okužbi novorojenčka s

SGB je v primerjavi z zgodnjo okužbo pogosteje pridružen meningitis,¹⁰ kar potrjujejo tudi naši podatki.

Dejavniki tveganja za nastanek meningitisa so sicer enaki kot dejavniki tveganja za nastanek sepse; to so nedonošenost, porodna teža pod 1500 g, horioamnionitis, prezgodnji razpok plodovih ovojev, več kot 18 ur trajajoč razpok plodovih ovojev, dolgotrajna hospitalizacija in dolgotrajna ventilacija ter prisotnost telesnih tujkov (katetrov, tubusov in drugega umetnega materiala), vendar so se v naši skupini novorojenčkov z meningitisom izkazali za pomembnejše dejavnike tveganja le nižja gestacijska starost in nižja porodna teža ter potreba po ventilaciji in inotropnem zdravljenju.

Neoptimalen RNI je bil v naši skupini novorojenčkov z invazivno okužbo prisoten pri 29 odstotkih novorojenčkov. Pri novorojenčkih z okužbo brez meningitisa je bil ta odstotek nižji, in sicer 28 odstotkov, pri novorojenčkih z meningitisom pa bistveno višji, in sicer 50 odstotkov, kar se praktično skoraj povsem sklada z opisano incidenco dolgoročnih razvojno-nevroloških zapletov v literaturi.^{5,6} Otroci, ki so imeli v obdobju novorojenčka meningitis, so imeli pozneje pogosteje cerebralno paralizo in nizko telesno rast. Čeprav so imeli otroci z meningitisom pogosteje učne težave, druge funkcijske težave, gibalni razvojni zaostanek in epilepsijo, pa razlike med skupinama otrok brez meningitisa in z meningitisom niso bile statistično pomembne, najverjetneje zaradi majhnosti preučevanega vzorca. Pomembnih razlik v pojavnosti motenj vida in sluha ter umskega razvojnega zaostanka med našima skupinama otrok ni bilo.

V obdobju novorojenčka so napovedni dejavniki za neoptimalen RNI levkopenija pod 5000×10^9 , konvulzije, ki trajajo več kot 72 ur, koma, patološki EEG, hipotenzija in potreba po inotropnem zdravljenju.¹¹ Tudi izsledki naše raziskave so pokazali statistično pomembne razlike v kliničnih dejavnikih med skupinama novorojenčkov brez meningitisa in z meningitisom, saj so imeli slednji pogosteje levkopenijo, dolgotrajnejšo potrebo po ventilaciji in inotropnem zdravljenju.

Ultrazvočne spremembe osrednjega živčevja, kot so zadebeljene možganske ovojnice, vazodilatacija žil možganskih ovojnic, subduralni izliv in subduralni empiem, ventrikulitis, ciste, spremenjena ehogenost in edem parenhima možganov, hidrocefalus in sinovenska tromboza, so v primeru meningitisa lahko prisotne pri kar 65 odstotkih otrok.¹² Delež novorojenčkov s patološkim ultrazvočnim izvidom osrednjega živčevja se v naši skupini ni statistično pomembno razlikoval med skupinama brez meningitisa in s pridruženim meningitisom, vendar je bil normalen ultrazvočni izvid osrednjega živčevja pogosteje prisoten v skupini brez pridruženega meningitisa.

Smrtni izid po preboleli invazivni okužbi s SGB je pogosteje prisoten pri otrocih, ki so imeli v obdobju novorojenčka okužbi pridružen meningitis.¹³ Smrtni izid po odpustu iz bolnišnice je bil v naši skupini novorojenčkov z meningitisom 15-odstoten, kar je nekoliko boljši izid v primerjavi z drugimi, večjimi študijami, ki navajajo od 20- do 50-odstotno umrljivost.^{5,6,14}

Analiza vprašalnika o kakovosti življenja pomembnih razlik med skupinama novorojenčkov brez meningitisa in s pridruženim meningitisom ni pokazala na področju telesnega, socialnega, čustvenega in akademskega funkcioniranja. Še najbolj očitne razlike med skupinama, sicer statistično nepomembne, so se pokazale na področju telesnega zdravja in dejavnosti, kar pa je bilo skladno z rezultati vprašalnika za ugotavljanje RNI. Možen razlog za nepomembne razlike med skupinama bi bil lahko v manjšem deležu prejetih vprašalnikov ter posledično pristranost v skupini otrok, ki so preboleli pozno okužbo z meningitisom.

Invazivna okužba novorojenčkov s SGB lahko pomembno vpliva na dolgoročni izid bolezni, zlasti v primeru invazivne okužbe s pridruženim meningitisom. Poleg tega meningitis z omenjeno bakterijo pomembno vpliva na umrljivost zbolelih otrok v poznejši dobi. Zato so pomembni preprečevanje zlasti zgodnje okužbe novorojenčka s to bakterijo ter zgodnja prepoznavna in zdravljenje tako zgodnje, še bolj pa pozne oblike te bolezni.

Literatura

1. Lozar Krivec J, Mueller Premru M, Jeverica S. Izbira antibiotikov in novosti pri zdravljenju neonatalne sepsse. In: Paro-Panjan D, ed. Neonatal infections and immune response in newborns: international symposium 2013: Ljubljana, znanstvena monografija.
2. Lozar Krivec J, Mueller Premru M, Jeverica S. Racionalna uporaba antibiotikov v neonatologiji. In: Paro-Panjan D. Neonatalna farmakologija. Ljubljana. Klinični oddelek za neonatologijo. 2009.
3. Nosan G, Žugelj D, Paro-Panjan D. Uncommon manifestations of neonatal group B Streptococcus infection: case report and literature review. *Signa Vitae*. 2016; 12 (1): 125–7.
4. Lučovnik M, Tul Mandić N, Lozar Krivec J, et al. Prevalenca kolonizacije z bakterijo *Streptococcus agalactiae* pri nosečnicah v Sloveniji v obdobju 2013–2014. *Zdrav Vestn*. 2016; 85: 393–400.
5. Edmond KM, Kortsalioudaki C, Scott S, et al. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012; 379: 547–56.
6. Libster R, Edwards KM, Levent F, et al. Long-term outcomes of group B streptococcal meningitis. *Pediatrics*. 2012; 130: E8–E15.
7. Mapi Research Trust (2014). Available Translations of the PedsQLTM Scales and Modules. Lyon: Mapi Research Trust. Dostopno na: <http://www.pedsqtl.org/PedsQL-Translation-Tables.pdf>.
8. Nosan G. Cellular and molecular basis of immune response in newborns. In: Paro-Panjan D, ed. Neonatal infections and immune response in newborns: international symposium 2013: znanstvena monografija. Ljubljana: Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, UKC; 2013. pp. 7–19.
9. Joubrel C, Tazi A, Six A, Dmytruk N, Touak G, Bidet P et al. Group B streptococcus neonatal invasive infections, France 2007–2012. *Clin Microbiol Infect*. 2015; 21 (10): 910–6.
10. Wiswell TE, Baumgart S, Gannon CM, et al. No lumbar puncture in the evaluation for early neonatal sepsis: will meningitis be missed? *Pediatrics*. 1995; 95 (6): 803–6.
11. Heath PT, Okike IO, Oeser C. Neonatal meningitis: can we do better? *Adv Exp Med Biol*. 2011; 719: 11–24.
12. Yikilmaz A, Taylor GA. Sonographic findings in bacterial meningitis in neonates and young infants. *Pediatric Radiology*. 2008; 38 (2): 129–37.
13. Levent F, Baker CJ, Rench MA, et al. Early outcomes of group B streptococcal meningitis in the 21st century. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 29 (11): 1009–12.
14. Gaschignard J, Levy C, Romain O, et al. Neonatal Bacterial Meningitis: 444 Cases in 7 Years. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30 (3): 212–7.

Miha Lučovnik,

Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana

**JE NAPOČIL ČAS ZA UVEDBO
PRESEJANJA ZA KOLONIZACIJO
S STREPTOKOKOM SKUPINE B
V SLOVENSKO PREDPORODNO
VARSTVO?**

JE NAPOČIL ČAS ZA UVEDBO PRESEJANJA ZA KOLONIZACIJO S STREPTOKOKOM SKUPINE B V SLOVENSKO PREDPORODNO VARSTVO?

Izveček

Zbornik, ki je pred vami, in letošnji Novakovi dnevi prinašajo bistvene podatke, s katerimi bomo lahko odgovorili na vprašanje v naslovu. Enaindvajset odstotkov neonatalne umrljivosti v Sloveniji je posledica sepse. Najpogostejši povzročitelj zgodnje neonatalne sepse (40–50 odstotkov) je streptokok skupine B (SGB). Vsaj 17 odstotkov slovenskih nosečnic je koloniziranih s SGB. Incidenca zgodnje neonatalne sepse SGB je pri nas vsaj 0,53/1000 živorojenih otrok, kar je več kot v primerljivih državah. Umrljivost zaradi zgodnje sepse SGB je 4 odstotke, pomemben delež preživelih otrok pa ima vseživljenjske posledice. Približno polovica (48 odstotkov) otrok z zgodnjo sepsom SGB se rodi materam, ki imajo dejavnike tveganja za neonatalno okužbo, a ne prejmejo ustrezne antibiotične profilakse. Druga polovica (52 odstotkov) pa se rodi materam brez dejavnikov tveganja, katerih otroke bi lahko zaščitili le s presejanjem v nosečnosti. Z natančnejšim upoštevanjem priporočil o antibiotični profilaksi med porodom bi lahko tudi brez presejanja pomembno znižali incidenco zgodnjih neonatalnih seps SGB pri nas. Z uvedbo univerzalnega presejanja pa bi lahko v Sloveniji incidenco bolezni znižali na raven držav z najnižjo incidenco neonatalnih okužb s SGB.

Pomen zgodnjih neonatalnih seps, povzročenih s streptokokom skupine B

Neonatalna sepsa ostaja tudi v industrijsko razvitih državah pomemben vzrok za neonatalno umrljivost in hudo obolevnost^{1,2}. V tujini ocenjujejo, da je 16–20 odstotkov vseh smrti novorojenčkov posledica sepse^{1,2}. Podatki Nacionalnega perinatalnega informacijskega sistema (NPIS) za Klinični oddelek za perinatologijo v Ljubljani kažejo, da to velja tudi za Slovenijo. Več kot petina (21 odstotkov) neonatalnih smrti v Porodnišnici Ljubljana med letoma 2002 in 2011 je bila posledica sepse.

Po času nastanka neonatalne sepse razdelimo na zgodnje, ki nastanejo v starosti 0–6 dni, in na pozne, ki nastanejo v starosti 7–90 dni³. Zgodnje neonatalne sepse so običajno posledica vertikalnega prenosa bakterij z mame v času poroda in se največkrat pojavijo v prvih 24–48 urah po rojstvu⁴. Med zgodnjimi neonatalnimi sepsami so posebnega pomena tiste, ki jih povzroči SGB. Poseben pomen jim dajeta dve dejstvi. Prvo je, da je SGB najpogostejši povzročitelj zgodnje neonatalne sepse^{1–5}. To očitno velja tudi za Slovenijo. Rednak Paradiž in sod. v prispevku v tem zborniku predstavljajo analizo bakterijskih okužb novorojenčkov, rojenih v porodnišnici Splošne bolnišnice Slovenj Gradec. Najpogosteje izoliran povzročitelj je bil SGB (50 odstotkov). Podobne rezultate je v svoji specialistični nalogi predstavila tudi dr. Ranc, ki je z analizo neonatalnih

seps na Kliničnem oddelku za perinatologijo Ginekološke klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana ugotovila, da je bil v tej ustanovi med letoma 2002 in 2012 SGB najpogostejši povzročitelj zgodnje neonatalne seps (46 odstotkov). Drugo dejstvo, ki zgodnjim sepsam SGB med neonatalnimi sepsami daje poseben pomen, je, da jih lahko veliko preprečimo z antibiotično profilakso med porodom¹⁻⁵.

Prispevek dr. Fabjan in sod. v tem zborniku predstavlja slovenska priporočila za antibiotično profilakso med porodom. Dr. Fister predstavlja priporočila za obravnavo novorojenčka, ki se rodi SGB pozitivni materi, vključno z antibiotičnim zdravljenjem, kadar je to potrebno. Dr. Premru Sršen pa v svojem prispevku opozarja na pasti nekritične uporabe antibiotikov v perinatalni medicini.

Različni pristopi k preprečevanju zgodnjih neonatalnih seps, povzročenih s streptokokom skupine B

Trenutno obstajajo trije pristopi k preprečevanju zgodnjih neonatalnih seps SGB: antibiotična profilaksa na podlagi dejavnikov tveganja, univerzalno presejanje za nosilstvo SGB v nosečnosti in intrapartalno presejanje. O četrtem pristopu – cepljenju proti SGB – govori prispevek dr. Ihana. Ta kljub pomembnemu napredku na tem področju predvideva, da v naslednjih nekaj letih učinkovitega cepiva, ki bi preprečilo tako zgodnjo kot tudi pozno obliko invazivnih streptokoknih okužb, ni mogoče pričakovati.

Intrapartalno presejanje so sicer leta 2015 DiRenzo in sod. predstavili kot »evropsko priporočilo«, vendar ima ta pristop številne pomanjkljivosti in zato ni v širši rabi⁶. Trenutno obstaja samo en komercialno dostopen test za presejanje med porodom, ki ima slabšo občutljivost v primerjavi z obogateno kulturo. Poleg tega so rezultati znani v eni oz. dveh urah, kar je za nekatere porode prepozno (antibiotično profilakso moramo uvesti vsaj štiri ure pred rojstvom otroka). Pomanjkljivosti testiranja med porodom so podrobneje predstavljene v prispevku dr. Jeverice. Večina držav se je zato odločila za univerzalno presejanje nosečnic ali za preprečevanje seps SGB na podlagi dejavnikov tveganja.

Preprečevanje na podlagi dejavnikov tveganja predvideva obporodno antibiotično profilakso v primeru daljšega razpoka plodovih ovojev (≥ 18 h), povišane telesne temperature nosečnice med porodom (≥ 38 °C), prezgodnjega poroda, dokazane bakterijuri s SGB v času nosečnosti ali okužbe novorojenčka s SGB ob predhodnem porodu⁷. Leta 2002 so Schrag in sod. objavili izsledke retrospektivne kohortne raziskave, ki je pokazala, da je univerzalno presejanje nosečnic za kolonizacijo s SGB med 35. in 37. tednom nosečnosti bistveno učinkovitejši način preprečevanja zgodnjih neonatalnih okužb s SGB od tistega, ki temelji na dejavniki tveganja⁷. Na podlagi teh podatkov številne strokovne organizacije, na primer ameriški Center za nadzor in preprečevanje bolezni (CDC)³, Ameriško združenje porodničarjev in ginekologov⁸ in Kanadsko združenje porodničarjev in ginekologov⁹, priporočajo presejanje vseh nosečnic za ugotavljanje kolonizacije s SGB. Nekatera strokovna združenja, na primer Kraljevo združenje porodničarjev in ginekologov v Veliki Britaniji¹⁰ ter Avstralsko in novozelandsko kraljevo združenje porodničarjev in ginekologov¹¹, pa še vedno zagovarjajo preprečevanje na podlagi dejavnikov tveganja, predvsem zaradi vprašljive stroškovne učinkovitosti univerzalnega presejanja.

V Sloveniji ugotavljanje kolonizacije s SGB ne spada v nabor obveznih diagnostičnih preiskav v času nosečnosti, zato kot osnovni način preventive in izbora nosečnic, ki prejmejo obporodno antibiotično profilakso, uporabljamo dejavnike tveganja¹². V

ginekoloških ambulantah in mikrobioloških laboratorijih ugotavljamo povečano zanimanje nosečnic za presejalno testiranje v času nosečnosti, vendar se tovrstno testiranje večinoma izvaja samoplačniško.

Postavlja se torej vprašanje smiselnosti uvedbe univerzalnega presejanja kolonizacije s SGB v slovensko predporodno varstvo. Pri tem si moramo najprej odgovoriti na dve vprašanji: kakšna je prevalenca kolonizacije s SGB med slovenskimi nosečnicami in kakšna je incidenca zgodnjih seps SGB pri nas? Šele na podlagi teh podatkov se je mogoče odločiti o upravičenosti (tudi stroškovni) uvedbe presejanja za kolonizacijo s SGB za vse nosečnice.

Prevalenca kolonizacije s streptokokom skupine B med slovenskimi nosečnicami

V zadnjih letih smo v Sloveniji izvedli nekaj raziskav, ki nam omogočajo natančnejše oceniti stopnjo kolonizacije s SGB med našimi nosečnicami. Lep povzetek teh raziskav in različnih testov, ki jih lahko uporabimo za določanje kolonizacije, predstavlja prispevek dr. Jeverice. Zelo pomembno je, da lahko stopnjo kolonizacije ocenjujemo na podlagi naših podatkov, saj se, sodeč po tuji literaturi, ta pomembno razlikuje od države do države. Najnižja naj bi bila v jugovzhodni Aziji (11 odstotkov), najvišja pa v Afriki (22 odstotkov)¹³.

Fišer in sod. so že leta 2001 v Zdravniškem vestniku objavili prvo slovensko raziskavo o prevalenci kolonizacije nosečnic s SGB v severnopriforski regiji¹⁴. Ugotovili so, da je bila kolonizacija nosečnic v letih 1999 in 2000 od 22- do 26-odstotna¹⁴. Na Kliničnem oddelku za perinatologijo je prvo tovrstno raziskavo zastavila dr. Mole v sodelovanju s kolegi z Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani. V zadnji, nedavno objavljeni raziskavi smo ugotovili 17-odstotno kolonizacijo nosečnic iz pretežno osrednjeslovenske regije v letih 2013 in 2014¹⁵. Raziskovalci predvidevajo, da gre pri zadnji oceni za podcenitev dejanske kolonizacije, ki je posledica tako načina odvzema brisov (samo bris nožnice, ne pa tudi bris danke v skladu s priporočili CDC) kakor tudi uporabljenih diagnostičnih metod.

Incidenca zgodnjih neonatalnih seps, povzročenih s streptokokom skupine B v Sloveniji

Ključno vprašanje pri odločitvi o strategiji za preprečevanje katerekoli bolezni je vprašanje incidence in kratko- ter dolgoročnih posledic. Tovrstnih podatkov za neonatalne seps SGB za Slovenijo do nedavnega nismo imeli. Dr. Lasičeva v svojem prispevku predstavlja poglobitve izsledke raziskave o incidenci in kliničnem poteku invazivnih okužb s SGB pri novorojenčkih, hospitaliziranih na treh referenčnih oddelkih, na katerih se zdravijo novorojenčki s sepsami SGB iz večjega dela države (Klinični oddelek za perinatologijo Ginekološke klinike, Klinični oddelek za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo ter Klinični oddelek za neonatologijo Pediatrične klinike).

Sodeč po njenih rezultatih, lahko sklepamo, da je incidenca zgodnjih neonatalnih seps SGB pri nas 0,53/1000 živorojenih otrok, kar je več kot v primerljivih državah^{16,17}. Morda pa so še pomembnejše njene ugotovitve o poteku bolezni in preventivnih vidikih. Več kot petina (22 odstotkov) otrok z zgodnjo invazivno neonatalno okužbo SGB je umrla ali imela ultrazvočno vidne poškodbe osrednjega živčevja, ki lahko kažejo na poznejšo nevrološko okvaro (periventrikularno levkomalacijo (PVL) ali intraventrikularno

krvavitev tretje ali četrte stopnje (IVH 3/4): umrljivost 4 odstotke, PVL ali IVH $\frac{3}{4}$ 18 odstotkov. Na pomen dolgoročnih posledic neonatalnih seps SGB opozarjajo tudi podatki v prispevku dr. Lozar Krivčeve in dr. Nosana.

Približno polovica (48 odstotkov) otrok z zgodnjo sepso SGB se je rodila porodnicam, ki so imele vsaj en dejavnik tveganja. V večini (87 odstotkov) primerov je bil to pozni prezgodnji porod. Antibiotično profilakso je prejelo le 35 odstotkov teh porodnic, ustrezno vrsto in odmere antibiotika pa le 9 odstotkov. Z natančnejšim upoštevanjem trenutnih slovenskih poročil za preprečevanje neonatalne okužbe s SGB bi torej lahko pomembno znižali incidenco te bolezni. Vendar moramo upoštevati tudi dejstvo, da se je 52 odstotkov otrok z zgodnjo sepso SGB rodilo porodnicam brez dejavnikov tveganja. Te novorojenčke bi lahko zaščitili le s presejanjem.

Zaključek

Ali je v Sloveniji napočil čas za uvedbo univerzalnega presejanja za kolonizacijo s SGB v nosečnosti? Vsekakor je napočil čas, ko lahko na to vprašanje odgovorimo na podlagi naših podatkov. S podatki, ki bodo predstavljeni na letošnjih Novakovih dnevih in so povzeti v tem zborniku, lahko namreč ugotovimo, ali bi bila uvedba presejanja stroškovno učinkovita. V naslednjih mesecih bo veliko pozornosti posvečene prav temu vprašanju. Tu lahko predstavim le zelo grobo oceno.

V Sloveniji je letno nosečih okoli 20.000 žensk, od katerih je petina koloniziranih s SGB in približno 10 odstotkov jih je alergičnih na penicilin. Stroški, ki bi jih predstavljal presejalni program, bi znašali od 600.000 do 1.200.000 € letno, odvisno od uporabljenih diagnostične metode. Na drugi strani so stroški posledic invazivnih okužb s SGB po nekaterih ocenah 223.000 € (smrt), 643.000 € (trajna resna nevrološka okvara), 118.000 € (resna okvara sluha)¹⁹. Ocenjujemo, da neposredni stroški intenzivnega zdravljenja teh otrok predstavljajo 100.000 € letno. Pri oceni, da so otroci, ki umrejo ali imajo trajne posledice okužbe zaradi SGB, v Sloveniji trije ali štiri letno, bi bilo lahko takšno presejanje celo stroškovno učinkovito.

Ne glede na odločitve o stroškovni upravičenosti presejanja za kolonizacijo s SGB v nosečnosti lahko že danes porodničarji/ginekologi, neonatologi in babice naredimo zelo veliko za preprečevanje zgodnjih seps SGB z natančnejšim upoštevanjem strokovnih priporočil za antibiotično profilakso ob dejavniki tveganja (predvsem v primeru poznega prezgodnjega poroda).

Literatura

1. Hornik CP, Fort P, Clerk RH. Early and late onset sepsis in very low birth weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum Dev* 2012;88:69–74.
2. Bedford Russell ARKRI. Early onset neonatal sepsis: diagnostic dilemmas and practical management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100:350–4.
3. Verani JR, McGee L, Schrag SJ, Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease-revised guidelines from CDC, 2010. Vol. 59, *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports / Centers for Disease Control*. 2010. pp. 1–36.

4. Larsen JW, Sever JL. Group B Streptococcus and pregnancy: a review. *Am J Obstet Gynecol*. Elsevier 2008;198:440–50.
5. Benitz WE, Wynn JL, Polin RA. Reappraisal of Guidelines for Management of Neonates with Suspected Early Onset Sepsis. *J Pediatrics* 2015;166:1070–4
6. Di Renzo GC, Melin P, Berardi A, Blennow M, Carbonell-Estrany X, Donzelli GP, et al. Intrapartum GBS screening and antibiotic prophylaxis: a European consensus conference. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;28:1–17.
7. Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, Roome A, Arnold KE, Craig AS, et al. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *N Engl J Med* 2002;347:233–9.
8. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 485: Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. *Obstet Gynecol* 2011;117:1019–27.
9. Money DM, Dobson S, Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases Committee. The prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. *J Obstet Gynaecol Can* 2004;26:826–40.
10. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. 2nd ed. 2012.
11. Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. The prevention of early-onset neonatal group B streptococcus infection. 2014.
12. Uradni list Republike Slovenije. Navodilo o spremembah in dopolnitvah navodila za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni. *Ur l RS*. 2002;33:3122–9.
13. Kwatra G, Cunnington MC, Merrall E, Adrian PV, Ip M, Klugman KP, et al. Prevalence of maternal colonisation with group B streptococcus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2016;16:1076–84.
14. Fišer J, Špacapan S, Prinčič D, Frelig T. Odkrivanje kolonizacije nosečnic z bakterijo *Streptococcus agalactiae* v severnoprimorski regiji. *Zdrav Vestn* 2001;70:623–6.
15. Lučovnik M, Tul Mandić N, Krivec JL, Kolenc U, Jeverica S. Prevalenca kolonizacije z bakterijo *Streptococcus agalactiae* pri nosečnicah v Sloveniji v obdobju 2013–2014. *Zdrav Vestn* 2016;85:393–400.
16. Edmond KM, Kortsalioudaki C, Scott S, Schrag SJ, Zaidi AKM, Cousens S, et al. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:547–56.
17. Bekker V, Bijlsma MW, van de Beek D, Kuijpers TW, van der Ende A. Incidence of invasive group B streptococcal disease and pathogen genotype distribution in newborn babies in the Netherlands over 25 years: a nationwide surveillance study. *Lancet Infect Dis* 2014;14:1083–9.
18. Pokorn M, Kopac S, Neubauer D, Cizman M. Economic evaluation of Haemophilus influenzae type b vaccination in Slovenia. *Vaccine* 2001; 19:3600–5.

Alojz Ihan,

Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta,
Zaloška 4, 1000 Ljubljana

CEPLJENJE PROTI STREPTOKOKU SKUPINE B

CEPLJENJE PROTI STREPTOKOKU SKUPINE B

Povzetek

Cepljenje nosečnic proti *Streptococcus agalactiae* (streptokok skupine B ali SGB) je dober potencialni način za preprečevanje bolezni novorojenčkov, povzročene s SGB. Protitelesa, ki jih proizvede nosečnica po cepljenju s pripravki antigenov SGB, prehajajo skozi posteljico v plod in po rojstvu ščitijo novorojenca pred okužbo. Postopki cepljenja so v zadnjih fazah kliničnih študij.

Streptokok skupine B (SGB)

Bakterija *Streptococcus agalactiae* (streptokok skupine B ali SGB iz angl. *Streptococcus Group B*) je najpogostejši povzročitelj invazivnih neonatalnih okužb v razvitih državah (1, 2). Okužbe glede na začetek bolezni delimo na dva tipa, zgodnjo in pozno okužbo. Glavni dejavnik tveganja za pojav zgodnje okužbe, ki navadno nastane v prvih 24–48 urah po rojstvu in se kaže kot sepsa ali pljučnica, je kolonizacija genitourinarnega ali gastrointestinalnega trakta mame s SGB (3). Pozna okužba lahko nastane zaradi prenosa z matere ali drugih virusov, običajno nastane do tretjega meseca starosti in se pogosto kaže s klinično sliko meningitisa (4). Pri preprečevanju neonatalnih okužb s SGB obstajata dva pristopa. Prvi pristop zajema univerzalno ugotavljanje kolonizacije s SGB pri vseh nosečnicah med 35. in 37. tednom nosečnosti oz. v času poroda in aktivno preprečevanje prenosa okužbe z obporodno antibiotično profilakso (3, 5). Drugi pristop, ki ga uporabljamo tudi v Sloveniji, pa je preprečevanje na podlagi dejavnikov tveganja (6). Podatki o prevalenci kolonizacije nosečnic s SGB v Sloveniji so skopi. Edina nacionalna raziskava, ki se je lotila tega problema, je ugotovila 17-odstotno kolonizacijo (7). Za primerjavo je bila prevalenca kolonizacije v 13 evropskih državah med 6 in 36 odstotkov, pri tretjini od teh držav je bil odstotek kolonizacije višji od 20 odstotkov (8).

SGB je po Gramu pozitiven kok s polisaharidno kapsulo. Kapsularni polisaharid, podoban človeški sialični kislini, je glavni virulenčni dejavnik SGB, ki mu omogoča izogibanje obrambnemu sistemu gostitelja. Klasifikacija SGB temelji na izražanju imunološko edinstvenega kapsularnega polisaharida (9). Na podlagi tega lahko izolate SGB razdelimo na 10 serotipov (Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII in IX), ki se med seboj antigensko in strukturno razlikujejo (10). Prevalenca posameznega serotipa je odvisna od geografske lokacije in časovnega obdobja, v katerem je raziskava potekala (8). Najpogostejši serotipi, opisani v Evropi, so serotipi Ia, II, III in V (11). Ti so tudi odgovorni za večino primerov zgodnje okužbe novorojenčkov, medtem ko pozno okužbo z meningitisom najpogosteje povzroča serotip III (10). Za raziskovanje sorodnosti izolatov in genetske strukture populacij SGB lahko uporabljamo več molekularnih metod, med katerimi je najbolj razširjeno sekvenčno tipiziranje multiplih lokusov (MLST) (12). Z uporabo MLST lahko seve SGB razdelimo na številne sekvenčne tipe (ST). Glede na filogenetske analize se posamezni ST lahko med seboj združujejo v klonske komplekse (CC) (13). Pri novorojenčkih je trenutno znanih pet glavnih klonskih kompleksov, in sicer CC-1, CC-12, CC-19, CC-17 in CC-23 (14). V zadnjem času številni raziskovalci opisujejo porast invazivnih okužb s SGB CC-17, ki je po do sedaj zbranih podatkih tudi glavni povzročitelj invazivnih okužb pri novorojenčkih (14). SGB CC-17 naj bi

bil prisoten tudi v skupini kolonizacijskih izolatov SGB, vendar v manjšem deležu kot med invazivnimi izolati (15).

Okužbo s SGB zdravimo z antibiotiki, antibiotično profilakso pa prejmejo tudi nosečnice, kolonizirane s SGB, da preprečimo prenos okužbe z matere na otroka med porodom. Kljub uvedbi obporodne antibiotične profilakse nismo popolnoma izkoreninili neonatalne okužbe s SGB. Incidenci zgodnje in pozne okužbe s SGB sta v zadnjih letih namreč stabilni (16). Glede na te podatke in na dejstvo, da je SGB pogost predvsem pri nedonošenih otrocih, ki imajo nižje vrednosti od mame prenesenih protiteles, je razvoj cepiva proti SGB zelo pomembna javnozdravstvena naloga. Pri razvoju cepiva sta v prvi vrsti pomembni serotipizacija in molekularno epidemiološka opredelitev invazivnih sevov SGB (17).

Cepiva kot farmacevtski pripravki

Cepiva so visoko regulirani biološki pripravki, namenjeni za učinkovito in varno ustvarjanje zaščitnega imunskega odziva na okužbo (aktivna imunost). Cepiva se med postopkom registracije posebej skrbno presojajo z vidika učinkovanja, neželenih učinkov, pa tudi delovanja na posebne skupine ljudi, pri katerih v času cepljenja morda še ne vemo za njihove zdravstvene posebnosti, ki bi lahko vplivale na potek, učinkovitost in varnost cepljenja.

Cepiva delimo po tem, na kakšen način je pripravljen vsebujoči antigen (to je učinkovina ali snov, ki sproži imunski odziv) in proti koliko povzročiteljem sočasno deluje posamezno cepivo. Cepiva so lahko: monovalentna, ki ustvarijo imunost proti določenemu antigenu oz. mikroorganizmu, in polivalentna, ki omogočajo imunost proti več antigenom oz. mikroorganizmom. (18)

tip cepljenja	pridobljena imunost
pasivna	- s prehodom materinih protiteles - z vnosom imunoglobulinov, ki zagotavljajo takojšnjo zaščito
aktivna	- z naravno okužbo - z vnosom cepiva, ko v telo vnesemo bakterijske toksine ali povzročitelja (oslabljenega, mrtvega ali zgolj v obliki nekaterih njegovih antigenih molekul)

Tako kot vsa druga zdravila tudi cepiva sestavljajo zdravilne učinkovine in pomožne snovi. Zdravilna učinkovina (antigen) je lahko preprosta homogena biomolekula (npr. iz vrst peptidov, proteinov, polisaharidov ...) ali kompleksna struktura, kot so inaktivirani ali oslabljeni mikroorganizmi ali njihovi delci. Pomožne snovi so nosilci fizikalno-kemičnih lastnosti, ki podpirajo terapevtski učinek cepiva in prispevajo k njegovemu boljšemu prenašanju. Mednje spadajo:

- *Adjuvansi* povečajo imunski odgovor na dano cepivo. Z dodatkom adjuvansov lahko zmanjšamo vsebovano koncentracijo antigena, pri čemer dosežemo enak zaščitni učinek. Kot klasične adjuvanse uporabljajo aluminijeve spojine (aluminijev hidroksid, aluminijev fosfat), v novejših cepivih so adjuvansi agonisti receptorjev TLR.

- *Konzervansi* zmanjšujejo možnost onesnaženosti, kar je posebej pomembno pri pakiranjih več odmerkov cepiv. Za konzervanse uporabljajo 2-fenoksietanol, tior-sal in druge.
- *Stabilizatorji* (npr. magnezijev klorid, sladkorji, aminokislina, albumini, želatina ...) ohranjajo učinkovitost cepiva.
- *Tenzidi* preprečujejo agregacijo (Tween, polisorbit ...).
- *Soli* za uravnavanje pH (npr. fosfatni pufri ...). (19)

Kako narava antigena določa imunski odziv pri cepljenju

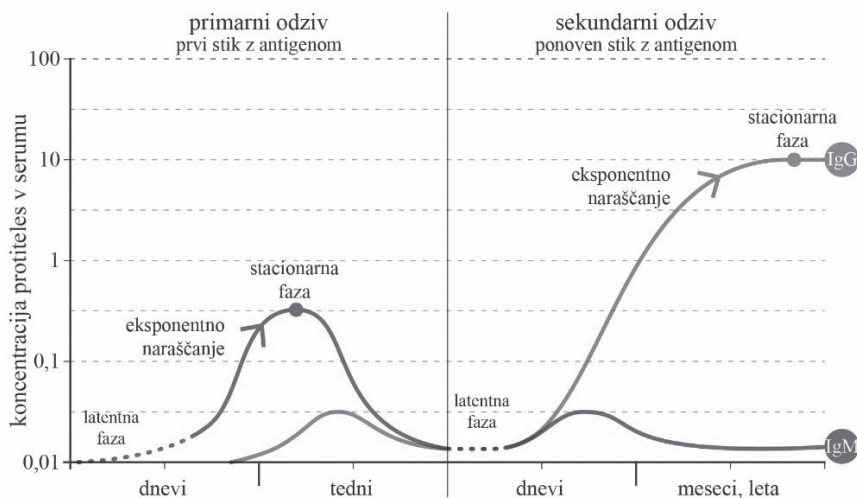
Za pripravo uspešnega cepiva je treba izbrati antigenske molekule, proti katerim med okužbo nastajajo najučinkovitejša nevtralizacijska protitelesa. Poleg antigenske molekule je nujen del cepilnega pripravka tudi snov – adjuvans, ki na mestu cepljenja sproži vnetje. Gre za »signal za nevarnost«, ki sproži aktivacijo makrofagov ali dendritičnih celic ali obojih. Zgodovinsko je najbolj znan Freundov adjuvans, ki je vseboval kar prekuhan pripravek mikobakterij. Bil je zelo učinkovit za imunizacijo poskusnih živali, vendar je povzročal močne lokalne vnetne reakcije (s celicami T posredovana alergijska reakcija oz. – po stari nomenklaturi – preobčutljivost tipa 4) in predvsem aktivacijo imunskega odziva tipa Th1, to je nastanek celičnega imunskega odziva. Ker so humana cepiva namenjena predvsem vzpostavitvi protitelesnega odziva, so se kot adjuvansi močno uveljavili kovinski oksidi, zlasti aluminijev oksid (alum). Alum aktivira makrofage tako, da organizirajo predvsem imunski odziv tipa Th2, kar sproži nastanek protiteles. Poleg tega delci aluma omogočijo tudi adherenco in zadrževanje antigenov na mestu cepljenja, zato lahko lokalni makrofagi fagocitirajo dovolj antigena tudi ob njegovi manjši količini. Adjuvans z vplivanjem na aktivacijo makrofagov določa tudi količino (titer) protitelesnega odziva, njegovo dinamiko (hitrost pojavljanja in trajanje zaščitnega titra) in razred nastalih protiteles (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA). (19, 20)

Nastanek protitelesnega odziva po cepljenju

Dendritične celice v tkivu po aktivaciji svojih receptorjev PRR z adjuvansom fagocitirajo delce cepiva, ki jih znotrajcelično razgrajujejo, nato pa kot peptidne antigene vgrajujejo v molekule MHC 2. Hkrati dendritične celice prenehajo tvoriti kemokinske in adhezijske receptorje za tkivo, v katerem se nahajajo, ter se preusmerijo v izgradnjo ustreznih receptorjev za limfatična tkiva. Zato se premaknejo iz tkiva v limfne žile in nato v lokalne bezgavke (npr. pod pazdušo pri cepljenju v deltoidno mišico in dimeljske bezgavke po cepljenju v kvadriceps).

Potek odzivanja na antigen v bezgavki je nato odvisen od narave antigena. Proteinski antigeni aktivirajo limfocite Th (v kompleksu s molekulami MHC 2 dendritičnih celic) in limfocite B. Posledica je nastanek zelo organiziranega imunskega odziva, ki se oblikuje v posebnih strukturah bezgavke – v germinalnih centrih. Pri tem nastanejo dolgoživeči spominski limfociti T in B, posledica je dolgotrajen protitelesni odziv, ki sčasoma tudi dozoreva v smislu povečevanja povprečne afinitete protiteles (to je avidnosti) za antigen. Polisaharidni antigeni lahko sicer aktivirajo limfocite B (zaradi ponavljajočih se epitopov na antigenski molekuli), ne morejo pa aktivirati limfocitov T, ki se odzivajo samo na peptidne antigene, predstavljene v MHC 2. Zato polisaharidni antigeni izzovejo šibkejši protitelesni odziv, ki je razmeroma kratkotrajen. To slabost je mogoče popraviti s polisaharidnim antigenom, na katerega se veže še peptidni antigen

Primarni in sekundarni protitelesni odziv



Slika: Primarni in sekundarni protitelesni odziv

Protitelesni odziv na proteinske antigene

Naivni limfociti B imajo antigenski receptor IgM. Ko se med kroženjem po telesu na njihov IgM veže ustrezen antigen, izpostavijo naivni limfociti B kemokinski receptor CCR7, ki jih privede v območje limfocitov T sekundarnih limfatičnih organov. Tam se limfociti B srečajo z nedavno aktiviranimi (v manj kot 24 urah) dendritičnimi celicami in celicami T pomagalkami. Ob nadaljnji navzočnosti antigena se ob pomoči limfocitov T hitro zgodi diferenciacija limfocitov B v plazmatke, ki tvorijo nizkoafinitetna protitelesa. Ta proces imenujemo zunajfolikularni protitelesni odziv, katerega poglavitna protitelesa so IgM, spremlja jih tudi nekaj protiteles IgG1. Protitelesa se pojavijo že v nekaj dneh od imunizacije (1–3), vendar se zaradi apoptoze plazmatk, ki tudi živijo le nekaj dni, raven protiteles hitro zniža. Zato protitelesa zunajfolikularnega odziva verjetno nimajo velikega pomena pri učinkovanju cepiva na potek okužbe. (21)

Vendar dovolj velika aktivacija limfocitov Th pri zunajfolikularnem odzivu proizvede dovolj citokinov, da nekateri z antigenom aktivirani limfociti B razvijejo kemokinski receptor CXCD5 in migrirajo v folikle, kamor jih s kemokini privabijo folikularne dendritične celice (FDC). FDC so zmožne dolgotrajno zadržati antigenske molekule in so bistvene za nastanek spominskega protitelesnega odziva, za preklapljanje protiteles v razrede IgG, IgA in IgE ter za afinitetno dozorevanje protiteles. Limfociti B, ki se aktivirajo na FDC, postanejo germinalne celice in preidejo v masivno klonsko razmnoževanje. Hkrati z razmnoževanjem potekata tudi preklap med imunoglobulinskimi razredi in afinitetno zorenje limfocitov B. To omogoči razmnoževanje tistih klonov limfocitov B, ki imajo večjo afiniteto za antigen (pozitivna selekcija), medtem ko kloni z manjšo afiniteto za antigen propadejo. (22)

Afinitetno zorenje v foliklih je še pospešeno zaradi pojava somatske hipermutacije. Med klonskim razmnoževanjem namreč limfociti B intenzivno mutirajo gene za variabilno regijo antigeneskega vezišča. Zato nastanejo limfociti B, ki se razlikujejo po obliki vezišča za antigen. Večina nastalih mutiranih limfocitov B ima po mutaciji manjšo afiniteto za antigen, zato v kompeticiji za vezavo na antigen (ki je vezan na membrano FDC) niso uspešni in propadejo. Nekaterim limfocitom B pa mutacija omogoči povečanje afinitete za antigen, zato se uspešneje vežejo na membrano FDC in se še naprej razmnožujejo. Na ta način nastajajo kloni limfocitov B, ki imajo v povprečju vedno večjo afiniteto svojih receptorjev (Ig) za antigen.

Če se limfocitu B uspe vezati na antigen, ki ga ponuja FDC (antigeni so vezani na Ig, ki so predhodno nastali v fazi ektrafolikularnega odziva in so se kot imunski kompleksi vezali na receptorje Fc folikularnih dendritičnih celic), lahko antigen limfocit B internalizira v svojo notranjost in ga nato predstavi v molekulah MHC 2 folikularnim limfocitom Th. Folikularni limfociti Th, ki so tudi migrirali v folikel po zunajfolikularni aktivaciji, omogočajo limfocitom B razmnoževanje, preživetje in imunoglobulinsko preklapljanje z molekulami CD40L, ICOS, IL-10 in IL-21. Razvoj folikularnega odziva traja nekaj tednov, prvi IgG se po uspešno prestani hipermutaciji, selekciji in dozorevanju pojavijo od 10 do 14 dni po stiku z antigenom. Folikularni odziv se konča v od 3 do 6 tednih, nato folikel propade; v tem času po prvi imunizaciji nastane tudi največja koncentracija specifičnih protiteles IgG. (20, 23)

Protitelesni odziv na polisaharidne antigene

Bakterijski polisaharidni antigeni (*S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *S. typhi*) po cepljenju difundirajo v kri in se vežejo na makrofagne receptorje čistilce (scavenger) v marginalni coni vranice ali bezgavk. Aktivacija makrofagov omogoči tudi aktivacijo specifičnih limfocitov B v marginalni coni, ki se v tednu dni diferencirajo v plazmatke in tvorijo nizkoafinitetna protitelesa IgM in IgG. Protitelesa IgG čez čas povečajo afiniteto, vendar mnogo manj kot protitelesa proti proteinskim antigenom, pri katerih protitelesni odziv dozoreva v germinalnih centrih foliklov. Pridobivanje afinitete po cepljenju s polisaharidnimi antigeni verjetno nastane zaradi recirkulacije spominskih limfocitov B (IgM+, IgD+, CD27+) v kri in v marginalno cono vranice, kjer poteka določena stopnja hipermutacije in selekcije spominskih limfocitov B. Verjetno je to tudi vzrok, da so polisaharidna cepiva slabo imunogena pri otrocih, ki imajo še nerazvito vranično marginalno cono (in tudi pri splenektomiranih ljudeh). Po svojem nastanku se plazmatke preselijo iz marginalne cone v rdečo pulpo vranice in v nekaj tednih odmrejo. Temu ustrezno po nekaj mesecih ugasne protitelesni odziv. Ker odziv ne poteka v germinalnih centrih, ne nastane spominski odziv, zato ponovno cepljenje z enakim polisaharidnim antigenom povzroči ponoven primarni odziv – z enako kinetiko pojavljanja protiteles. V nekaterih primerih (npr. pri *N. meningitidis*) pa ponovno cepljenje z enakim polisaharidom povzroči celo manjši odziv kot prvič, mehanizem tega fenomena pa ni jasan. (18)

Razvoj cepiv proti SGB

Smiselnost cepljenja nosečnic proti SGB temelji na pred več kot 40 leti opisanem pojavu, da je invaziven SGB pogostnejši pri novorojenčkih mater, ki imajo nizke serumske koncentracije protiteles proti serotipu SGB, ki je povzročil invazivno bolezen novorojenčka. (24)

Ker se bolezen pojavlja v zgodnjem obdobju novorojenčkovega življenja, je bolj kot cepljenje novorojenčka smiselno cepljenje nosečnice, katere zaščitna protitelesa IgG proti SGB nato transplacentarno preidejo v otrokovo kri. Rezultati imunizacije nosečnic z glikokonjugiranimi pripravki cepiv kažejo, da materina protitelesa proti SGB v novorojenčku ostajajo 2–3 mesece. Poglavitni prehod protiteles v novorojenčka se zgodi po 33. gestacijskem tednu, zato imajo nedonošeni, rojeni pred 34. gestacijskim tednom, kljub cepljenju zmanjšano raven zaščitnih protiteles. (25)

Polisaharidna cepiva proti kapsularnemu polisaharidu (CPS) so prva, ki so jih začeli preizkušati proti SGB že od leta 1930. Kot najbolj imunogen se je izkazal tip 2 CPS, kot manj imunogena pa tipa 1 in 3 CPS. Za izboljšanje imunogenosti so začeli pozneje izdelovati poskusna glikokonjugirana cepiva s CPS. V konjugiranih cepivih je polisaharid kovalentno vezan na proteinski nosilec. Konjugat protein-polisaharid je veliko bolj imunogen kot sam polisaharid. Bakterijski polisaharidni antigeni namreč niso zelo učinkoviti antigeni, ker se po cepljenju vežejo na makrofagne receptorje čistilce (scavenger) v marginalni coni vranice ali bezgavk. (18) Aktivacija makrofagov povzroči neposredno aktivacijo specifičnih limfocitov B brez posredovanja celic T pomagalk (CD4), ki sicer v germinalnih centrih foliklov bezgavk omogočijo tvorjenje visokoafinitetnih protiteles (afinitetno zorenje) in spominski odziv. Verjetno je to tudi vzrok, da so polisaharidna cepiva še posebej slabo imunogena pri otrocih, ki imajo še nerazvito vranično marginalno cono (in tudi pri splenektomiranih ljudeh). Po svojem nastanku se plazmatke preselijo iz marginalne cone v rdečo pulpo vranice in v nekaj tednih odmrejo. Temu ustrežno po nekaj mesecih ugasne protitelesni odziv. Ker odziv ne poteka v germinalnih centrih, ne nastane spominski odziv, zato ponovno cepljenje z enakim polisaharidnim antigenom povzroči ponoven primarni odziv – z enako kinetiko pojavljanja protiteles. (25)

Pri poskusnih konjugiranih cepivih proti SGB sta se kot proteinski nosilec za CPS najpogosteje uporabljala tetanusni toksoid (TT) in netoksična mutirana oblika difterijskega toksina (CRM). Oba nosilca sta tudi splošno uveljavljena v konjugiranih cepivih in z obema nosilcema so v fazi 2 preizkušanja cepiv proti SGB dosegali primerljive imunogene učinke.

Slabost polisaharidnih cepiv je poleg njihove slabše imunogenosti tudi omejena učinkovitost zgolj na serotipe SGB, proti katerim je izdelano cepivo. S tem lahko cepivo hitro postane neučinkovito ob menjanju serotipov SGB, ki prevladujejo v populaciji. Zato se je z napredkom analiz genoma SGB začel razvoj cepiv proti proteinom SGB, ki so skupni vsem tipom SGB. S tehniko sekvencioniranja celotnega bakterijskega genoma (WGS) je v letu 2015 podjetje MinervaX začelo prvo fazo kliničnega preizkušanja proteinskega cepiva proti SGB, ki je zasnovano na fuziji N-terminalnih delov dveh površinskih proteinov SGB, AlphaC in Rib (GBSNN) (NCT02459262)259. MinervaX pričakuje, da bo cepivo z antigenom GBS-NN omogočilo zaščito proti 95 odstotkom sevov SGB. (25)

Literatura

1. Edmond KM, Kortsalioudaki C, Scott S, Schrag SJ, Zaidi AK, Cousens S, et al. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379:547–56.
2. Heath PT, Schuchat A. Perinatal group B streptococcal disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007;21:411–24.

3. Verani JR, McGee L, Schrag SJ, Division of Bacterial Diseases NCFI, Respiratory Diseases CfDC, Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59:1–36.
4. Sheehy A, Davis D, Homer CS. Assisting women to make informed choices about screening for Group B Streptococcus in pregnancy: a critical review of the evidence. *Women Birth*. 2013;26:152–7.
5. Di Renzo GC, Melin P, Berardi A, Blennow M, Carbonell-Estrany X, Donzelli GP, et al. Intrapartum GBS screening and antibiotic prophylaxis: a European consensus conference. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28:766–82.
6. Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, Roome A, Arnold KE, Craig AS, et al. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *N Engl J Med*. 2002;347:233–9.
7. Lučovnik M, Tul Mandić N, Lozar Krivec J, Dolinar U, Jeverica S. Prevalenca kolonizacije z bakterijo *Streptococcus agalactiae* pri nosečnicah v Sloveniji v obdobju 2013–2014. *Zdrav Vestn*. 2016;85:393–400.
8. Barcaite E, Bartusevicius A, Tameliene R, Kliucinskas M, Maleckiene L, Nadisauskiene R. Prevalence of maternal group B streptococcal colonisation in European countries. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87:260–71.
9. Gherardi G, Imperi M, Baldassarri L, Pataracchia M, Alfarone G, Recchia S, et al. Molecular epidemiology and distribution of serotypes, surface proteins, and antibiotic resistance among group B streptococci in Italy. *J Clin Microbiol*. 2007;45:2909–16.
10. Le Doare K, Heath PT. An overview of global GBS epidemiology. *Vaccine*. 2013;31 Suppl 4:D7
11. Florindo C, Damiao V, Silvestre I, Farinha C, Rodrigues F, Nogueira F, et al. Epidemiological surveillance of colonising group B *Streptococcus* epidemiology in the Lisbon and Tagus Valley regions, Portugal (2005 to 2012): emergence of a new epidemic type IV/clonal complex 17 clone. *Euro Surveill*. 2014;19.
12. Bisharat N, Crook DW, Leigh J, Harding RM, Ward PN, Coffey TJ, et al. Hyperinvasive neonatal group B streptococcus has arisen from a bovine ancestor. *J Clin Microbiol*. 2004;42:2161–7.
13. Jones N, Bohnsack JF, Takahashi S, Oliver KA, Chan M-S, Kunst F, et al. Multilocus Sequence Typing System for Group B *Streptococcus*. *J Clin Microbiol*. 2003;41:2530–6.
14. Bekker V, Bijlsma MW, van de Beek D, Kuijpers TW, van der Ende A. Incidence of invasive group B streptococcal disease and pathogen genotype distribution in newborn babies in the Netherlands over 25 years: a nationwide surveillance study. *Lancet Infect Dis*. 14:1083–9.
15. Teatero S, McGeer A, Low DE, Li A, Demczuk W, Martin I, et al. Characterization of Invasive Group B *Streptococcus* Strains from the Greater Toronto Area, Canada. *J Clin Microbiol*. 2014;52:1441–7.
16. Chen VL, Avci FY, Kasper DL. A maternal vaccine against group B *Streptococcus*: past, present, and future. *Vaccine*. 2013;31 Suppl 4:D13–9.
17. Johri AK, Paoletti LC, Glaser P, Dua M, Sharma PK, Grandi G, et al. Group B *Streptococcus*: global incidence and vaccine development. *Nat Rev Microbiol*. 2006;4:932–42.
18. Alojz Ihan. Kako delujejo cepiva in imunost. V: KRAIGHER, Alenka (ur.), IHAN, Alojz (ur.), AVČIN, Tadej (ur.). *Cepljenje in cepiva – dobre prakse varnega cepljenja : univerzitetni učbenik za študente medicinske in zdravstvene fakultete*. Ljubljana: Sekcija za preventivno medicino SZD: Sekcija za klinično mikrobiologijo in bolnišnične okužbe SZD: Inštitut za varovanje zdravja RS, 2011, str. 33–37.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Ten great public health achievements--worldwide, 2001–2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60:814–8.
20. Understanding Vaccines What They Are They Work. U.S. Department of health and human services National Institutes of Health National Institute of Allergy and Infectious Diseases, July 2003.
21. Spier RE. Perception of risk of vaccine adverse events: a historical perspective. *Vaccine* 2001; 20: S 78–84.

22. A, Medzhitov R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. *Nat Immunol* 2004; 5: 987–9527.
23. Chidrawar S, Khan N, Wei W, McLarnon A, Smith N, Nayak L, Moss P. Cytomegalovirus-seropositivity has a profound influence on the magnitude of major lymphoid subsets within healthy individuals. *Clin Exp Immunol* 2009; 155: 423–32.
24. Baker CJ, Kasper DL: Correlation of maternal antibody deficiency with susceptibility to neonatal group B streptococcal infection. *N Engl J Med.* 1976; 294(14): 753–756.
25. Kobayashi M, Vekemans J, Baker CJ et al. Group B Streptococcus vaccine development: present status and future considerations, with emphasis on perspectives for low and middle income countries. *F1000 Research* 2016, 5:2355 (doi: 10.12688/f1000research.9363.1)

Vesna Fabjan Vodušek¹, Lilijana Kornhauser Cerar¹,
Helena Mole², Marko Pokorn³, Miha Lučovnik¹,

¹ Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana

² Pediatrija Helena Mole, zasebna pediatrična ambulanta

³ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja,
Univerzitetni klinični center Ljubljana

ANTIBIOTIČNA TERAPIJA OB PORODU — PRIPOROČILA

ANTIBIOTIČNA TERAPIJA OB PORODU – PRIPOROČILA

Izveček

Antibiotična terapija ob porodu se daje iz treh razlogov:

- preprečevanje zgodnje neonatalne sepse s streptokokom skupine B,
- podaljševanje nosečnosti pri prezgodnjem razpoku plodovih ovojev (pred 34. tednom nosečnosti),
- preprečevanje okužb pri materi (poporodni endometritis, amnionitis, horioamnionitis).

V prispevku bomo predstavili priporočila predvsem za prva dva razloga, saj ravno na tem področju v Sloveniji ni natančnih priporočil za ravnanje.

Antibiotična profilaksa za streptokok skupine B (SGB)

Streptokok skupine B (SGB) je vodilni vzrok infekcijske obolevnosti in umrljivosti pri novorojenčkih. Pravočasna identifikacija koloniziranih nosečnic in antibiotična profilaksa ob porodu zmanjšujeta tveganje neonatalne sepse¹⁻⁴.

Asimptomatska kolonizacija s SGB je prisotna pri približno 15–30 odstotkih nosečnic. Kolonizacijo lahko dokažemo v urinu, brisu vagine in rektuma⁵.

SGB lahko pri novorojencu povzroči zgodnjo neonatalno sepso, ki se pojavi v prvem tednu življenja (najpogosteje v prvih 24–48 urah po porodu), ali pa pozno neonatalno sepso, ki se pojavi po prvem tednu pa do tretjega meseca starosti. Z antibiotično profilakso lahko preprečimo le zgodnjo obliko sepse. Ta se kaže kot sepso novorojenca z dihalno stisko, pljučnico ali redkeje meningitisom. Smrtnost zaradi take okužbe je s 50 odstotkov v 70. letih padla na 4–6 odstotkov v zadnjih letih, kar gre predvsem na račun boljše oskrbe novorojencev na intenzivnih enotah¹⁻⁵.

Smrtnost je večja pri prezgodaj rojenih otrocih, približno 20 odstotkov, največja pa pri novorojencih, rojenih pred 33. tednom nosečnosti (30 odstotkov). Smrtnost pri novorojencih, ki so bili rojeni ob terminu in so zboleli za okužbo s SGB, je 2–3 odstotke⁵.

Incidenca okužb novorojencev je v ZDA zaradi preventivnih ukrepov padla z 1,7/1000 na 0,34–0,37/1000 živorojenih otrok⁶⁻⁸.

Plod se kolonizira ali okuži med porodom (50–75 odstotkov vseh novorojencev, ki se rodijo koloniziranim materam). Zboli le 1–2 odstotka koloniziranih novorojencev. Okužba je vertikalna, otrok se okuži ob prehodu skozi porodni kanal. Primarno do okužbe pride po razpoku plodovih ovojev, lahko pa tudi ob intaktnih ovovih. Plod lahko SGB aspirira v pljuča (kar povzroči bakteriemijo) ali pa se okuži skozi sluznice⁵⁻⁸.

Okužba novorojenca je pogostejša pri:

- razpoku, ki traja več kot 18 ur,
- dokazani bakteriuriji v nosečnosti,
- povišani telesni temperaturi porodnice (nad 38 °C),
- pri ženski, ki je že rodila otroka, pri katerem je prišlo do sepse SGB,
- pri prezgodaj rojenih otrocih (pred 37. tednom nosečnosti).

Presejanje nosečnic za SSB

Izvajamo ga pri nosečnicah med 35. in 37. tednom nosečnosti. Odvzamemo bris spodnje tretjine nožnice (introitusa) in bris zadnjika (rektuma) ter ga v posebnem (Stuartovem) gojišču pošljemo na preiskavo. Dokončni izvid dobimo v 48 urah. Na voljo je tudi hitri test PCR, pri katerem izvid dobimo v 3–4 urah, a je precej dražji, zanesljivost pa je podobna kulturi. Trenutno v Sloveniji v vseh porodnišnicah ni dosegljiv 24 ur 7 dni na teden, zato se ne uporablja rutinsko. Negativna napovedna vrednost kultur SGB, odvzetih pet tednov ali manj pred porodom, je 95–98 odstotkov, nato pa pada^{1-8, 11-12}.

Nosečnic, ki so imele v nosečnosti dokazano bakteriurijo SGB, ni treba testirati, saj je le-ta znak večje vaginalne in rektalne kolonizacije, zato je ob porodu svetovana antibiotska profilaksa. Enako velja za nosečnice, ki so že rodile novorojenca, pri katerem je prišlo do neonatalne sepse SGB⁹⁻¹².

Indikacije za antibiotsko profilakso za preprečevanje sepse SGB^{1-3, 6,7,11-12}

- Pozitiven bris nožnice in/ali zadnjika (rektuma),
- nosečnica je že rodila otroka, pri katerem je prišlo do sepse SGB,
- bakteriurija SGB v nosečnosti,
- aktiven porod pred 37. tednom nosečnosti.

V primeru spontanega razpoka jajčnih ovojev (SRM), ki je ob nastopu aktivnega poroda daljši od 12 ur, ali pri znakih vnetja pri porodnici začnemo terapijo s cefazolinom 1 g/8 ur naslednjih 24 ur in ne z antibiotsko profilakso.

Kdaj ne damo antibiotske profilakse¹³⁻¹⁴?

- SGB pozitivne ženske, ki rojevajo z elektivnim carskim rezom v kateremkoli tednu gestacije in so plodovi ovoji ob začetku carskega reza še intaktni,
- nosečnice, ki so bile testirane manj kot 5 tednov pred začetkom poroda in so SSB negativne,
- nosečnice, ki imajo povišano telesno temperaturo med porodom (> 38 °C) ali pa je pri njih razpok plodovih ovojev daljši od 12 ur. Tem porodnicam dajemo širokospektralne antibiotike zaradi okužbe (npr. suma na horioamnionitis).

Shema antibiotične profilakse

- **Penicilin G** 5 milijonov I.E. i.v., nato 2,5 milijona I.E. vsake 4 ure do poroda.
- Ob blažji alergiji na penicilin (samo izpuščaji, brez urtikarije ali anafilakse) **cefazolin** 2 g i.v., nato po 8 urah 1 g/8 ur i.v. do poroda.
- Ob težji alergiji na penicilin (anafilaksa, angioedem, dihalna stiska, generalizirana urtika) **klindamicin** 900 mg/8 ur i.v. do poroda.
- a. Ob takšni terapiji je obvezno treba odvzeti bris z antibiogramom, saj je 15–20 odstotkov sevov SGB rezistentnih tako na klindamicin kot na eritromicin.
- **Vankomicin** 1 g/12 ur i.v. do poroda – ob rezistenci na klindamicin oz. eritromicin.

Profilaksa je najučinkovitejša, če je dana vsaj 4 ure pred porodom, raven penicilina v plodovem serumu pa je visoka že v 30 minutah po infuziji. Ker časa do poroda ne moremo natančno določiti, začnemo profilakso takoj ob sprejemu v porodno sobo, če ocenimo, da je porod v teku (aktivna faza poroda)^{1-7, 15-19}.

Ob prezgodnjem predčasnem razpoku plodovih jajčnih ovojev (PPROM) ali spontanem razpoku jajčnih ovojev (SRM) je treba uvesti antibiotično profilakso čim prej po prekinitvi jajčnih ovojev. Če torej še ni minilo več kot 12 ur od razpoka jajčnih ovojev, je treba začeti antibiotično profilakso za SGB takoj ob sprejemu v porodnišnico in nadaljevati po shemi do poroda^{6,16-20}.

Zavedati se je treba, da je 30 odstotkov sevov SGB odpornih proti eritromicinu in 15 odstotkov proti klindamicinu, zato je pri uporabi klindamicina za antibiotično profilakso zelo pomembno, da poznamo antibiogram seva SGB, s katerim je nosečnica kolonizirana^{15,20}.

Antibiotična profilaksa pri prezgodnjem porodu

Nosečnice, ki rodijo pred 37. tednom nosečnosti, navadno še niso bile testirane na kolonizacijo s SGB. Zato vsaki nosečnici z grozečim prezgodnjim porodom ali pri porodu v teku odvzamemo bris za SGB in druge patogene bakterije, saj so prezgodaj rojeni otroci bolj ogroženi, da se pri njih razvije neonatalna sepsa SGB^{6,15-20}.

Če se prezgodnji porod začne pred 37. tednom nosečnosti in ne sumimo na vnetje (amnionitis, horioamnionitis) ter od razpoka ni minilo več kot 12 ur, damo porodnici profilakso za SGB, da zaščitimo novorojenčka, brez potrditvenega brisa vagine in/ali rektuma^{6,18-20}.

Ko začnemo terapijo z enim antibiotikom, je med porodom ne menjamo, če zato nimamo podlage (npr. antibiogram)! Primer: začnemo terapijo s penicilinom in po 12 urah od razpoka plodovih ovojev je ne spremenimo v terapijo s cefazolinom^{6,18}.

Priporočila

- Nosečnice z bakteriurijo SGB v nosečnosti potrebujejo antibiotično profilakso ob porodu (priporočilo razreda 2B).
- Nosečnice, ki so v prejšnji nosečnosti imele novorojenca s sepsa SGB, potrebujejo antibiotično profilakso ob porodu (priporočilo razreda 2C).

- Nosečnice s pozitivnim brisom vagine in/ali rektuma na SGB v zadnjih 5 tednih pred porodom potrebujejo antibiotično profilakso ob porodu (priporočilo razreda 1A).
- Nosečnice, ki bodo rodile z elektivnim carskim rezom brez predhodnega SRM in so kolonizirane s SSB, ne potrebujejo antibiotične profilakse ob porodu (priporočilo razreda 1B).
- Nosečnice z aktivnim porodom pred 37. tednom nosečnosti, pri katerih je stanje koloniziranosti s SGB nejasno, potrebujejo antibiotično profilakso ob porodu (priporočilo razreda 1B).
- Nosečnice, ki so kolonizirane s SGB, potrebujejo antibiotično profilakso vsaj eno uro pred UPM ali takoj po SRM (priporočilo razreda 1A).

Antibiotična terapija pri prezgodnjem predčasnem razpoku plodovih jajčnih ovojev (PPROM) pred 34. tednom nosečnosti

Prezgodnji predčasni razpok plodovih ovojev (PPROM) se nanaša na razpoke plodovih ovojev pred 37. 0/7 tednom nosečnosti in se pojavlja v približno 3 odstotkih nosečnosti ter je odgovoren ali je povezan s približno tretjino prezgodnjih porodov²¹.

Večina nosečnosti se konča v prvem tednu po razpoku plodovih ovojev²².

Pri nosečnosti pred 23. tednom in PPRM je treba pri odločitvah o odloženem porodu imeti v mislih, da lahko pomanjkanje plodovnice povzroči resne zaplete pri razvoju ploda, predvsem pljučnega tkiva in okončin²¹⁻²³.

Ob sprejemu nosečnice je treba odvzeti bris nožnice za dokaz/izključitev patogenih bakterij v nožnici ter odvzeti nosečnici kri za izključitev laboratorijskih znakov vnetja (hemogram, diferencialna krvna slika, CRP, urin)^{21,23}.

Antibiotična terapija pri PPRM je namenjena podaljševanju obdobja odloženega poroda pred 34. tednom nosečnosti, preprečevanju zgodnje neonatalne sepse, povzročene s streptokokom skupine B (SGB), in zdravljenju/preprečevanju amnionitisa v začetni fazi. Amnionitis je namreč lahko tako vzrok kot tudi posledica PPRM. Glede na izvid brisa nožnice lahko med terapijo antibiotik tudi ustrezno zamenjamo glede na dokazane patogene bakterije v nožnici²¹⁻²⁷.

Leta 2013 je bila v bazi Cochrane objavljena analiza 22 raziskav antibiotične terapije pri PPRM pred 37. tednom nosečnosti. Antibiotična terapija je bila glede na placebo povezana z zmanjšanjem horioamnionitisa (relativno tveganje (angl. relative risk, RR) 0,66), začetkom poroda v 48 urah (RR 0,71) ali v prvem tednu dni (RR 0,79), neonatalno okužbo (RR 0,67), uporabo surfaktanta (RR 0,83), neonatalnimi zapleti ČŽS (RR 0,88). Sama analiza ni dokazala, da bi bila katera antibiotična terapija boljša od druge. Dokazali so le, da uporaba amoksicilina s klavulansko kislino poveča možnost nekrotizantnega enterokolitisa pri novorojencih²².

V metaanalizi, objavljeni leta 2008, je bila pregledana antibiotična terapija pri PPRM pred 34. tednom nosečnosti in ugotovitve so bile podobne²³.

Antibiotična terapija naj bi se tako dajala 7 dni vsem nosečnicam, pri katerih je prišlo do PPRM pred 34. tednom ali v 34. tednu nosečnosti²¹⁻²⁶.

Pri antibiotični terapiji je treba razmisliti o glavnih patogenih povzročiteljih vnetij medeničnih organov, vendar optimalna shema ni popolnoma jasna, saj se povzročitelji lahko od primera do primera zelo razlikujejo. Priporočamo dajanje sedemdnevnega poteka antibiotične profilakse vsem nosečnicam s PPRM pred 34. tednom nosečnosti, ne glede na to, ali jim predpišemo maturacijsko terapijo s kortikosteroidi ali so to terapijo že prejele²³⁻²⁵.

Predlog sheme je:

- ampicilin 2 g i.v. vsakih 6 ur za 48 ur, nato pa amoksicilin (500 mg peroralno trikrat na dan) za dodatnih pet dni,
- poleg tega poročamo enkratni odmerek azitromicina (1 g p.o.) ob začetku antibiotične terapije.

Ampicilin je namenjen zdravljenju okužb, povzročenih s SGB, večinoma aerobnih, po Gramu negativnih bacilov in nekaj anaerobnim. Genitalna mikoplazma, ki je lahko pomemben vzrok horioamnionitisa, je občutljiva za azitromicin. Terapija zagotavlja tudi kritje Chlamydiae trachomatis, ki je pomemben vzrok neonatalnega vnetja očesne veznice in pljučnice^{21-28, 35-37}.

V primeru blage alergijske reakcije na penicilin pri nosečnici (kožni izpuščaj, urtikarija, srbečica) priporočamo^{6,23,29-32}:

- cefazolin 1 g i.v. vsakih 8 ur za 48 ur, nato pa ciprofloksacin 500 mg per oralno na 12 ur za 5 dni,
- poleg tega enkratni odmerek azitromicina (1 g p.o.) ob začetku antibiotične terapije.

Ta terapija pokrije oba najpogostejša povzročitelja zgodnje neonatalne sepse, tako SSB kot E. coli^{19-20,21-23}.

V primeru hude alergijske reakcije na penicilin pri nosečnici (anafilaksna reakcija, angioedem, težave z dihanjem) priporočamo^{6,30-35}:

- klindamicin 900 mg i.v. vsakih 8 ur za 48 ur, nato pa klindamicin 300 mg peroralno na 8 ur naslednjih 5 dni, ob tem naj nosečnica prejme še gentamicin 7 mg/kg telesne teže/24 ur za 48 ur;
- poleg tega enkratni odmerek azitromicina (en gram per os) ob začetku antibiotične terapije.

Zaradi zelo visoke rezistence SGB na klindamicin je treba pri takšnih nosečnicah s PPRM terapijo čim prej prilagoditi glede na antibiogram za SGB¹⁵.

Če pri nosečnici v brisu vagine dokažemo kolonizacijo s SGB, takšna nosečnica potrebuje antibiotično profilakso za SGB ob začetku poroda, če je od končane antibiotične terapije zaradi PPRM minilo več kot 72 ur^{1-3,35}.

Če nosečnica še ni prejela maturacijske terapije s kortikosteroidi, priporočamo aplikacijo betametazona (Flosteron™) 14 mg/24 ur i.m. v dveh odmerkih. Če je nosečnica maturacijsko terapijo prejela pred 28. tednom nosečnosti, svetujemo presojo o obnovitvenem odmerku 14 mg betametazona v enkratnem odmerku pred porodom pred 34. tednom nosečnosti^{28,35}.

Priporočila

- Pri stabilnih nosečnostih s PPRM pred 34. tednom priporočamo ekspektativno vodenje nosečnosti do 34. tedna nosečnosti (priporočilo razreda 2B).
- Pri manj kot 34. tednih nosečnosti priporočamo maturacijsko terapijo s kortikosteroidi (priporočilo razreda 1A).
- Pri manj kot 34. tednih nosečnosti priporočamo antibiotično profilakso (priporočilo razreda 1A). Svetuje se ampicilin 2 g i.v. vsakih 6 ur za 48 ur, nato pa amoksicilin (500 mg peroralno trikrat na dan) za dodatnih 5 dni. Poleg tega nosečnici damo en odmerek azitromicina (1 g p.o.) ob začetku terapije (priporočilo razreda 1A).
- Če nosečnico ponovno obravnavamo z znaki aktivnega poroda in je od aplikacije profilaktične terapije minilo več kot 72 ur ter je v brisu vagine nosečnice prisoten SGB, nosečnici v času aktivnega poroda predpišemo penicilin G 5 mil. i.v, nato čez 4 ure 2,5 mil./4 ure med porodom (priporočilo razreda 1A).
- Če nosečnico ponovno obravnavamo z znaki aktivnega poroda in je od aplikacije profilaktične terapije minilo več kot 72 ur ter v brisu vagine nosečnice (ki ni starejši od 5 tednov) nismo dokazali patogenih bakterij, nosečnici v času aktivnega poroda ne predpišemo antibiotične terapije (priporočilo razreda 2B).
- V primeru dokazane kolonizacije vagine s SGB in prisotne asimptomatske bakteriurije nosečnici odvezamo urin za kvalitativno analizo urina po Sanfordu. V primeru bakteriurije, povzročene s SGB, predpišemo antibiotično terapijo s penicilinom (priporočilo razreda 1A).
- V primeru dokazane kolonizacije vagine s SGB in odsotne bakteriurije priporočamo ekspektativno vodenje nosečnosti do 34. tedna nosečnosti (priporočilo razreda 2B).

Preprečevanje okužb pri materi

V primeru:

- razpoka jajčnih ovojev po 34. tednu nosečnosti, ki traja več kot 12 ur,
- povišane telesne temperature pri materi med porodom,
- kliničnih in/ali laboratorijskih znakov vnetja pri porodnici,

je treba porodnico zaščititi s širokospektralnim antibiotikom. Porodnici predpišemo cefazolin 2 g i.v., nato po 8 urah nadaljujemo z 1 g cefazolina na vsakih 8 ur do poroda. Nosečnica naj bi prejela vsaj 3 odmerke. Dolžino terapije s cefazolinom prilagodimo glede na laboratorijske in klinične znake vnetja^{30,36-37}.

V primeru alergije porodnici lahko predpišemo terapijo s klindamicinom 900 mg i.v. na vsakih 8 ur do poroda ali skupno vsaj 3 odmerke³⁰.

V primeru hujše okužbe v terapiji lahko uporabimo gentamicin 7 mg/kg telesne teže/24 ur za 48–72 ur in metronidazol 500 mg i.v. vsakih 8 ur 3–5 dni³⁰.

Porodnično terapijo je treba vedno prilagoditi tudi mikrobiološkimi izvidom: glede na povzročitelja, ki ga dokažemo v kužninah, terapijo prilagodimo, spreminjamo trajanje ali vrsto terapije³⁰.

1. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. The Prevention of Early-onset neonatal Group B Streptococcal Disease. Green-top guideline No. 36 July 2012. Dostopno na: www.rcog.org.uk/en/guidelines-research.../guidelines/gtg36/.
2. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. The Prevention of Early-Onset Neonatal Group B Streptococcal Disease. October 2013. Dostopno na: https://sogc.org/wp-content/uploads/2013/09/October2013-CPG298-ENG-Online_Final.pdf.
3. Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. Screening and Treatment for Group B Streptococcus in Pregnancy. November 2012. Dostopno na: [www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/DOCMAN-ARCHIVE/Maternal Group B Streptococcus in pregnancy screening and management \(C-Obs 19\) Review March 2016.pdf](http://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/DOCMAN-ARCHIVE/Maternal Group B Streptococcus in pregnancy screening and management (C-Obs 19) Review March 2016.pdf).
4. Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP. The epidemiology of group B streptococcal colonization in pregnancy. Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Obstet Gynaecol* 1991; 77:604.
5. Baker CJ, Barrett FF. Transmission of group B streptococci among parturient women and their neonates. *J Pediatr* 1973; 83:919.
6. Verani JR, McGee L, Schrag SJ, Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59:1.
7. Committee on Infectious Diseases, Committee on Fetus and Newborn, Baker CJ, et al. Policy statement—Recommendations for the prevention of perinatal group B streptococcal (GBS) disease. *Pediatrics* 2011; 128:611.
8. Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP, et al. Colonization with group B streptococci in pregnancy and adverse outcome. VIP Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1354.
9. Allen VM, Yudin MH, Bouchard C, et al. Management of group B streptococcal bacteriuria in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2012; 34:482.
10. Schwoppe OI, Chen KT, Mehta I, et al. The effect of a chlorhexidine-based surgical lubricant during pelvic examination on the detection of group B Streptococcus. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202:276.e1.
11. Price D, Shaw E, Howard M, et al. Self-sampling for group B streptococcus in women 35 to 37 weeks pregnant is accurate and acceptable: a randomized cross-over trial. *J Obstet Gynaecol Can* 2006; 28:1083.
12. Honest H, Sharma S, Khan KS. Rapid tests for group B Streptococcus colonization in laboring women: a systematic review. *Pediatrics* 2006; 117:1055.
13. Gardner SE, Yow MD, Leeds LJ, et al. Failure of penicillin to eradicate group B streptococcal colonization in the pregnant woman. A couple study. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135:1062.
14. Ramus RM, McIntire DD, Wendel GD Jr. Antibiotic chemoprophylaxis for group B strep is not necessary with elective cesarean section at term [Abstract]. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:S85.
15. Pearlman MD, Pierson CL, Faix RG. Frequent resistance of clinical group B streptococci isolates to clindamycin and erythromycin. *Obstet Gynecol* 1998; 92:258.
16. Baecher L, Grobman W. Prenatal antibiotic treatment does not decrease group B streptococcus colonization at delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 101:125.
17. Fairlie T, Zell ER, Schrag S. Effectiveness of intrapartum antibiotic prophylaxis for prevention of early-onset group B streptococcal disease. *Obstet Gynecol* 2013; 121:570.
18. Ohlsson A, Shah VS. Intrapartum antibiotics for known maternal Group B streptococcal colonization. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 6:CD007467.

19. Sinha A, Yokoe D, Platt R. Intrapartum antibiotics and neonatal invasive infections caused by organisms other than group B streptococcus. *J Pediatr* 2003; 142:492.
20. Schrag SJ, Hadler JL, Arnold KE, et al. Risk factors for invasive, early-onset *Escherichia coli* infections in the era of widespread intrapartum antibiotic use. *Pediatrics* 2006; 118:570.
21. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes: current approaches to evaluation and management. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005; 32:411.
22. Melamed N, Hadar E, Ben-Haroush A, et al. Factors affecting the duration of the latency period in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22:1051.
23. ACOG practice bulletin. Premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2013; 122:918.
24. Van der Ham DP, van der Heyden JL, Opmeer BC, et al. Management of late-preterm premature rupture of membranes: the PPRMEXIL-2 trial. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207:276.e1.
25. Al-Mandeel H, Alhindi MY, Sauve R. Effects of intentional delivery on maternal and neonatal outcomes in pregnancies with preterm prelabour rupture of membranes between 28 and 34 weeks of gestation: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26:83.
26. Buchanan SL, Crowther CA, Levett KM, et al. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; :CD004735.
27. Van der Ham DP, Vijgen SM, Nijhuis JG, et al. Induction of labor versus expectant management in women with preterm prelabour rupture of membranes between 34 and 37 weeks: a randomized controlled trial. *PLoS Med* 2012; 9:e1001208.
28. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; :CD004454.
29. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12:CD001058.
30. Workowski KA, Berman S, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59:1.
31. Pierson RC, Gordon SS, Haas DM. A retrospective comparison of antibiotic regimens for preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2014; 124:515.
32. Mercer BM. PPRM: current approaches to evaluation and management. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005; 32:411.
33. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12:CD001058.
34. Hutzal CE, Boyle EM, Kenyon SL, et al. Use of antibiotics for the treatment of preterm parturition and prevention of neonatal morbidity: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:620.e1.
35. ACOG Committee Opinion No. 445: antibiotics for preterm labor. *Obstet Gynecol* 2009; 114:1159.
36. Pierson RC, Gordon SS, Haas DM. A retrospective comparison of antibiotic regimens for preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2014; 124:515.
37. Grigsby PL, Novy MJ, Sadowsky DW, et al. Maternal azithromycin therapy for *Ureaplasma* intraamniotic infection delays preterm delivery and reduces fetal lung injury in a primate model. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207:475.e1.

Priporočila so bila predstavljena in potrjena na strokovnem sestanku Infektološke klinike, Univerzitetni klinični center Ljubljana, 28. 3. 2017 in strokovnem sestanku KO za perinatologijo, Ginekološka klinika v Ljubljani, Univerzitetni klinični center Ljubljana, 6. 4. 2017.

Tanja Premru Sršen,

Klinični oddelek za perinatologijo, Ginekološka klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana

VPLIV OBPORODNE ANTIBIOTIČNE PROFILAKSE NA MIKROBIOM NOVOROJENČKA – »ČESA SE ZARES BOJIMO?«

VPLIV OBPORODNE ANTIBIOTIČNE PROFILAKSE NA MIKROBIOM NOVOROJENČKA – »ČESA SE ZARES BOJIMO?«

Izvleček

Način poroda in preventivno zdravljenje z antibiotikom ob porodu pomembno vplivata na razvoj mikrobioma pri novorojenčku in dojenčku. Porod s carskim rezom in izpostavljenost antibiotiku med porodom, zlasti ob porodu z nujnim carskim rezom, povzročita disbiozo črevesnega mikrobioma pri dojenčku, ki vztraja najmanj 6 mesecev in nato do 2 leti po rojstvu. Disbioza črevesnega mikrobioma pri dojenčku onemogoča normalen razvoj imunskega sistema, povečuje tveganja izpostavljenosti patogenim bakterijam in lahko tudi v poznejših letih vodi v razvoj alergij, črevesnih vnetnih bolezni, debelosti in sladkorne bolezni tipa I.

Uvod

Že nekaj časa je znano, da je na in v človeškem telesu 10-krat več mikroorganizmov kot ima človeško telo lastnih celic. Mikroorganizmi se združujejo v ekološke bakterijske skupnosti ali mikrobiome. Pri človeku so glede na lokacijo, sestavo, značilnosti in dejavnost opredelili pet mikrobiomov: črevesnega, ustnega, nosnega, kožnega in vaginalnega. Dokazano je, da od 20 do 60 odstotkov mikroorganizmov človeškega telesa ne moremo kultivirati, zato je bila raznolikost človeških mikrobiomov močno podcenjena (1). Šele uporaba genskega sekvenciranja je razkrila izjemno raznolikost človeških mikrobiomov, ki so presnovno in antigensko zelo dejavni. Mikroorganizmi, ki jih sestavljajo, lahko delujejo kot komensali, mutuali ali patogeni. Interakcije med mikroorganizmi v mikrobiomu, interakcije med posameznimi mikrobiomi ter med mikrobiomi in gostiteljem ter okoljem pomembno vplivajo na človeški imunski sistem, sodelujejo pri predelavi hranil in pri ohranjanju ravnovesja, ki je pomembno za človekovo zdravje (2). Leta 2007 je bil ustanovljen The Human Microbiome Project, namenjen raziskovanju mikrobiomov, njihove sestave, njihovih lastnosti, dejavnosti in interakcij pri zdravih in bolnih ljudeh ter ugotavljanju njihovih povezav z zdravjem in boleznimi (3–5). Z disbiozo črevesnega mikrobioma tako povezujejo bolezni, kot so kronične črevesne bolezni, multipla skleroza, metabolni sindrom, ateroskleroza, debelost ter boleznimi imunskega sistema (6), z disbiozo vaginalnega mikrobioma pa zaplete v nosečnosti, kot je prezgodnji porod (6–8). Disbioza je še posebej tvegana za nedonošenčke, pri katerih neravnovesje med gramnegativnimi bakterijami in anaerobnimi bakterijami pogosteje pripelje do razvoja nekrotizirajočega enterokolitisa in seapse (9).

Vendar tudi med zdravimi ljudmi ugotavljajo izjemno raznolikost mikrobiomov. Večina te raznolikosti še ni pojasnjena, verjetna pa je povezava s prehrano, okoljem, genetskimi lastnostmi gostitelja in zgodnjo izpostavljenostjo mikroorganizmom (4).

Razvoj mikrobioma pri novorojenčku

Človeški mikrobiom se verjetno začne razvijati že v maternici, saj so ugotovili, da maternica ni sterilno okolje, kot smo sprva predvidevali (10, 11). Pomembna prelomnica v razvoju mikrobioma pri novorojenčku je vaginalni porod, med katerim je plod najprej izpostavljen mikroorganizmom materinega vaginalnega mikrobioma (12–18).

Vaginalni mikrobiom po zastopanosti glavnih mikroorganizmov delimo v štiri tipe, od CST I do CST IV (CST, angl. bacterial community state type). Vaginalni mikrobiom zdravih nosečnic, ki rodijo ob predvidenem dnevu poroda, se od vaginalnega mikrobioma nenosečih žensk razlikuje po zastopanosti mikroorganizmov in stabilnosti mikrobioma. Tako v vaginalnem mikrobiomu zdravih nosečnic prevladujejo *Lactobacillus* (*L.*) *vaginalis*, od njih *L. crispatis* v CST I, *L. janseni* v CST II in *L. iners* v CST III, manj pa je preostalih 22 filotipov (19). CST IV-B in CST IV-A sta v normalni nosečnosti manj pogosta. Za ta dva tipa vaginalnega mikrobioma je značilna velika zastopanost vrst iz *Atopobiuma* kot tudi prisotnost *Prevotelle*, *Snaethiae*, *Gardnerelle*, *Ruminococcaceae*, *Parvimonasa*, *Mubiluncusa* in drugih bakterij, za katere je znano, da so povezane z bakterijsko vaginozo (19). Med normalno nosečnostjo je vaginalni mikrobiom relativno stabilen in običajno prehaja le med CST I in CST III (19). Nadaljnji razvoj mikrobiomov novorojenčka določajo tudi drugi materini mikrobiomi ter mikrobiom materinega mleka in okolja.

Ob stiku z materinim vaginalnim in črevesnim mikrobiomom med porodom se začne razvoj najpomembnejšega novorojenčkovega mikrobioma – črevesnega mikrobioma. Od njega je v veliki meri odvisno delovanje črevesja po rojstvu, razvoj imunskega sistema, zaščita pred patogeni in preskrba s hranili (20, 21). Izsledki kažejo, da prav zgodnja poselitev črevesja z mikroorganizmi lahko vpliva na poznejši pojav bolezni (22). Majhno raznolikost zgodnjega črevesnega mikrobioma tako povezujejo s poznejšim pojavom alergij (23).

Začetni razvoj »zdravega« mikrobioma pri novorojenčku lahko ovira mnogo dejavnikov, med njimi pa sta pomembna način poroda in antibiotično zdravljenje med nosečnostjo in porodom.

Vpliv načina poroda na razvoj črevesnega mikrobioma pri novorojenčku

Neustrezna zastopanost mikroorganizmov v črevesnem mikrobiomu kot posledica načina poroda vpliva na regulacijo imunskega odziva (24), spremembe v sestavi črevesnega mikrobioma (disbioza) pa povezujejo s številnimi boleznimi (25). Raziskave kažejo, da imajo otroci, rojeni s carskim rezom, povečano tveganje za razvoj astme (26), debelosti (27), celiakije (28) in sladkorne bolezni tipa 1 (28). Pogostejši pojav nekaterih bolezni pri otrocih, rojenih s carskim rezom, razlagajo s tem, da ti otroci med porodom ne pridejo najprej v stik z materinimi vaginalnimi in črevesnimi mikroorganizmi. Pod vplivom drugih mikroorganizmov, ki prvi poselijo novorojenčkovo črevo, se njegov imunski sistem neustrezno razvija (29).

Vzorec kolonizacije črevesja se med novorojenčki, rojenimi s carskim rezom ali vaginalnim porodom, razlikuje (30). Dojenčki, rojeni s carskim rezom, lahko razvijejo nenormalen črevesni mikrobiom (14, 31, 32). Opazili so, da se v prvem letu življenja v njihovem črevesnem mikrobiomu *Bacteroides*, ki so prevladujoče bakterije v normalnem črevesnem mikrobiomu, pojavijo pozneje ali pa sploh ne (14, 33). Nekatere novejš

raziskave (34–36) in metaanaliza obstoječih raziskav (37) vpliva načina poroda na razvoj črevesnega mikrobioma v prvem letu starosti so pokazale, da način poroda pomembno vpliva na poselitveni vzorec dojenčkovega črevesnega mikrobioma v prvih treh mesecih. V prvih 90 dneh po rojstvu sta namreč količina in raznolikost bakterij tipov Actinobacteria in Bacteroidetes značilno manjša, medtem ko sta količina in raznolikost bakterij tipa Firmicute večji pri dojenčkih, rojenih s carskim rezom (36, 37). Bifidobacterium in Bacteroides so pomembno pogostejši pri vaginalno rojenih dojenčkih. Dojenčki, rojeni s carskim rezom, so pogosteje kolonizirani z Clostridium in Lactobacilli. Količina in raznolikost črevesnega mikrobioma je najmanjša pri dojenčkih, rojenih z načrtovanim carskim rezom (34). Pri starosti od šest mesecev do enega leta večjih razlik v črevesnem mikrobiomu med dojenčki, rojenimi s carskim rezom ali vaginalno, ni več zaznati (37), medtem ko drugi ugotavljajo, da so razlike opazne še v prvih dveh letih (35).

Vpliv antibiotičnega zdravljenja

Izpostavljenost antibiotikom lahko povzroči dolgotrajen učinek na črevesni mikrobiom. Preventivno zdravljenje z antibiotiki med porodom lahko povzroči disbiozo dojenčkovega črevesnega mikrobioma. Kanadska prospektivna raziskava CHILd je pokazala, da je črevesni mikrobiom dojenčkov, ki so bili izpostavljeni antibiotiku med porodom, spremenjen (38–40). Količina in biodiverziteteta črevesnega mikrobioma je pri dojenčkih, ki so bili izpostavljeni antibiotiku med porodom, pomembno spremenjena še tri mesece, pri dojenčkih, ki so bili ob tem rojeni s carskim rezom, pa do 12 mesecev po rojstvu (38, 40). Pri dojenčkih, izpostavljenih antibiotiku proti SGB med porodom, je še tri mesece po rojstvu spremenjena tudi taksomsko specifična sestava, pri čemer so Bacteroides (38, 40), Parabacteroides (38) in Actinobacteria (40) zastopani v manjšem deležu, več pa je bakterij Enterococcus in Clostridium (38) ter Proteobakterij (40). Razlike so očitnejše po rojstvu z nujnim carskim rezom s povečanim deležem Clostridium in z zmanjšanim deležem Bacteroides in so prisotne do 12 mesecev po rojstvu, zlasti pri dojenčkih, ki se ne dojijo (38). Zmanjšan delež »dobrih« mikroorganizmov istočasno s povečanim deležem potencialno patogenih mikroorganizmov v črevesnem mikrobiomu dojenčka izpostavlja dojenčka večjemu tveganju gastrointestinalnih in drugih bolezni pozneje v življenju. Z antibiotikom povzročene spremembe črevesnega mikrobioma lahko vztrajajo celo v odraslo dobo (41).

Zaključek

Začetne raziskave kažejo, da porod in antibiotično preventivno zdravljenje med porodom pomembno vplivata na pojav disbioze črevesnega mikrobioma pri novorojenčku in dojenčku, kar ima lahko resne posledice za zdravje tudi v odrasli dobi.

Literatura

1. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett C, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project: exploring the microbial part of ourselves in a changing world. *Nature* 2007;449:804–810.
2. Hooper LV, Gordon JI. Commensal Host-Bacterial Relationships in the Gut. *Science* 2001;292:1115–1118.
3. Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, et al. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res.* 2009;19:2317–2323.

4. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012;486:207–14.
5. Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. The Integrative Human Microbiome Project: dynamic analysis of microbiome-host omics profiles during periods of human health and disease. *Cell Host Microbe* 2014;16:276–89.
6. Eloe-Fadrosh EA, Rasko DA. The human microbiome: from symbiosis to pathogenesis. *Annu Rev Med* 2013;64:145–63.
7. Fettweis JM, Serrano MG, Girerd PH, Jefferson KK, Buck GA. A new era of the vaginal microbiome: advances using next-generation sequencing. *Chem Biodivers* 2012;9:965–76.
8. Wen A, Srinivasan U, Goldberg D, Owen J, Marrs CF, Misra D, et al. Selected vaginal bacteria and risk of preterm birth: an ecological perspective. *J Infect Dis* 2014;209:1087–94.
9. Warner BB, Deych E, Zhou Y, et al. Gut bacteria dysbiosis and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a prospective case-control study. *Lancet* 2016;387: 1928–36.
10. Satokari R1, Grönroos T, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E. Bifidobacterium and Lactobacillus DNA in the human placenta. *Lett Appl Microbiol* 2009;48:8–12.
11. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med* 2014;6:237ra65.
12. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci* 2010;107:11971–11975.
13. Mackie RI, Sghir A, Gaskins HR. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr* 1999;69:1035S–1045S.
14. Gronlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: Permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastr Nutr* 1999; 28:19–25.
15. Favier C, de Vos W, Akkermans A. Development of bacterial and bifidobacterial communities in feces of newborn babies. *Anaerobe* 2003;9: 219–229.
16. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006;118: 511–521.
17. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009;457: 480–487.
18. Biasucci G, Rubini M, Riboni S, Morelli L, Bessi E, Retetangos C. Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut. *Early Hum Dev* 2010; 86 Suppl 1:13–5.
19. Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosh DW, Nikita L, et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome* 2014;2:4. doi: 10.1186/2049-2618-2-4.
20. Shreiner AB, Kao JY, Young VB. The gut microbiome in health and in disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2015;31:69–75.
21. Kelly D, King T, Aminov R. Importance of microbial colonization of the gut in early life to the development of immunity. *Mutat Res-Fund Mol M* 2007;622:58–69.
22. Goulet O. Potential role of the intestinal microbiota in programming health and disease. *Nutr Rev* 2015;73 Suppl 1:32–40.
23. West CE. Gut microbiota and allergic disease: new findings. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014;17:261–6.

24. Knight DJ, Girling KJ. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003;361:1831.
25. Mueller NT, Whyatt R, Hoepner L, Oberfield S, Dominguez-Bello MG, Widen EM, et al. Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity. *Int J Obes* 2015;39:665–70.
26. Black M, Bhattacharya S, Philip S, Norman JE, McLernon DJ. Planned Cesarean Delivery at Term and Adverse Outcomes in Childhood Health. *JAMA* 2015;314:2271–9.
27. Kuhle S, Tong OS, Woolcott CG. Association between caesarean section and childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2015;16:295–303.
28. Adlercreutz EH, Wingren CJ, Vincente RP, Merlo J, Agardh D. Perinatal risk factors increase the risk of being affected by both type 1 diabetes and coeliac disease. *Acta Paediatr* 2015;104:178–84.
29. Neu J, Rushing J. Cesarean versus vaginal delivery: long-term infant outcomes and the hygiene hypothesis. *Clin Perinatol* 2011;38:321–31.
30. Thompson-Chagoyan OC, Maldonado J, Gil A. Colonization and impact of disease and other factors on intestinal microbiota. *Dig Dis Sci* 2007;52:2069–77.
31. Biasucci G, Rubini M, Riboni S, Morelli L, Bessi E, Retetangos C. Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut. *Early Hum Dev* 2010;86:S13–5.
32. Huurre A, Kalliomaki M, Rautava S, Rinne M, Salminen S, Isolauri E. Mode of delivery - Effects on gut microbiota and humoral immunity. *Neonatology* 2008;93:236–40.
33. Adlerberth I, Lindberg E, Aberg N, Hesselmar B, Saalman R, Strannegard IL, et al. Reduced enterobacterial and increased staphylococcal colonization of the infantile bowel: an effect of hygienic lifestyle? *Pediatric Res* 2006;59:96–101.
34. Azad MB, Konya T, Maughan H, Guttman DS, Field CJ, Chari RS, et al; CHILD Study Investigators. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ* 2013;185:385–94.
35. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut* 2014;63:559–66.
36. Lee E, Kim BJ, Kang MJ, Choi KY, Cho HJ, Kim Y, et al. Dynamics of Gut Microbiota According to the Delivery Mode in Healthy Korean Infants. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016;8:471–7.
37. Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2016;16:86.
38. Azad MB, Konya T, Persaud RR, et al. Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: a prospective cohort study. *BJOG* 2016;123:983–93.
39. Corvaglia L, Tonti G, Martini S, Aceti A, Mazzola G, Aloisio I, et al. Influence of Intrapartum Antibiotic Prophylaxis for Group B Streptococcus on Gut Microbiota in the First Month of Life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62:304–8.
40. Aloisio I, Quagliariello A, De Fanti S, Luiselli D, De Filippo C, Albanese D, et al. Evaluation of the effects of intrapartum antibiotic prophylaxis on newborn intestinal microbiota using a sequencing approach targeted to multi hypervariable 16S rDNA regions. *Appl Microbiol Biotechnol* 2016;100:5537–46.
41. Willing BP, Russell SL, Finlay BB. Shifting the balance: antibiotic effects on host-microbiota mutualism. *Nat Rev Microbiol* 2011;9:233–43.

Petja Fister¹, Liza Lea Lah²

¹ Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana

² Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana

PRIPOROČILA ZA OBRAVNAVO NOVOROJENČKA, ROJENEGA SGB POZITIVNI MATERI

PRIPOROČILA ZA OBRAVNAVO NOVOROJENČKA, ROJENEGA SGB POZITIVNI MATERI

Povzetek

Streptokok skupine B (SGB iz angl. *Streptococcus Group B*) je najpogostejši povzročitelj invazivnih okužb pri novorojenčkih in s tem njihove obolevnosti in umrljivosti. Po uvedbi intraportalne antibiotične profilakse (IAP) nosečnic, ki so kolonizirane s SGB, so v nekaterih državah začeli ugotavljati pomembno zniževanje incidence zgodnje invazivne okužbe novorojenčkov s SGB. Pred IAP je bila incidenca zgodnje sepse novorojenčkov v ZDA 2–3/1000 živorojenih, po letu 1996 0,5/1000, po letu 2002 pa 0,3–0,4/1000. Pri novorojenčkih, ki ustrezajo kriterijem za zgodnjo sepso, se opravijo ustrezne preiskave – hemokultura, krvna slika in kazalniki vnetja – in empirično se uvede dvojna antibiotična terapija z ampicilinom in gentamicinom. Pri obravnavi novorojenčka s sumom na sepso je pomembno upoštevati, da so klinični znaki zgodnje sepse pri novorojenčku pogosto subtilni in zelo nespecifični. Nasprotno pa IAP nima nobenega vpliva na incidenco pozne okužbe novorojenčka s SGB. Podatki kažejo, da je IAP povezana z zapoznelim pojavom poznih invazivnih okužb s SGB, blažjim potekom bolezni in spremembo prenosa patogena z matere na otroka. Klinična slika in stopnja okužbe novorojenčka sta odvisni od serotipa bakterije, količine prenesenih materinih protiteles in pa od imunske obrambe novorojenčka. V razvoju je cepivo proti SGB, ki bo morda še en korak k zmanjšanju bremena okužbe novorojenčkov s SGB.

Uvod

V sedemdesetih letih prejšnjega stoletja so ugotovili, da je streptokok skupine B (SGB iz angl. *Streptococcus Group B*) glavni infekcijski povzročitelj obolevnosti in umrljivosti novorojenčkov (1). Glavni vir genitalne kolonizacije s SGB je prebavni trakt, 10–40 odstotkov žensk pa ima s SGB koloniziran porodni kanal (2–4). Prevalenca kolonizacije žensk v rodni dobi se po svetu nekoliko razlikuje, vendar so tako obseg kolonizacije, razporeditev različnih serotipov SGB kot tudi občutljivost za antibiotike podobni tako v ZDA kot v evropskih državah (5). Pri nosečnici, ki je kolonizirana s SGB, je 25-krat večja verjetnost, da bo rodila novorojenčka z zgodnjo sepso SGB kot pri nosečnici, ki s SGB ni kolonizirana (2). Novorojenček se s SGB okuži med porodom skozi porodni kanal, kar se lahko kaže z dihalno stisko novorojenčka in drugimi kliničnimi znaki sepse v prvih 24–48 urah po rojstvu. V nedavni raziskavi so ugotovili, da se prenos bakterije od matere na novorojenčka zgodi v šestini primerov (6).

Na podlagi kliničnih in opazovalnih raziskav so ugotovili, da intraportalna antibiotična profilaksa (IAP) lahko prepreči invazivno okužbo s SGB pri novorojenčku (7). Tako so predstavniki Ameriškega združenja porodničarjev in ginekologov ter Centra za nadzor in preprečevanje bolezni leta 1996 ter Ameriške akademije za pediatrijo leta 1997 izdali smernice za **selektivno presejanje nosečnic** s porodniškimi dejavniki

tveganja zgodnje sepse pri novorojenčku s SGB na podlagi vaginalno-rektalnega brisa. Nosečnice, ki so bile kolonizirane s SGB, naj bi prejele IAP. Revidirane smernice 2002 so priporočale **univerzalno presejanje nosečnic** v 35.–37. tednu nosečnosti, s tem pa identifikacijo nosečnic, ki bi morale dobiti IAP. V ZDA so ugotavljali strmo padanje incidence okužbe novorojenčka s SGB: z 1,7/1000 živorojenih na 0,28/1000 živorojenih. Če mati ne prejme IAP, bo dva odstotka novorojenčkov zbolelo za zgodnjo sepso SGB. Klinična raziskava je pokazala, da je incidenca zgodnje sepse, povzročene s SGB, višja pri tistih novorojenčkih, katerih matere so IAP prejemale manj kot štiri ure med porodom (8). V zadnjih 25 letih je umrljivost novorojenčkov zaradi sepse padla s 25–50 odstotkov na 4–6 odstotkov. Vendar v ZDA zgodnja sepso s SGB še vedno ostaja glavni infekcijski vzrok obolevnosti in umrljivosti novorojenčkov (7).

Selektivno in univerzalno presejanje nosečnic

Ameriške smernice ugotavljanja kolonizacije nosečnic s SGB in dajanja IAP so začeli izvajati tudi v drugih državah po svetu. V začetku so presejanje izvajali pri ženskah s porodniškimi dejavniki tveganja, nato pa je kar nekaj držav uvedlo univerzalno presejanje nosečnic. Metoda univerzalnega presejanja je v nekaterih državah znatno znižala tveganje zgodnje sepse pri novorojenčku, ki jo povzroča SGB, v primerjavi s presejanjem na osnovi dejavnikov tveganja, saj na ta način identificiramo ženske, ki so kolonizirane s SGB in nimajo porodniških dejavnikov tveganja (9). Ob upoštevanju dejavnikov tveganja zgodnje sepse pri novorojenčku, povzročene s SGB, kot so prezgodnji porod, podaljšan razpok plodovih ovojev, mlada mati in črna rasa, se je pokazalo, da je univerzalno presejanje morda pretirano in da bi bilo dovolj, če bi izvajali selektivno presejanje. Po nekaterih podatkih je IAP 90-odstotno učinkovita pri preprečevanju zgodnje sepse, povzročene s SGB (10, 11). Tako sta se epidemiologija in tudi obravnava invazivne okužbe novorojenčka s SGB v zadnjih dveh desetletjih po svetu spreminjali in učinek IAP je zelo težko vrednotiti (12–14).

Zanimivi so izsledki severnoameriške raziskave, v kateri so primerjali rezultate vaginalno-rektalnih brisov v času nosečnosti in tik pred porodom pri ženskah ter kožnih površin pri novorojenčkih. Ugotovili so, da je bilo 10 odstotkov prenatalno negativnih vaginalno-rektalnih brisov pri materah tik pred porodom pozitivnih in te matere niso prejele IAP, kar 50 odstotkov prenatalno pozitivnih vaginalno-rektalnih brisov pri materah pa je bilo tik pred porodom negativnih, te matere pa so prejele IAP (15).

Na Nizozemskem so leta 1999 začeli izvajati IAP pri prezgodnjem porodu, podaljšanem razpoku plodovih ovojev in v primeru, da je imela mati vročino med porodom. Z analizo pojavnosti invazivne okužbe novorojenčkov s SGB v zadnjih 25 letih v času pred upoštevanjem priporočil za IAP in po tem so ugotovili, da IAP ni zmanjšala pojavnosti okužb pri novorojenčkih, nasprotno, pojavnost se je po uvedbi priporočil za izvajanje IAP celo povečala (16). Podobno kaže severnoirska izkušnja: IAP ne prepreči vseh primerov zgodnje sepse pri novorojenčku, povzročene s SGB (17).

Vpliv na mikrobiološke patogene, ki povzročajo zgodnjo sepso v času kemoprofilakse

Ob zmanjševanju incidence zgodnjih seps, ki jih povzroča SGB, se je začel povečevati delež gramnegativnih povzročiteljev, kot je *E. coli*, predvsem pri nedonošenih novorojenčkih (18, 19). Obenem se ob veliki izpostavljenosti betalaktamskim antibiotikom poudarja skrb, da bodo povzročitelji odporni proti tem antibiotikom. Zaenkrat

so poročila o odpornosti SGB proti penicilinu ali ampicilinu redka, je pa SGB v 3–20 odstotkih odporen proti klindamicinu in eritromicinu (5, 20, 21).

Algoritmi za oceno tveganja sepse pri novorojenčku

Pediatrji pri oceni tveganja sepse pri novorojenčku in njegovi obravnavi v glavnem sledimo priporočilom Centra za nadzor in preprečevanje bolezni iz leta 2010 in Ameriške akademije za pediatrijo – Odbora za plod in novorojenčka iz leta 2012 (7, 22). Priporočili se razlikujeta v obravnavi novorojenčkov z neustrezno IAP in trajanju podaljšanega razpoka plodovih ovojev. Pri oceni tveganja sepse pri novorojenčku uporabljamo kombinacijo absolutnih in neabsolutnih dejavnikov tveganja ter kliničnih znakov (slika 1) (23). V primeru prisotnega absolutnega dejavnika tveganja in kliničnih odstopanj sta potrebni septična obravnava novorojenčka (hemogram z diferencialno krvno sliko, kazalniki vnetja, hemokultura in ciljano preostale potrebne kužnine) in uvedba antibiotika.

Obravnava otroka, čigar mati je kolonizirana s SGB, se od obravnave novorojenčka, čigar mati nima podatka o SGB, ne razlikuje. Kolonizacijo matere (tudi v prejšnji nosečnosti) in okužbo s SGB pri starejšem sorojencu ali dvojčku upoštevamo pri dejavnih tveganja. Pozitiven vaginalno-rectalni bris pri materi v času nosečnosti absolutno določa le IAP. Ravno tako obravnave novorojenčka ne spremeni neustrezna IAP.

Z ocenjevanjem tveganja zgodnje sepse glede na objektivne klinične podatke ob rojstvu (kot so kolonizacija s SGB, gestacijska starost novorojenčka, trajanje razpoka plodovih ovojev, najvišja telesna temperatura in primernost IAP) bi morda lahko zmanjšali število septičnih obravnav novorojenčkov in empirično zdravljenih novorojenčkov (24–26).

Priporočila za obravnavo novorojenčka, rojenega SGB pozitivni materi

Obravnava novorojenčkov s povečanim tveganjem zgodnje sepse temelji na prepoznavi klinične slike (tabela 1) in dejavnih tveganja zgodnje sepse (tabela 2) (27). Pri obravnavi novorojenčka s sumom na sepso je pomembno upoštevati, da so klinični znaki zgodnje sepse pri novorojenčku pogosto subtilni in zelo nespecifični. Podatek o prisotnosti SGB pri materi (kolonizacija, bakteriurija ali okužba) je pomemben dejavnik tveganja, vendar zgolj prisotnost SGB pri materi v odsotnosti kliničnih znakov zgodnje sepse ali drugih dejavnikov tveganja ni dovolj za uvedbo antibiotičnega zdravljenja. Pomembni so tudi drugi dejavniki tveganja zgodnje sepse (23).

Tabela 1. Povzeto po 27.

Klinični znaki zgodnje sepse	
1.	tahipneja, dihalna stiska, apneja
2.	tahikardija/bradikardija, slaba periferna perfuzija, marmorirana koža
3.	temperaturna nestabilnost (hipertermija > 38° C ali hipotermija > 36° C)
4.	letargija, razdražljivost, spremenjena mišična napetost, ohlapnost
5.	bruhanje, slabo hranjenje

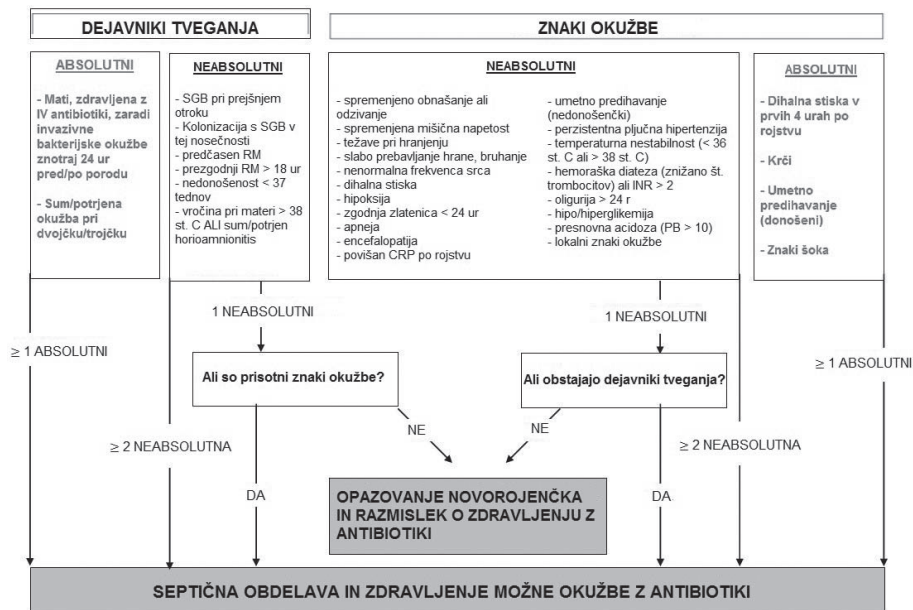
Tabela 2. Povzeto po 27.

Dejavniki tveganja zgodnje sepse pri novorojenčku

1. kolonizacija s SGB, bakterijuri ali okužba v tej nosečnosti
2. znaki horioamnionitisa (vročina > 38 °C + vsaj dva simptoma/znaka: levkocitoza > 15x10⁹, tahikardija ploda > 160/min, napetost maternice, smrdelca plodovnica)
3. prezgodnji razpok mehurja (> 18 ur)
4. prezgodnji porod (< 37 tednov)
5. prejšnji otrok z invazivno okužbo s SGB
6. sum/potrjena okužba pri dvojčku/trojčku

Izsledki raziskav so pokazali, da IAP zmanjša incidenco zgodnje sepse, povzročene s SGB, vendar pa tveganja zgodnje sepse ne izniči. Zato je novorojenčke, ki ustrezajo kriterijem za zgodnjo sepso, ne glede na to, ali so njihove matere kolonizirane s SGB in ali so prejele IAP ali ne, treba skrbno nadzorovati prvih 24–48 ur po rojstvu. Večina novorojenčkov, ki se s SGB okužijo perinatalno, znake okužbe razvije v prvih 24–48 urah po rojstvu.

Novorojenčke z dejavniki tveganja zgodnje sepse in/ali kliničnimi znaki okužbe (slika 1, tabela 1) septično obdelamo in empirično uvedemo dvojno antibiotično terapijo z ampicilinom in gentamicinom (tabela 3). Laboratorijski kazalniki vnetja imajo nizko pozitivno napovedno vrednost za zgodnjo sepso novorojenčka, tako da jih ne moremo uporabljati kot pomoč pri odločitvi o začetku zdravljenja z antibiotiki. Imajo pa po drugi strani visoko negativno napovedno vrednost v času zdravljenja in jih lahko uporabimo kot pomoč pri odločitvi o prenehanju zdravljenja (tabela 4).



Slika 1. Obravnava novorojenčka s sumom na zgodnjo sepso. Povzeto po 23.

Tabela 3. Zdravljenje invazivnih okužb pri novorojenčku. Povzeto po 23.

Vrsta sepse	Empirično oz. usmerjeno zdravljenje
zgodnja sepsa	ampicilin ali benzilpenicilin in gentamicin
meningitis	ampicilin in cefotaksim SGB: benzilpenicilin in gentamicin
pozna sepsa	flukloksacilin in gentamicin
enterokoki, <i>S. faecalis</i> , <i>Listeria</i> , SGB	dodaj ampicilin
sum na anaerobno okužbo (nektrotizantni enterokolitis)	dodaj metronidazol
<i>Listeria monocytogenes</i>	ampicilin in gentamicin
koagulaza negativni stafilokok	vankomicin
<i>Candida</i> sp.	amfotericin b

Tabela 4. Trajanje antibiotičnega zdravljenja invazivnih okužb pri novorojenčku. Povzeto po 23.

Trajanje antibiotičnega zdravljenja	Indikacije za zdravljenje
5 dni	Če smo novorojenčka začeli zdraviti zaradi suma na sepsa in je brez kliničnih znakov, ponovno presodimo upravičenost zdravljenja po 36 urah in nato vsak dan.
Ukinitiv po 36 urah, če:	je hemokultura negativna in sum na okužbo ni bil velik in je klinično stanje novorojenčka dobro, je brez znakov okužbe in je CRP nizek.
Nadaljevanje več kot 36 ur, klinična presoja o ukinitvi glede na:	stopnjo kliničnega suma na okužbo, klinično stanje novorojenčka, koncentracijo in trend CRP.
7–10 dni	pozitivna hemokultura pljučnica
10–14 dni	slabo klinično stanje novorojenčka okužba sečil meningitis, povzročen z grampozitivnimi bakterijami kandidiaza
21 dni	meningitis, povzročen z gramnegativnimi bakterijami

Če ne vemo, ali je mati nosilka SGB ali ne, ima pa druge dejavnike tveganja okužbe pri novorojenčku s SGB, je potrebno, da mati dobi IAP, novorojenčka pa prvih 24–48 ur po rojstvu skrbno nadzorujemo. Prav tako moramo 24–48 ur po rojstvu skrbno nadzorovati novorojenčke brez znakov okužbe z znanimi dejavniki tveganja zgodnje sepse (28).

V primeru elektivnega carskega reza je tveganje okužbe s SGB minimalno, zato tako IAP kot tudi opazovanje novorojenčka nista indicirana. Vendar pa Lin in sod. poročajo o prenosu SGB od matere k otroku pozneje v obdobju novorojenčka v 2,6 odstotka primerov (15). Največje tveganje zgodnje sepse pri novorojenčku imajo otroci mater s horioamnionitisom oz. mater, ki so prejele antibiotično terapijo 24 ur pred porodom ali po njem, zato so ameriške smernice ne glede na gestacijsko starost novorojenčka predvidevale septično obdelavo teh novorojenčkov in začetek zdravljenja z antibiotiki (22). Glede na nova spoznanja dopuščajo natančno opazovanje in skrbni nadzor nad

novorojenčki, ki ne kažejo kliničnih znakov bolezni, njihove matere pa so imele horioamnionitis (29).

Retrospektivna raziskava je pokazala, da pri donošenih novorojenčkih SGB pozitivnih mater in mater z neznanim statusom in neprimerno IAP, ki ne kažejo znakov okužbe, ni potrebna invazivna diagnostična obdelava (kompletna in diferencialna krvna slika, CRP, hemokultura). Izmed 10 odstotkov, ki so jih zdravili z antibiotiki, nihče ni imel pozitivne hemokulture, kazalniki vnetja so ostali negativni (30).

Septična obdelava novorojenčka z znaki okužbe obsega odvzem krvi za kompletno in diferencialno krvno sliko, akutne kazalnike vnetja in hemokulturo. Hemokultura je zlati standard za diagnozo bakteriemije in sepse. Treba jo je vzeti pred dajanjem antibiotikov. Za doseganje dovolj visoke senzitivnosti je potrebno, da odvzamemo vsaj 1 ml krvi, več krvi kot vzamemo, večja je verjetnost, da bomo v njej dokazali prisotnost bakterij. Absolutne indikacije za lumbalno punkcijo so pozitivna hemokultura, kritično bolan novorojenček in neustrezen odziv na dane antibiotike. Novorojenček ima lahko meningitis, tudi če prisotnosti bakterije v krvi ne dokažemo (negativna hemokultura). Enako pomembna kot odločitev za lumbalno punkcijo je odločitev, da lumbalne punkcije ne bomo opravili. V primeru verjetnega ali možnega meningitisa novorojenčka zdravimo z antibiotiki za zdravljenje meningitisa v primernih odmerkih. Lumbalno punkcijo lahko opravimo ali ponovimo 24–48 ur po začetku zdravljenja z antibiotikom. Pri septični obravnavi novorojenčka s sumom na zgodnjo sepso urinokultura, aspirat želodca in kulture brisov telesnih površin nimajo mesta (22, 31).

Zgodnjo sepso pri novorojenčku zdravimo z ampicilinom in aminoglikozidom, po navadi z gentamicinom, intravenozno. Raziskave potrjujejo, da določanje koncentracije aminoglikozidov v krvi pri zdravljenju sepse ni potrebno. V slovenskem prostoru zaenkrat cefalosporini, razen pri meningitisu, nimajo posebne prednosti pred gentamicinom za zdravljenje okužb z gramnegativnimi bakterijami. Po 48 urah zdravljenja je potrebno, da ocenimo potrebo po zdravljenju z antibiotikom. To naredimo na osnovi kliničnega poteka, izvidov kužnin in laboratorijskih kazalnikov vnetja.

Pozna sepso pri novorojenčku, povzročena s SGB

Zgodnja sepso pri novorojenčku je definirana kot okužba novorojenčka v prvih treh ali šestih dneh po rojstvu (< 7 dni) (32). V večini primerov se kaže kot sepso, v 10–15 odstotkih kot pljučnica in v 5–10 odstotkih kot meningitis. Pozna sepso pri novorojenčku in dojenčku do treh mesecev starosti je okužba med sedmim dnevom in tretjim mesecem starosti (7–89 dni). Pojavnost meningitisa v primeru pozne sepse je trikrat pogostejša kot v primeru zgodnje sepse (32, 33).

Medtem ko nekatere raziskave kažejo, da IAP učinkovito zmanjša pojavnost zgodnje sepse, povzročene s SGB, pa IAP nima nobenega vpliva na zniževanje incidence pozne okužbe (13, 34). Nasprotno nekateri podatki celo kažejo, da je IAP povezana z zapoznelim pojavom poznih invazivnih okužb s SGB, blažjim potekom bolezni in spremembo prenosa patogena od matere k otroku: od vertikalnega k horizontalnemu (35, 36). Umrljivost novorojenčkov s pozno okužbo je manjša kot v primeru zgodnje okužbe (37, 38), vendar pa ima četrтина otrok po akutnem meningitisu blage oz. zmerne nevrološke posledice, petina pa hud nevrološki zaostanek (39).

Novorojenčka s sumom na pozno sepso obravnavamo podobno kot pri sumu na zgodnjo sepso. Upoštevamo anamnestične in klinične znake okužbe (tabela 1), pri dejavnih tveganja pa podatek o kolonizaciji matere s SGB, kliničnih znakov horioamnionitisa,

prejemanju antibiotikov znotraj 24 ur pred porodom/po porodu ter mastitisu ali drugih vnetjih pri materi po porodu. Glavni dejavnik tveganja pozne sepse, povzročene s SGB, je nedonošenost (40). Novorojenčka septično obdelamo (hemokultura, urinkultura in lumbalna punkcija) in uvedemo dvojno antibiotično zdravljenje. Pozno sepso zdravimo 7–14 dni, z grampozitivnimi bakterijami povzročen meningitis 14 dni, z gramnegativnimi pa 21 dni (tabela 4).

Zaključek

SGB je pomemben povzročitelj tako zgodnjih kot poznih invazivnih okužb pri novorojenčkih v svetu in pri nas. Smernice in priporočila za obravnavo nosečnic glede kolonizacije s SGB se v različnih državah po svetu nekoliko razlikujejo, tako da je njihovo učinkovitost težko primerjati. Priporočila za obravnavo novorojenčka, rojenega SGB pozitivni materi, pa se razen v primeru horioamnionitisa in trajanja IAP med državami skoraj ne razlikujejo. Pri novorojenčku s sumom na invazivno okužbo upoštevamo dejavnike tveganja sepse in se za septično obdelavo ter zdravljenje z antibiotiki odločimo ob prisotnosti kliničnih znakov sepse, ki pa so pri novorojenčku lahko zelo subtilni ter slabo specifični. Klinična slika in stopnja okužbe novorojenčka sta odvisni od serotipa bakterije, količine prenesenih materinih protiteles in imunske obrambe novorojenčka. V razvoju je cepivo proti SGB, ki bo morda še en korak k zmanjševanju bremena okužbe novorojenčkov s SGB.

Literatura

1. Vergnano S, Menson E, Kennea N, Embleton N, Russell AB, Watts T, et al. Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96(1):F9–F14.
2. Randis TM, Polin RA. Early-onset group B Streptococcal sepsis: new recommendations from the Centres for Disease Control and Prevention. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97(4):F291–4.
3. Lučovnik Miha TMN, Lozar Krivec Jana, Dolinar Urša, Jeverica Samo. Prevalenca kolonizacije z bakterijo *Streptococcus agalactiae* pri nosečnicah v Sloveniji, 2013-2014. *Zdrav Vestn.* 2016;85:393–400.
4. Jeverica S, Kotnik, E, Lučovnik, M, Tul Mandić, N. Detection of *Streptococcus agalactiae* colonisation in pregnancy – do we need to take a step forward in diagnostics? *Zdrav Vestn.* 2016;85:15–23.
5. Barcaite E, Bartusevicius A, Tameliene R, Kliucinskas M, Maleckiene L, Nadisauskiene R. Prevalence of maternal group B streptococcal colonisation in European countries. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(3):260–71.
6. Yang MJ, Sun PL, Wen KC, Chao KC, Chang WH, Chen CY, et al. Prevalence of maternal group B streptococcus colonization and vertical transmission in low-risk women in a single institute. *J Chin Med Assoc.* 2012;75(1):25–8.
7. Verani JR, McGee L, Schrag SJ, Division of Bacterial Diseases NCFIaRD, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(RR-10):1–36.
8. Turrentine MA, Greisinger AJ, Brown KS, Wehmanen OA, Mouzoon ME. Duration of intrapartum antibiotics for group B streptococcus on the diagnosis of clinical neonatal sepsis. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2013;2013:525878.
9. Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, Roome A, Arnold KE, Craig AS, et al. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *N Engl J Med.* 2002;347(4):233–9.

10. Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep.* 2002;51(RR-11):1–22.
11. Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis: an old problem with new insights. *Virulence.* 2014;5(1):170–8.
12. Lamagni TL, Keshishian C, Efstratiou A, Guy R, Henderson KL, Broughton K, et al. Emerging trends in the epidemiology of invasive group B streptococcal disease in England and Wales, 1991–2010. *Clin Infect Dis.* 2013;57(5):682–8.
13. Ohlsson A, Shah V. Intrapartum antibiotics for known maternal Group B streptococcal colonization. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014(6).
14. Van Dyke MK, Phares CR, Lynfield R, Thomas AR, Arnold KE, Craig AS, et al. Evaluation of universal antenatal screening for group B streptococcus. *N Engl J Med.* 2009;360(25):2626–36.
15. Lin FY, Weisman LE, Azimi P, Young AE, Chang K, Cielo M, et al. Assessment of intrapartum antibiotic prophylaxis for the prevention of early-onset group B Streptococcal disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(9):759–63.
16. Bekker V, Bijlsma MW, van de Beek D, Kuijpers TW, van der Ende A. Incidence of invasive group B streptococcal disease and pathogen genotype distribution in newborn babies in the Netherlands over 25 years: a nationwide surveillance study. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(11):1083–9.
17. Eastwood KA, Craig S, Sidhu H, Boyle M, Gannon C, Ong G, et al. Prevention of early-onset Group B Streptococcal disease – the Northern Ireland experience. *BJOG.* 2015;122(3):361–7.
18. Stoll B, Hansen N, Sanchez P, Faix R, Poindexter B, Van Meurs K, et al. Early Onset Neonatal Sepsis: The Burden of Group B Streptococcal and E. coli Disease Continues. *Pediatrics.* 2011;127(5):817–26.
19. Lin CY, Hsu CH, Huang FY, Chang JH, Hung HY, Kao HA, et al. The changing face of early-onset neonatal sepsis after the implementation of a maternal group B Streptococcus screening and intrapartum prophylaxis policy—a study in one medical center. *Pediatr Neonatol.* 2011;52(2):78–84.
20. Capanna F, Emonet SP, Cherkaoui A, Irion O, Schrenzel J, Martinez de Tejada B. Antibiotic resistance patterns among group B Streptococcus isolates: implications for antibiotic prophylaxis for early-onset neonatal sepsis. *Swiss Med Wkly.* 2013;143:w13778.
21. Blaschke AJ, Pulver LS, Korgenski EK, Savitz LA, Daly JA, Byington CL. Clindamycin-resistant group B Streptococcus and failure of intrapartum prophylaxis to prevent early-onset disease. *J Pediatr.* 2010;156(3):501–3.
22. Polin RA, Newborn CoFa. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics.* 2012;129(5):1006–15.
23. Mukherjee A, Davidson L, Anguava L, Duffy DA, Kennea N. NICE neonatal early onset sepsis guidance: greater consistency, but more investigations, and greater length of stay. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(3):F248–9.
24. Mukhopadhyay S, Eichenwald EC, Puopolo KM. Neonatal early-onset sepsis evaluations among well-appearing infants: projected impact of changes in CDC GBS guidelines. *J Perinatol.* 2013;33(3):198–205.
25. Mukhopadhyay S, Puopolo KM. Risk assessment in neonatal early onset sepsis. *Semin Perinatol.* 2012;36(6):408–15.
26. Mukhopadhyay S, Dukhovny D, Mao W, Eichenwald EC, Puopolo KM. 2010 perinatal GBS prevention guideline and resource utilization. *Pediatrics.* 2014;133(2):196–203.
27. Stocker M, Berger C, McDougall J, Giannoni E, Taskforce for the Swiss Society of Neonatology and the Paediatric Infectious Disease Group of Switzerland. Recommendations for term and late preterm infants at risk for perinatal bacterial infection. *Swiss Med Wkly.* 2013;143:w13873.
28. Berger MB, Xu X, Williams JA, Van de Ven CJ, Mozurkewich EL. Early hospital discharge of infants born to group B streptococci-positive mothers: a decision analysis. *BJOG.* 2012;119(4):439–48.

29. Randis TM, Polin RA, Saade G. Chorioamnionitis: time for a new approach. *Curr Opin Pediatr.* 2017;29(2):159–64.
30. Buckler B, Bell J, Sams R, Cagle W, Bell SA, Allen C, et al. Unnecessary workup of asymptomatic neonates in the era of group B streptococcus prophylaxis. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2010;2010.
31. Polin RA, Watterberg K, Benitz W, Eichenwald E. The conundrum of early-onset sepsis. *Pediatrics.* 2014;133(6):1122–3.
32. Remington JS. *Infectious disease of the fetus and the newborn infant.* 7 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011.
33. Baker C. The spectrum of perinatal group B streptococcal disease. *Vaccine.* 2013;31:D3–D6.
34. Baker C, Byington C, Polin R, Brady M, Bernstein H, Edwards K, et al. Policy Statement-Recommendations for the Prevention of Perinatal Group B Streptococcal (GBS) Disease. *Pediatrics.* 2011;128(3):611–6.
35. Berardi A, Rossi C, Guidotti I, Vagnarelli F, Ferrari F. Group B streptococcus late-onset disease and milk transmission. *Acta Paediatrica.* 2013;102(3):e95–e.
36. Berardi A, Rossi C, Lugli L, Creti R, Reggiani M, Lanari M, et al. Group B Streptococcus Late-Onset Disease: 2003–2010. *Pediatrics.* 2013;131(2):E361–E8.
37. Edmond K, Kortsalioudaki C, Scott S, Schrag S, Zaidi A, Cousens S, et al. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2012;379(9815):547–56.
38. Levent F, Baker C, Rench M, Edwards M. Early Outcomes of Group B Streptococcal Meningitis in the 21st Century. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2010;29(11):1009–12.
39. Libster R, Edwards K, Levent F, Edwards M, Rench M, Castagnini L, et al. Long-term Outcomes of Group B Streptococcal Meningitis. *Pediatrics.* 2012;130(1):E8–E15.
40. Lin FY, Weisman LE, Troendle J, Adams K. Prematurity is the major risk factor for late-onset group B streptococcus disease. *J Infect Dis.* 2003;188(2):267–71.

**PRISPEVKI MLADIH
ZNANSTVENIC IN
ZNANSTVENIKOV ZA NAGRADO
MOJCE NOVAK**

SMER ŠIRJENJA ELEKTRIČNIH SIGNALOV V MIOMETRIJU MED PORODOM

Avtor: Urban Neudauer, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani,

Mentor: Doc. dr. Miha Lučovnik, dr. med., KO za perinatologijo, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana

Somentorica: Asist. dr. Andreja Trojner Bregar, dr. med., KO za perinatologijo, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana

Uvod

Večina porodniških učbenikov navaja, da se med porodom popadki začnejo v svodu maternice in nato potujejo od zgoraj navzdol proti materničnem vratu (1–3). Na ta način naj bi se plod, njegovi ovoji in posteljica lažje iztisnili – porodili iz maternice. Ta trditev temelji na predpostavki Caldeyro-Barcie in sodelavcev iz leta 1952 (4).

Popadki so mehanska posledica električne aktivnosti v miometriju (5, 6). Številne raziskave so v zadnjih desetletjih dokazale, da lahko električno aktivnost miometrija zanesljivo spremljamo s t. i. elektrohisterografijo (EHG) (7–11).

Z EHG bi torej lahko odgovorili na vprašanje, če ima maternica med porodom spodbujevalne predele in se njene kontrakcije širijo v prednostni smeri. Starejše raziskave s področja EHG so ugotavljale, da se električni signali v miometriju med aktivnim porodom prenašajo predvsem od zgoraj navzdol (12, 13). Novejše raziskave teh ugotovitev niso potrdile – v njih so raziskovalci opisovali povsem naključno razporeditev smeri širjenja EHG signalov (14–16).

Namen naše raziskave je bil ugotoviti ali obstaja prednostna smer širjenja EHG signalov med porodom ali je smer širjenja naključna. Želeli smo tudi preveriti, ali je smer širjenja EHG signalov povezana s nepravilnostmi v napredovanju poroda.

Metode

Preiskovanke

V prospektivno kohortno raziskavo smo na Kliničnem oddelku za perinatologijo Ginekološke klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana med decembrom

2011 in decembrom 2012 vključevali porodnice ob roku, z enoplodno nosečnostjo, plodom v glavični vstavi, intaktnimi plodovimi ovoji in rednimi popadki, ki jih je zaznal kardiotokogram (CTG). Nismo vključili nosečnic, pri katerih smo načrtovali carski rez. Analizirali smo starost porodnice, indeks telesne mase, gestacijsko starost, pariteto in oceno zrelosti materničnega vratu po Bishopu (ocenjeno največ eno uro pred snemanjem), podatke o porodni teži novorojenčka, obsegu glave in oceni po Apgarjevi pet minut po porodu.

Vse nosečnice, ki so bile vključene v raziskavo, smo seznanili s postopki raziskave in so podpisale privolitveni obrazec. Raziskavo je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (številka sklepa 137/02/10).

Elektrohisterografski posnetki

Vsaki preiskovanki smo posneli 30-minutni EHG zapis s SureCALL® EMG Labor Monitor®. Uporabljali smo običajne EKG elektrode, ki smo jih prilepili na kožo trebušne stene simetrično okoli popka, vzporedno z navpično in vodoravno osjo telesa nosečnice. Dodatna ozemljitvena elektroda je bila prilepljena na levi ali desni bok.

Zapisovali smo začetek in trajanje popadkov, ki jih je čutila nosečnica ter označevali premike žene in ploda. Hkrati smo snemali tudi CTG. Uporabljali smo dve vrsti CTG aparatov - Hewlett Packard Viridia serije 50IP in Philips serije 50XM.

Analiza elektrohisterografskih posnetkov

Za analizo EHG signala smo uporabili programsko opremo Chart 5 (ADInstruments, Castle Hill, Australia). Salve EHG aktivnosti smo označili po vizualnem pregledu zapisa EHG posnetka. Ker smo analizirati samo električno aktivnost maternice, povezano s popadki, smo ugotavljali sočasnost popadkov na CTG zapisu s salvami v EHG zapisu, vsaj eno minuto oddaljenimi ena od druge. Upoštevali smo samo salve aktivnosti, pri katerih je bila povprečna amplituda EHG aktivnosti dvakrat višja od povprečne aktivnosti izven popadkov. Z namenom, da bi se čim bolj izognili artefaktom zaradi premikanja nosečnice, dihanja, premikanja žic, premikanja ploda in bitja materinega srca, smo se pri analizi EHG zapisov omejili na za maternico specifični frekvenčni pas med 0,3 in 1 Hz, ki je bil uporabljen v do sedaj objavljenih študijah (7–9, 17).

Smer širjenja EHG-signalov

Smer širjenja EHG-signalov smo opredelili s pomočjo časovnega zamika EHG-signala med zgornjim in spodnjim parom elektrod. Analizirali smo samo pare signalov z enakimi oblikami znotraj dvosekundnega zamika. V primeru, da je signal potoval od zgoraj navzdol, se je najprej pojavil v zgornjem kanalu (paru elektrod). V primeru, da je signal potoval od spodaj navzgor, pa obratno. Za vsako vključeno preiskovanko smo izračunali delež EHG signalov, ki so potovali v eno in v drugo smer, torej delež EHG signalov, ki so se širili od zgoraj navzdol in delež EHG signalov, ki so se širili od spodaj navzgor.

Analizo vseh zapisov EHG je opravil avtor raziskovalnega dela. Za oceno ponovljivosti meritev pri istem preiskovalcu in med različnimi preiskovalci smo analizo ponovili pri desetih naključno izbranih preiskovankah. Oba neodvisna preiskovalca ob analizi EHG zapisov nista poznala kliničnih podatkov o preiskovankah, vključno s podatki o morebitnem operativnem dokončanju poroda.

S Studentovim t-testom smo primerjali delež EHG-signalov, ki so se širili od zgoraj navzdol, z deležem signalov, ki so se širili od spodaj navzgor, pri vseh vključenih preiskovankah.

Da bi ugotovili, ali je smer širjenja EHG-signalov povezana z zastojem poroda, smo nato primerjali deleže EHG-signalov, ki so se širili od zgoraj navzdol, ter druge klinične parametre med skupino, pri kateri se je porod zaključil s spontanim vaginalnim porodom, in skupino, pri kateri je prišlo do zastoja poroda in smo le-tega dokončali operativno (bodisi s carskim rezom ali z vakuumsko ekstrakcijo ploda). Za to primerjavo smo uporabili Studentov t-test ali Fisherjev natančni test neodvisnosti. Za statistično značilno smo vzeli vrednost $p \leq 0,05$.

Ponovljivost meritev pri istem preiskovalcu in med preiskovalci smo prikazali s koeficientom korelacije znotraj razreda (angl. interclass correlation coefficient, ICC) (18, 19). Za statistično analizo smo uporabili IBM SPSS Statistics for Windows Version 21.0.

Rezultati

V raziskavo smo vključili 41 porodnic. Pri 36 (88 %) se je porod končal s spontanim vaginalnim porodom novorojenčka. Carski rez je bil narejen štirikrat (10 % vseh preiskovank), vakuumska ekstrakcija ploda je bila narejena v enem primeru (2 % vseh preiskovank).

Delež EHG signalov, ki so se širili od zgoraj navzdol, je znašal 65 ± 13 % pri porodnicah, ki so rodile spontano vaginalno, in 61 ± 13 % v skupini, kjer je porod zastal. Statistično pomembno večkrat so se EHG signali širili od zgoraj navzdol ($p < 0,001$).

Tabela 1 prikazuje primerjavo med porodnicami, pri katerih se je porod zaključil s spontanim vaginalnim porodom, in porodnicami, pri katerih je bil zaradi zastoja poroda narejen carski rez ali vakuumska ekstrakcija ploda. Med skupinama ni bilo statistične razlike v deležu EHG signalov, ki so se širili od zgoraj navzdol ($p = 0,55$).

Tabela 1. Primerjava med porodnicami, pri katerih se je porod zaključil s spontanim vaginalnim porodom, in porodnicami, pri katerih je bil zaradi zastoja poroda narejen carski rez ali vakuumska ekstrakcija ploda. EHG – elektrohistografija; ITM – indeks telesne mase

Spremenljivke	Spontan vaginalni porod (n=36)	Zastoj poroda (n=5)	P
Delež EHG-signalov, ki so se širili od zgoraj navzdol (%)	65 ± 13	61 ± 16	0,55
ITM	28 ± 5	27 ± 5	0,64
Gestacijska starost ob snemanju EHG (tedni)	39 ± 1	39 ± 1	0,94
Ocena zrelosti materničnega vratu po Bishopu	6 ± 2	6 ± 2	0,87
Prvi porod	16 (28 %)	4 (80 %)	0,13
Starost nosečnice (leta)	31 ± 4	29 ± 7	0,56
Porodna teža novorojenčka (g)	3459 ± 432	3502 ± 412	0,84
Obseg glave novorojenčka (cm)	35 ± 1,5	35 ± 0,5	0,19
Ocena po Apgarjevi pet minut po porodu	9 ± 2	9 ± 0	1,00

Ponovljivost meritev je bila odlična tako pri istem preiskovalcu (ICC: 0,90 (0,68–0,98)), kot tudi med različnimi preiskovalci (ICC: 0,84 (0,48–0,96)).

Rezultati kažejo, da se električni signali med porodom večinoma prenašajo od materničnega svoda navzdol proti materničnemu vratu tako pri porodih, ki se zaključijo s spontanim vaginalnim porodom, kot pri tistih, pri katerih je zaradi zastoja poroda potrebno operativno dokončanje poroda. Rezultati so v skladu s predpostavko, da se popadki pričnejo v svodu maternice in se širijo navzdol proti materničnemu vratu, kar prispeva k iztisu ploda iz maternice (1–3). Ti podatki kažejo na prisotnost neke vrste spodbujevalnika električne aktivnosti v miometriju med porodom. To so opažali tudi v študiji, ki je v miometriju našla celice, podobne t. i. Cajalovim intersticijskim celicam prebavnega trakta in dokazala njihovo spontano električno aktivnost (19). Druga študija te spodbujevalne aktivnosti ni dokazala (20).

Naša raziskava je prva, ki je analizirala morebitno povezavo med smerjo prevajanja električnih signalov v miometriju ter potekom poroda. Večina EHG-signalov je potekala od zgoraj navzdol tudi pri porodnicah, pri katerih je prišlo do zastoja poroda. Vendar je bilo teh v naši raziskavi le pet. Zato so potrebne nadaljnje raziskave, preden ovržemo možnost, da se električni signali pri nekaterih porodnicah prenašajo večinoma v eni smeri, pri drugih pa ne, in da to vpliva na potek poroda.

Najpomembnejša pomanjkljivost naše raziskave je razmeroma majhno število vključenih preiskovank, predvsem tistih, pri katerih je prišlo do zastoja poroda. Vendar je potrebno poudariti, da je bilo pregledanih skupno 1221 EHG signalov, ki so imeli enako obliko na zgornjem in spodnjem paru elektrod, in da smo opažali odlično ponovljivost rezultatov, tako pri istem preiskovalcu, kot med različnimi preiskovalci. Omeniti velja tudi možno napako, ki je povezana z načinom zajemanja EHG signalov v naši raziskavi. Uporabljena je bila bipolarna nastavitvev, pri kateri se signali, ki se prenašajo v popolnoma vertikalni smeri (bodisi navzgor bodisi navzdol), ne zaznajo. Upoštevajoč število analiziranih EHG signalov je možnost te napake zanemarljiva.

Zaključki

Naši rezultati so pomembni za boljše poznavanje mehanizmov nastanka in širjenja popadkov med porodom. To področje danes še ni dovolj dobro raziskano, je pa zelo pomembno za razumevanje začetka poroda in fizioloških ter tudi patoloških dogajanj med porodom. V prihodnosti bodo zato potrebne večje raziskave, ki bodo potrdile ali ovrgle naše ugotovitve.

Literatura

1. Normalni porod. In: Pajtnar M, Novak Antolič Ž, Lučovnik M, eds. Nosečnost in vodenje poroda. 3rd Ed. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2015.
2. Coad J, Dunstall M, ed. Anatomy and physiology for midwives. Maryland Heights: Mosby; 2001
3. Danforth DN, ed. Obstetrics and gynecology. New Yor :Harper and Row Publishers; 1977.
4. Caldeyro-Barcia R, Alvarez H. Abnormal uterine action in labour. J Obstet Gynaecol Br Emp. 1952; 59: 646–56.
5. Marshall JM. Regulation of activity in uterine smooth muscle. Physiol Rev Suppl. 1962; 5: 213–27.
6. Kuriyama H, Csapo A. A study of the parturient uterus with the microelectrode technique. Endocrinology. 1961; 68: 1010–25.

7. Garfield RE, Saade G, Buhimschi C, et al. Control and assessment of the uterus and cervix during pregnancy and labour. *Hum Reprod Update*. 1998; 4 (5): 673–95.
8. Buhimschi C, Boyle MB, Saade GR, et al. Uterine activity during pregnancy and labor assessed by simultaneous recordings from the myometrium and abdominal surface in the rat. *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 178: 811–22.
9. Leman H, Marque C, Gondry J. Use of electrohysterogram signal for characterization of contractions during pregnancy. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1999; 46 (10): 1222–9.
10. Verdenik I, Pajntar M, Leskosek B. Uterine electrical activity as a predictor of preterm birth in women with preterm contractions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001; 95: 149–53.
11. Wolfs G, Rottinghuis H. Electrical and mechanical activity of the human uterus during labour. *Archiv fur Gynakologie*. 1970; 208: 373–85
12. Planes JG, Morucci JP, Grandjean H, et al. External recording and processing of fast electrical activity of the uterus in human parturition. *Med Biol Eng Comput*. 1984; 22: 585–91
13. Rabotti C, Mischi M, Oei SG, Bergmans JW. Non-invasive estimation of the electrohysterographic action-potential conduction velocity. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2010; 57: 2178–87.
14. Rabotti C, Mischi M, van Laar JOEH, et al. Interelectrode delay estimators for electrohysterographic propagation analysis. *Physiol Meas*. 2009; 30: 745–61.
15. Lange L, Vaeggemose A, Kidmose P, et al. Velocity and Directionality of the Electrohysterographic Signal Propagation. *PLoS ONE*. 2014; 9 (1): e86775.
16. Lucovnik M, Maner WL, Chambliss LR, et al. Noninvasive uterine electromyography for prediction of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 204 (3): 228 e1–10.
17. Blackman NJM. Reproducibility of clinical data I: continuous outcomes. *Pharmaceut Statist*. 2004; 3: 99–108.
18. Colen TP, Tjon-Fo-Sang MJH, Mulder PGH, et al. Reproducibility of measurement with the Nerve Fiber Analyzer (NFA/GDx). *J Glaucoma*. 2000; 9: 363–70
19. Ciontea SM, Radu E, Regalia T, et al. C-kit immunopositive interstitial cells (cajal-type) in human myometrium. *J Cell Mol Med*. 2005; 9: 407–20
20. Duquette RA, Shmygol A, Vaillant C, Mobasheri A, Pope M, et al. Vimentin-positive, c-kit- negative interstitial cells in human and rat uterus: A role in pacemaking? *Biol Reprod*. 2005; 72: 276–283.

PRIMERJAVA pH POPKOVNE KRVI MED DVOJČKI, ROJENIMI PO NARAVNI POTI, IN DVOJČKI, ROJENIMI S CARSKIM REZOM

Avtorica: Petra Bukovec

Mentorja: doc. dr. Miha Lučovnik, dr. med., doc. dr. Nataša Tul Mandić, dr. med.

Ustanova: Klinični oddelek za perinatologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Uvod z namenom

Zaradi vse kasnejšega načrtovanja družine in posledično višje starosti matere ob zanositvi ter čedalje večje potrebe po oploditvah z biomedicinsko pomočjo se pojavnost večplodnih nosečnosti v zadnjih desetih letih vztrajno viša. K temu pripomore tudi napreden razvoj reproduktivne tehnologije (1,2). Dvoplodna nosečnost velja za nosečnost z večjim tveganjem, ki zahteva natančno obravnavo tekom nosečnosti in tudi med porodom. Po podatkih raziskav naj bi imeli dvojčki 3- do 7-krat večje tveganje za perinatalno umrljivost in obolevnost v primerjavi z enojčki (3,4). Prav tako je glede na podatke številnih študij stopnja carskih rezov višja pri dvojčkih kot enojčkih (5,6). Obstajajo tudi razlike v tveganju med dvojčkom A (prvorojeni) in dvojčkom B (drugorojeni), ki se prav tako kažejo med nosečnostjo in med porodom. Predvsem pri drugorojenih dvojčkih je tveganje za obporodne zaplete ter perinatalno obolevnost in umrljivost statistično večje (7,8).

Tako vaginalni porod kot carski rez imata svoje prednosti in slabosti, vendar pa si porodničarji zaradi pomanjkanja randomiziranih raziskav še vedno niso enotni o optimalni obravnavi in najprimernejšem načinu poroda. Ameriško združenje porodničarjev in ginekologov (ACOG) je priporočilo vaginalni porod v primerih, ko sta oba dvojčka v glavični vstavi, pri vseh ostalih pa priporočajo porod s carskim rezom (9), kljub temu da je carski rez relativno velik operativni poseg, ki prinaša določena tveganja tako za novorojenčka kot za mater (10-12). Ta priporočila so napisana precej ohlapno in temeljijo na rezultatih tujih raziskav. Pomembno je vedeti, da so izidi poroda odvisni predvsem od načina vodenja poroda. Način porajanja se od države do države precej razlikuje. Zato je zelo pomembno, da odločitve o načinu poroda dvojčkov temeljijo na podatkih države, kjer bo nosečnica rodila. Tovrstnih podatkov za Slovenijo še nismo imeli, zato smo se odločili izvesti raziskavo, ki je predstavljena v tem prispevku.

Glavni namen naše raziskave je bil ugotoviti morebitno povezavo med načinom poroda in vrednostmi pH v popkovni arteriji pri obeh dvojčkih.

Materiali in metode

Ta klinična retrospektivna kohortna raziskava je bila izvedena na Kliničnem oddelku za perinatologijo v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana. Zajema dvoletni časovni okvir (1.9.2013 - 1.9.2015). Republiška komisija za medicinsko etiko je na seji 19.3.2016 ocenila, da je raziskava etično sprejemljiva, in s tem izdala soglasje za izvedbo študije.

V raziskavo smo vključili vse nosečnice z dvojčki, ki so v časovnem okvirju raziskave rodile dva živorojena otroka po 24. gestacijskem tednu. Iz raziskave smo izključili primere z zaznanimi kromosomskimi in prirojenimi okvarami enega ali obeh dvojčkov ter primere selektivnih feticidov, saj bi ti dejavniki lahko vplivali na izid poroda.

Podatke smo pridobili v skladu z zakonom o varstvu osebnih podatkov Republike Slovenije. Soglasij porodnic nismo potrebovali, saj nas je zaradi narave raziskave od tega odvezala komisija za medicinsko etiko. Kot glavni kazalec izida poroda smo uporabili pH arterijske popkovne krvi dvojčkov A in B ter vrednosti primerjali glede na način poroda. Meritev pH popkovne krvi je obetaven objektivni način meritve neonatalnega izida, vendar pa je bil do sedaj v literaturi redko izpostavljen, zato smo dodatno preučevali tudi že uveljavljene parametre izida poroda (ocena po Apgarjevi v 5. minuti po rojstvu, sprejem v enoto intenzivne neonatalne terapije (EINT) ter prisotnost intraventrikularne krvavitve 3. in 4. stopnje (IVH)).

V tujih študijah so način poroda večinoma razdelili na vaginalni porod in carski rez, s tem pa so v slednjo skupino zajeli tako planirane kot urgentne carske reze. Ker smo bili mnenja, da v izidu poroda pri urgentnem in planiranem carskem rezu obstaja pomembna razlika, smo šli korak dlje od večine študij in novorojenčke razdelili v skupino rojenih s planiranim carskim rezom in skupino, pri kateri se je porod začel s poskusom vaginalnega poroda, končal pa se je bodisi z vaginalnim porodom, urgentnim carskim rezom, bodisi s kombiniranim porodom (prvi dvojček se je rodil vaginalno, pri drugem pa je bil zaradi težav izveden urgentni carski rez).

Statistično analizo smo naredili s pomočjo programa Microsoft Excel 2010 in IBM SPSS. Za primerjavo zveznih spremenljivk z normalno porazdelitvijo (pH, ocena po Apgarjevi lestvici) smo uporabili dvosmerni neparni Studentov t-test, za kategorične spremenljivke (IVH, sprejem v EINT) pa Hi-kvadrat test. Za merilo statistične pomembnosti smo upoštevali vrednost $p < 0,05$. Z multivariantno logistično regresijo smo želeli preveriti morebitne povezave med načinom poroda in neonatalnimi izidi poroda ob upoštevanju potencialnih motečih dejavnikov. Analizirali smo vpliv starosti nosečnice (>37 let), ITM (>30), paritete in gestacijske starosti (<36 tednov) na pojavnost ocene po Apgarjevi <6 po 5 minutah po rojstvu, pH v popkovni arteriji $<7,2$, sprejem novorojenca v EINT in IVH.

Rezultati

Planiran carski rez je bil narejen v 102 (32%) primerih, v preostalih 216 (68%) primerih je bila sprejeta odločitev o poskusu vaginalnega poroda. Ta se je končal z urgentnim carskim rezom v 64 (30%) primerih, od tega so bili štirje (2%) urgentni carski rezi narejeni po vaginalnem porodu prvega dvojčka (t.i. kombinirani porod).

Na neonatalne izide pri dvojčku A je pomembno vplivala le gestacijska starost, saj je bila statistično značilno povezana z večjo pojavnostjo ocene po Apgarjevi <6 pet

minut po porodu, sprejemom v EINT in pojavom IVH (tabela 1). Planiran carski rez ni zmanjšal tveganja za nobenega od teh izidov, prav tako ne za pH <7,2 v popkovni arteriji dvojčka A.

Pri dvojčku B je bila je gestacijska starost <36 tednov, podobno kot pri dvojčku A, povezana z nižjo oceno po Apgarjevi, sprejemom v EINT in pojavom IVH. Poleg tega je bila nizka gestacijska starost dvojčkov B povezana z večjo verjetnostjo za pH popkovne arterijske krvi <7,2. Na pojavnost znižanega pH v popkovni arteriji dvojčkov B je vplival tudi način poroda. Poskus vaginalnega poroda je bil povezan z večjim tveganjem za pH <7,2 (tabela 1).

pH vrednosti popkovne krvi so nam v pomoč pri določanju perinatalne asifikcije. Do sedaj pa nismo poznali dejavnikov, ki pri nas vlivajo na pojavnost asifikcije pri dvojčkih. Ker s poznavanjem tovrstnih dejavnikov lahko preprečimo kritično nizke vrednosti pH, smo primerjali različne potencialne dejavnike tveganja in njihove vplive na pH vrednosti popkovne arterijske krvi. Za določitev tovrstnih dejavnikov smo jih dodatno analizirali le pri dvojčkih B po poskusu vaginalnega poroda. Večkrat je bil pH <7,2 v primerih vakuumske ekstrakcije (razmerje obetov (RO) 18,5; 95% interval zaupanja (IZ) 1,85-184,58) in ko je med porodom prvega in drugega dvojčka minilo več kot 10 minut (RO 6,15; 95% IZ 1,70-22,29). Niti urgentni carski rez (RO 0,37; 95% IZ 0,12-1,13) niti vstava drugega dvojčka (RO za glavično vstavo 1,66; 95% IZ 0,60-5,59) nista bila statistično značilno povezan z nižjim pH.

Tabela 1 Vpliv odločitve o načinu poroda (planiran carski rez ali poskus vaginalnega poroda) na neonatalni izid ploda A in ploda B ob upoštevanju starosti nosečnice, indeksa telesne mase nosečnice, partite in gestacijske starosti.

	Ocena po Apgarjevi lestvici < 6 pet minut po porodu ploda A	pH v popkovni arteriji ploda A < 7,20	Sprejem ploda A v EINT	IVH 3./4. Stopnje pri plodu A	Ocena po Apgarjevi lestvici < 6 pet minut po porodu ploda B	pH v popkovni arteriji ploda B < 7,20	Sprejem ploda B v EINT	IVH 3./4. Stopnje pri plodu B
Poskus vaginalnega poroda	0,48 (0,15-1,49)	1,89 (0,42-8,48)	1,66 (0,81-3,41)	1,75 (0,47-6,52)	0,89 (0,34-2,34)	6,93 (1,55-30,94)*	1,84 (0,92-3,69)	0,87 (0,21-3,58)
Starost nosečnice >37 let	1,36 (0,28-6,52)	1,01 (0,21-4,91)	0,99 (0,42-2,38)	0,73 (0,19-2,82)	1,95 (0,43-8,89)	1,46 (0,45-4,80)	1,09 (0,47-2,53)	1,96 (0,23-16,46)
ITM nosečnice >30	0,38 (0,09-1,61)	0,39 (0,09-1,84)	0,78 (0,27-2,27)	0,73 (0,15-3,65)	2,04 (0,26-16,35)	0,73 (0,13-4,02)	0,61 (0,22-1,70)	0,39 (0,07-2,15)
Prvi porod	1,53 (0,49-1,85)	0,25 (0,18-1,46)	0,36 (0,32-1,17)	0,97 (0,33-2,87)	1,53 (0,49-1,85)	1,13 (0,51-2,60)	0,81 (0,45-1,56)	1,11 (0,30-4,20)
Gestacijska starost <36 tednov	14,48 (1,89-116,30)*	1,36 (0,42-4,40)	95,43 (13,01-700,17)*	13,99 (1,81-108,45)*	6,56 (1,89-22,81)*	0,17 (0,07-0,45)*	37,07 (11,31-121,52)*	11,57 (1,46-91,78)*

ITM indeks telesne mase; EINT enota intenzivne nege in terapije novorojenčkov; IVH intraventrikularna krvavitev

Razprava:

Izid poroda dvojčkov je odvisen predvsem od načina vodenja poroda. Ker ni enotnih smernic o optimalnem načinu porajanja dvojčkov, se ti med državami zelo razlikujejo. Le na podlagi natančnih analiz vsake posamezne države, lahko nosečnicam ustrezno svetujemo o najvarnejšem načinu poroda dvojčkov. V Sloveniji do sedaj tovrstnih podatkov nismo imeli in smo se morali zanašati na rezultate tujih študij.

V časovnem okvirju raziskave je bil vaginalni porod načrtovan v 68% dvoplojdnih nosečnosti. V tej skupini je bil vaginalni porod obeh dvojčkov uspešno izpeljan v 70%, kar predstavlja višji delež kot pri številnih tujih raziskavah (13-15). 28% poskusov vaginalnega poroda se je končalo z urgentnim carskim rezom za oba dvojčka, 2% pa s kombiniranim porodom. Delež kombiniranih porodov je v naši raziskavi nižji kot v tujih raziskavah, kjer se je delež gibal med 3,3 in 4,9% (13,14,16). Ta rezultat dodatno

podkrepi naše domneve, da se vodenje porodov dvojčkov med državami pomembno razlikuje.

V naši raziskavi starost matere, ITM in prvorodnost niso imeli pomembnega vpliva na nobenega od preučevanih dejavnikov. V nasprotju z našimi dognanji so nekatere raziskave potrdile višjo stopnjo carskih rezov pri prvorodkah in pri materah z višjim ITM (17,18).

Dokazali pa smo, da gestacijska starost <36 tednov statistično značilno poveča verjetnost za oceno po Apgarjevi lestvici <6 v peti minuti po rojstvu, sprejem v EINT in pojavnost IVH pri obeh dvojčkih. Nedonošenost je pri dvoplodnih nosečnostih izjemno pogosta. Nedonošenost lahko vpliva na vzdražljivost in mišični tonus novorojenčka, kar lahko poda lažno nižje vrednosti ocene po Apgarjevi, ki ne odražajo nujno slabšega stanja novorojenčka (19). Prav zato smo v naši raziskavi kot napovedni dejavnik ocene neonatalnega izida izbrali pH vrednosti arterijske popkovne krvi.

Dokazali smo, da je poskus vaginalnega poroda neodvisni dejavnik tveganja za pH popkovne arterijske krvi <7,20 pri dvojčku B. Podobne rezultate so dobili Sata in sodelavci (11). Kljub temu pa hudi zapleti pri plodu B, ki bi zahtevali intenzivno terapijo, niso bili povezani z načinom poroda. Poskus vaginalnega poroda res prinaša večje tveganje za blago obporodno asifiksijo dvojčkov B, vendar pa je potrebno pri odločitvi za planirani carski rez upoštevati tudi tveganja, ki jih ta prinaša za porodnico in novorojenca (20,21).

Po naših podatkih je z asfiksijo ploda B povezan tudi časovni intervala (>10 minut) med porodoma dvojčka A in B. Podobne rezultate o vplivu časovnega intervala med porodoma dvojčkov in pogostejši pojavnosti metabolne acidoze pri dvojčku B rojenem z vaginalnim porodom so odkrili tudi v drugih študijah (11,22). Menimo, da časovni interval sam po sebi najverjetneje ni dejavnik tveganja, ampak pokazatelj zapletov po porodu ploda A (npr. slabost popadkov, sprememba lege ploda B). Rezultati zato po našem mnenju ne nakazujejo na potrebo po čimprejšnjem porodu ploda B, kadar je stanje ploda dobro.

Nižji pH popkovne arterijske krvi pri plodu B smo našli tudi pri vakuumski ekstrakciji ploda B. Povezava med vakuumsko ekstrakcijo in slabšim neonatalnim izidom so nekatere raziskave že potrdile (23). Vprašljivo pa je, ali je razlog nizkega pH res porod z vakuumom ali stanje, ki do tega pripelje.

Ker je neglavična vstava dvojčka A že znan dejavnik za planiran carski rez, smo se odločili, da bomo analizirali le vstavo dvojčkov B. Tuje raziskave kažejo, da je pri dvojčkih B v neglavični vstavi, pH arterijske krvi nižji kot pri dvojčku B v glavični vstavi (24). Naši rezultati ne kažejo povezave med vstavo in celo lego dvojčka B ter vrednostjo pH. To bi lahko bila posledica tradicije vodenja porodov v medenični vstavi v naši ustanovi. V prid tej domnevi govori tudi razmeroma nizek delež kombiniranih porodov.

Glavna omejitev raziskave je retrospektivna zasnova študije. Takšna zasnova ne dovoljuje zaključkov o vzrokih za acidozo. Ugotavljamo lahko le povezave med določenimi dejavniki in nižjimi vrednostmi pH v popkovni krvi. Naslednja pomanjkljivost je kratek čas sledenja novorojenčkov, saj so bili podrobneje obravnavani le do odpusta iz porodnišnice.

Prednost naše raziskave je v tem, da smo naredili bolj natančno razčlenitev porodov, in sicer planiran carski rez smo primerjali z vsakim izmed možnih zaključkov nosečnosti pri poskusu vaginalnega poroda, kar v veliki meri razlikuje našo raziskavo od že

obstojećih študij, kjer so način poroda razdelili na skupino carskih rezov in skupino vaginalnega poroda (11,25–27). Tako so v skupino carskih rezov vključili planiran in urgentni carski rez. Naša raziskava pa je pokazala, da je med tema dvema načinoma pomembna razlika, saj je bil v skupini urgentnih carskih rezov sprejem v EINT pri obeh dvojčkih pogostejši kot pri planiranem carskem rezu. V skupini urgentnega carskega reza smo zaznali tudi nižje vrednosti pH arterijske krvi pri dvojčku A. Prav tako smo pri nas opravili analize pH pri vseh dvojčkih in ne le zgolj pri bolj ogroženih skupinah, kot so to naredile druge študije (28).

Zaključek

Dognanja naše raziskave so le začetek v prepoznavanju ustreznih preventivnih ukrepov za preprečevanje obporodne asfiksije pri porodu dvojčkov, kljub temu pa lahko pripomorejo k bolj individualni obravnavi nosečnic z dvojčki. Za doseg tega cilja pa so potrebne še dodatne raziskave. Za natančnejša dognanja o pH vrednostih popkovne krvi bi morali meritve pH uvesti v vseh slovenskih porodnišnicah, hkrati pa bi morali poleg pH spremljati še vrednosti laktata, presežka baz ter parcialnih tlakov O₂ in CO₂, da bi bila dognanja še bolj natančna. Modro bi bilo dolgotrajnejše sledenje dvojčkov, še posebej tistih, ki so jim bile ob porodu izmerjene pH vrednosti <7,20, saj bi le tako lahko zaznali morebitne dolgoročne motnje v razvoju. Nadaljnje raziskave so zagotovo potrebne, saj odkritje pomembnejših razlik v neonatalnem izidu pri različnih načinih poroda, ne bi izboljšale le preživetja in kvalitete življenja novorojenčkov, temveč tudi znižale stroške zdravljenja.

Literatura

1. Martin JA, Kung HC, Mathews TJ, Hoyert DL, Strobino DM, Guyer B, et al. Annual summary of vital statistics: 2006. *Pediatrics*. 2008; 121:788–801.
2. Tul N, Lucovnik M, Verdenik I, Druskovic M, Novak Z, Blickstein I. The contribution of twins conceived by assisted reproduction technology to the very preterm birth rate: a population-based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013; 171:311–3.
3. Lopriore E, Stroeken H, Sueters M, Meerman RJ, Walther F, Vandenbussche F. Term perinatal mortality and morbidity in monochorionic and dichorionic twin pregnancies: a retrospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008; 87 (5), 541–545.
4. Hack KE, Derks JB, Elias SG, Franx A, Roos EJ, Voerman SK, et al. Increased perinatal mortality and morbidity in monochorionic versus dichorionic twin pregnancies: clinical implications of a large Dutch cohort study. *BJOG*. 2008; 115(1):58–67.
5. Sullivan AE, Hopkins PN, Weng HI, Henry E, Lo JO, Varner MW, et al. Delivery of monochorionic twins in the absence of complications: analysis of neonatal outcomes and costs. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 206:257.e1–7.
6. Garabedian C, Poulain C, Duhamel A, Subtil D, Houfflin-Debarge V, Deruelle P. Intrapartum management of twin pregnancies: are uncomplicated monochorionic pregnancies more at risk of complications than dichorionic pregnancies? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015; 94 (3):301–307.
7. Hofmeyr GJ, Barrett JF, Crowther CA. Planned caesarean section for women with a twin pregnancy (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 12. Art. No.: CD006553.
8. Yang Q, Wen SW, Chen Y, Krewski D, Fung KF, Walker M. Neonatal death and morbidity in vertex-nonvertex second twins according to mode of delivery and birth weight. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2005; 192:840–847.

9. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins-Obstetrics; Society for Maternal-Fetal Medicine; ACOG Joint Editorial Committee. ACOG Practice Bulletin #56: Multiple gestation: complicated twin, triplet, and high-order multifetal pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2004; 104(4):869–83.
10. Stach SL, Liao AW, Brizot Mde L, Francisco RP, Zugaib M. Maternal postpartum complications according to delivery mode in twin pregnancies. *Clinics (Sao Paulo).* 2014; 69(7):447–51.
11. Sato Y, Emoto I, Maruyama S, Taga A, Fujii T. Twin vaginal delivery is associated with lower umbilical arterial blood pH of the second twin and less intrapartum blood loss. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29(19):3067–71.
12. Varner MW, Leindecker S, Spong CY, Moawad AH, Hauth JC, Landon MB, et al. The Maternal-Fetal Medicine Unit cesarean registry: trial of labor with a twin gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193:135–40.
13. Wenckus DJ, Gao W, Kominiarek MA, Wilkins I. The effects of labor and delivery on maternal and neonatal outcomes in term twins: a retrospective cohort study. *BJOG.* 2014; 121:1137–44.
14. Rossi AC, Mullin PM, Chmait RH. Neonatal outcomes of twins according to birth order, presentation and mode of delivery: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2011; 118:523–32.
15. Engelbrechtsen L, Nielsen EH, Perin T, Oldenburg A, Tabor A, Skibsted L. Cesarean section for the second twin: a population-based study of occurrence and outcome. *Birth.* 2013; 40:10–6.
16. Breathnach F, McAuliffe F, Geary M, Daly S, Higgins JR, Dornan J, et al. Prediction of safe and successful vaginal twin birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 205:237.e1–7.
17. Blickstein I, Goldman RD, Kupferminc M. Delivery of breech first twins: A multicentre retrospective study. *Obstetrics and Gynecology.* 2000; 95, 37–42.
18. Grisaru D, Fuchs S, Kupferminc MJ, Har-Toov J, Niv J, Lessing JB. Outcome of 306 twin deliveries according to first twin presentation and method of delivery. *American Journal of Perinatology.* 2000; 17, 303–307.
19. Krištofelc F. Vrednotenje ocenjevanja stanja novorojenčka z meritvami pH vrednosti krvi popkovnične arterije. *Zdrav Vest.* 2002; 71: 27–30.
20. Silver RM, Landon MB, Rouse DJ, Leveno KJ, Spong CY, Thom EA, et al. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. *Obstet Gynecol.* 2006; 107: 1226–32.
21. Landon MB, Hauth JC, Leveno KJ, Spong CY, Leindecker S, Varner MW, et al. Maternal and perinatal outcomes associated with a trial of labor after prior cesarean delivery. *N Engl J Med.* 2004; 351: 2581–9.
22. Leung TY, Tam WH, Leung TN, Lok IH, Lau TK. Effect of twin-to-twin delivery interval on umbilical cord blood gas in the second twins. *BJOG.* 2002; 109:63–7.
23. Vintzileos AM, Nochimson DJ, Antsaklis A, Varvarigos I, Guzman ER, Knuppel RA. Effect of vacuum extraction on umbilical cord blood acid-base measurements. *J Matern Fetal Med.* 1996; 5(1):11–7.
24. Bjelic-Radisic V, Pristauz G, Haas J, Giuliani A, Tamussino K, Bader A, et al. Neonatal outcome of second twins depending on presentation and mode of delivery. *Twin Res Hum Genet.* 2007; 10(3):521–7.
25. Hoffmann E, Oldenburg A, Rode L, Tabor A, Rasmussen S, Skibsted L. Twin births: cesarean section or vaginal delivery? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012; 91(4):463–9.
26. Barzilay E, Mazaki-Tovi S, Amikam U, de Castro H, Haas J, Mazkereth R, et al. Mode of delivery of twin gestation with very low birthweight: is vaginal delivery safe? *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213(2):219.e1–8.
27. Dong Y, Luo ZC, Yang ZJ, Chen L, Guo YN, Branch W, et al. Is Cesarean Delivery Preferable in Twin Pregnancies at \geq 36 Weeks Gestation? *PLoS One.* 2016; 11(5):e0155692.
28. Malin GL, Morris RK, Khan KS. Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010; 340:c1471.

ZAPLETI PO BIOPSIJI HORIONSКИH RESIC IN AMNIOCENTEZI – RETROSPEKTIVNA KOHORTNA RAZISKAVA

Avtorji: Ksenija Slavec Jere, dr. med., Teja Možina, dr. med.,
Ivana Paljk, štud. med.

Mentorica: doc. dr. Nataša Tul Mandić, dr. med., Klinični oddelek za perinatologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Uvod z namenom

Amniocenteza (AC) in biopsija horionskih resic (BHR) sta invazivna posega, ki se najpogosteje opravljata za odkrivanje kromosomskih nepravilnosti pri plodovih^{1,2}. BHR izvedemo med 11. in 14. tednom nosečnosti, medtem ko AC opravimo po 16. tednu nosečnosti^{2,3}. Število invazivnih posegov raste iz leta v leto. To lahko pripisujemo predvsem višji starosti nosečnic, vzrok je verjetno tudi v natančnejših ultrazvočnih pregledih ter perinatalnih presejalnih testih (nuhalna svetlina, dvojni, trojni in četverni test, analiza plodove proste DNK itd.)⁴.

Dejavnik, ki pomembno vpliva na odločanje za invazivna posega, je tveganje za splav⁵.

Ocenjujejo, da znaša celokupno tveganje za splav po BHR in AC približno 1%^{2,5}. Kljub temu je veliko število nedavnih raziskav odkrilo, da je tveganje za splav zaradi posega manjše in dosega približno 0,2%^{1,4,6}. Podajanje natančnih informacij glede tveganja za splav kot posledice invazivnih posegov ali drugih povezanih zapletov (iztekanje plodovnice, horioamnionitis, prezgodnji porod), je ključno pri obravnavi nosečnic.

V raziskavi smo se namenili oceniti tveganje za splav po BHR in AC. Analizirali smo izide nosečnosti za vse nosečnice, ki so opravile AC ali BHR na Kliničnem oddelku za Perinatologijo v UKC Ljubljana.

Materiali in metode

Naša retrospektivna kohortna je študija vključevala 2992 nosečnic, pri katerih je bila opravljena BHR ali AC med 1. januarjem 2013 in 30. junijem 2015 na KOP UKC Ljubljana.

Osnovne podatke, ki vključujejo starost nosečnice ob posegu, indikacijo za poseg, ginekološko anamnezo ter višino nosečnosti ob posegu, smo pridobili iz medicinske dokumentacije. Rezultate posega in končni izid nosečnosti smo pridobili iz računalniškega sistema KOP za nosečnice, katerih nosečnosti so se zaključile v UKC Ljubljana, podatke o ostalih smo pridobili s kratko osebno telefonsko anketo. Telefonski klic so izvajale specializantka ginekologije in porodništva ter dve študentki višjih letnikov

Medicinske fakultete v Ljubljani med julijem 2015 in aprilom 2016. Klic je obsegal predstavitev klicatelja, razlog klica in soglasje za sodelovanje ter kratka usmerjena vprašanja o morebitnih zapletih po posegu, izidu testa, morebitnih drugih težavah v nosečnosti in izidu nosečnosti.

Rezultate o posegu, morebitnih zapletih in končnem izidu nosečnosti smo uspeli pridobiti za 2798 (93,5%) žensk, podatki o ostalih 194 primerih niso bili dostopni v računalniškem sistemu KOP, niti jih nismo uspeli priklicati, zato so bili izključeni iz nadaljnje analize.

Zaplete v nosečnosti smo razdelili v tri kategorije: fetalna smrt, predčasni razpok plodovih ovojev in drugi zapleti. Fetalna smrt kot zaplet posega smo definirali kot spontani splav ali ugotovljen horioamnionitis s sledečim spontanim splavom v štirih tednih po posegu. Razpok mehurja smo definirali kot dokumentiran prezgoden razpok mehurjev v štirih tednih po posegu, s hospitalizacijo in porodom ob terminu. Drugi zapleti so manjši zapleti po posegu, ki jim ni sledil spontani splav ali horioamnionitis.

Izid nosečnosti smo razdelili v kategorije fetalna smrt, umetna prekinitvev nosečnosti, prezgodnji porod in porod ob terminu. Fetalna smrt kot izid nosečnosti prestavlja vsak spontani splav, ki se je zgodil v času po posegu. Umetna prekinitvev nosečnosti je vsaka umetna prekinitvev nosečnosti po posegu. Prezgodnji porod je vsak porod do 37. tedna nosečnosti, porod ob terminu je vsak porod v ali po 37. tednu nosečnosti.

Cilj raziskave je bil pridobiti tveganje za fetalno smrt, povezano z opravljeno BHR in AC na KOP. Tveganje smo opredelili kot razliko med vsemi fetalnimi smrtmi v štirih tednih po posegu in številom fetalnih smrti v skupini žensk brez opravljenega posega. Podatke o številu fetalnih smrti v skupini žensk, ki niso opravile posega, smo pridobili iz podatkov Nacionalnega inštituta za javno zdravje.

Pridobljene podatke smo vnesli v razpredelnico Microsoft® Office Excel in jih statistično analizirali z računalniškim programom IBM SPSS Statistics za programsko okolje Windows.

Za primerjavo stopnje fetalnih smrti pri nosečnicah brez, oziroma z opravljenim posegom, smo uporabili t.i. Pearson Chi-square test, kot statistično pomemben rezultat pa smo določili rezultat, pri katerem bi bila p-vrednost manjša od 0,05.

Vse preiskovanke so bile seznanjene z raziskavo in so pristale na sodelovanje. Raziskava je bila odobrena s strani Komisije RS za medicinsko etiko.

Rezultati

Analizirali smo podatke dveh skupin nosečnic: skupino nosečnic, ki so opravile BHR in skupino tistih, ki so bile na AC. Pridobili smo podatke glede izida nosečnosti za 2028 (96,1%) nosečnic izmed 2164 nosečnic po AC. Prav tako smo pridobili izide nosečnosti za 770 (93,1%) nosečnic izmed vseh 828, ki so opravile BHR. Nosečnice so bile stare od 19 do 48 let, njihova srednja starost je bila 35 let. Kar 1645 (55%) vseh nosečnic na BHR ali AC je bilo mlajših od 37 let, 536 nosečnic (24,8%) napotenih na BHR je bilo v času testiranja prvič nosečih, enako velja za 207 nosečnic (25,0%) napotenih na AC. Izkušnjo splava v preteklosti je opisalo 950 (43,9%) nosečnic napotenih na BHR in 360 (43,5%) nosečnic napotenih na AC.

Najpogostejša indikacija za AC je bila predvidena starost ob pričakovanem datumu poroda ≥ 37 let (60,4% nosečnic). Druge indikacije so vključevale še pozitiven presejalni test (17%), ultrazvočno (7,5%) in genetsko (3,6%) indikacijo, toksoplazmозno okužbo (2,6%), željo posameznice (0,9%), druge vzroke (0,4%) ali več indikacij (7,6%).

Večina nosečnic (43,8%) je bila napotena na BHR zaradi patološkega presejalnega testa. Druge indikacije za BHR so vključevale starost ob pričakovanem datumu poroda ≥ 37 let (35%), ultrazvočno (1,4%) in genetsko (10,1%) indikacijo, željo posameznice (0,2%), drugo (0,1%) ali več indikacij (9,2%).

V skupini 770 nosečnic na BHR, smo v sklopu zapletov beležili 8 primerov (1,0%) fetalne smrti. Štiri tedne po BHR je prišlo do splava pri 4 nosečnicah (0,5%), dve sta spontano rodili v 24. in 26. tednu, oba nedonošenčka sta umrla. Manjše zaplete je opisalo 29 (3,8%) nosečnic. Večina nosečnic (95,2%), po opravljeni BHR ni doživela zapletov.

V skupini 2028 nosečnic, napotenih na AC smo odkrili 16 primerov fetalne smrti (0,8%). Štiri tedne po posegu je nehoteno splavilo 8 žensk (0,4%), dve sta splavili v 21/21. tednu nosečnosti (0,1%), celokupno do 22. tedna torej 10 žensk (0,5%). Pri 12 nosečnicah (0,6%) je prišlo do prezgodnjega razpoka plodovih ovojev, 75 nosečnic (3,7%) je opisalo manjše zaplete. Podobno kot pri BHR večina nosečnic na AC (94,9%), po posegu ni imela zapletov.

Rezultat kariotipa ploda po AC ali BHR je bil normalen za 2588 (92,49%) nosečnic. Potrdili smo 78 primerov trisomij 21 (2,79%), 16 primerov trisomije 18 (0,57%), 5 primerov (0,18%) trisomije 13. Pri 111 nosečnicah (3,97%), so bile odkrite druge nepravilnosti.

V izidih nosečnosti skupine žensk na BHR smo odkrili 10 primerov fetalne smrti (1%), v skupini žensk po AC je bilo teh 21 (1%). Za umetno prekinitve nosečnosti se je v skupini po opravljeni BHR odločilo 84 (10,4%) žensk, po AC 21 (3,5%). Velika večina nosečnic je rodila ob terminu, in sicer 628 (81,6%) nosečnic v skupini po BHR in 1695 nosečnic (83,6%) v skupini po AC.

Prezgodnji porod smo beležili pri 47 (6,1%) nosečnicah, ki so opravile BHR. V skupini žensk na AC je rodilo pred 37. tednom 237 nosečnic (11,7%).

BHR so potekale med 11. in 14. tednom nosečnosti. Med leti 2013 do 2015 je bilo v Sloveniji 1130 spontanih splavov (1,8%) med 11. in 14. tednom nosečnosti. Samo štiri primere splavov lahko pripišemo BHR. Ob tem nismo izmerili statistično pomembne razlike med tveganjem za splav po BHR in splošnim tveganjem za spontani splav med 11. in 14. tednom nosečnosti (Pearson Chi-square test, $p = 3.155$). AC so potekale po 15. tednu nosečnosti. Med leti 2013 in 2015, je bilo 395 spontanih splavov po 15. tednu nosečnosti, izmed teh osem kot posledica AC. Podobno nismo izmerili statistično pomembne razlike med tveganjem za splav po AC in splošnem tveganju za spontani splav (Pearson Chi-square test, $p = 0.344$).

Razprava

Podajanje informacij, vezanih na tveganje za splav po invazivnem testiranju, je bistveno v obravnavi nosečnic pred BHR ali AC, saj je glavni dvom nosečnic ali bi se odločile za poseg ali ne^{1,4,6}. V prvem trimesečju lahko nastopi nekaj spontanih splavov, ki so neodvisni od BHR. Zato je dejansko število splavov v času po BHR več kot po AC,

vendar ti niso posledica posega ⁷. Po ugotovitvah velike meta-analize iz leta 2015 naj bi bilo tveganje za splav zelo nizko - 0,1% za splav zaradi AC in 0,2% zaradi BHR ¹.

V naši raziskavi je po AC v štirih tednih po posegu nehoteno splavilo 8 žensk (0,4%), dve sta splavili v 21/21. tednu nosečnosti (0,1%), celokupno do 22. tedna torej 10 žensk (0,5%), kar je manj, kot je bilo ugotovljeno v omenjeni meta-analizi ¹. V primerjavi s slovensko splošno populacijo prav tako nismo izmerili statistično pomembne razlike v tveganju za splav. Razlog, zakaj je bilo po posegih manj splavov, kot bi jih pričakovali, je morda v relativno majhnem številu vključenih primerov ali dejstvo, da se še kakšen primer splava skriva v skupini žensk, za katere nismo izvedeli izida nosečnosti (137 nosečnic). Za natančnejšo oceno bi v bodočih raziskavah bilo smiselno pridobiti izide nosečnosti večjega števila nosečnic po AC.

Izid nosečnosti po opravljeni BHR smo uspeli dobiti za 770 (93,1%) žensk. Od teh so v štirih tednih po posegu nehoteno splavile 4 ženske (0,5%), dve sta spontano rodili v 24. in 26. tednu nosečnosti, oba nedonošenčka sta umrla. V primerjavi s slovensko splošno populacijo nismo izmerili statistično pomembne razlike v tveganju za splav. Vzrok, zakaj je bilo po posegih manj splavov, kot bi jih pričakovali, lahko pripišemo dejstvu, da je bilo število vključenih nosečnic po BHR premajhno. Razlog je lahko tudi ta, da se je kakšen primer splava zgodil v skupini žensk, za katere nismo izvedeli izida (57 (6,9%) nosečnic) in ga zato nismo zaznali.

Zaključimo lahko, da je tveganje za iatrogeni splav po AC in BHR na KOP zelo majhno, veliko pod 0,5% in primerljivo z rezultati iz literature ^{2,4}.

Zaključek

Najresnejši zaplet invazivnih posegov kot sta AC in BHR predstavlja splav. Po naši raziskavi lahko zaključimo, da je tveganje za splav po posegu na KOP nizko, pod 0,5% in primerljivo z rezultati novejših raziskav. Zagotovimo lahko, da sta invazivna posega v izkušenih perinatoloških centrih, zelo varna.

Literatura

- 1 Kolečkar R, Beta J, Picciarelli G, et al. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015; 45: 16–26.
- 2 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling. Green Top Guideline No.8. RCOG Press: London, 2010.
- 3 Tul Mandić N. Invazivni diagnostični postopki v nosečnosti. V: Kobal B, ur. Izbrana poglavja iz ginekološke in perinatološke propedeutike. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2012.123-128.
- 4 Anuwutnavin S, Chanprapaph P, Ruangvutilert P, et al. Short-term outcomes after second-trimester genetic amniocentesis in Siriraj Hospital. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014; Vol 124 (3): 222-5.
- 5 Tabor A, Philip J, Madsen M, et al. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-riskwomen. *Lancet* 1986; 1(8493): 1287–93.
- 6 Bakker M, Birnie E, Robles de Medina P, et al. Total pregnancy loss after chorionic villus sampling and amniocentesis – A cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Jun 3. doi: 10.1002/uog.15986.
- 7 D' Ercole C, Shojai R, Desbriere R, et al. Prenatal screening: invasive diagnostic approaches. *Childs Nerv Syst.* 2003; 19(7-8): 444-7.

NAGRADE ZDRUŽENJA ZA PERINATALNO MEDICINO



KSENIJA OGRIZEK PELKIČ,

Primarij, dr. med., specialistka ginekologije in porodništva

Leta 2014 je odšla v zaslužen pokoj z Oddelka za perinatologijo UKC Maribor naša dolgoletna prijateljica, kolegica, mentorica in strokovnjakinja prim. mag. Ksenija Ogrizek Pelkič, dr. med. Med svojo zelo plodno in uspešno strokovno potjo je bila prim. Pelkičeva skrbna mati dveh otrok, prijateljica in soproga. Kljub izjemnim naporom, ki jih zahteva zdravniški poklic, ni nikoli zapostavljala svoje družine. Je celovita osebnost s širokim duhom, ki se je razvijala na vseh področjih človeškega življenja.

V času svojega strokovnega delovanja je pustila trajno sled ne samo v razvoju Oddelka za perinatologijo UKC Maribor, ampak v razvoju stroke v celi Sloveniji ter omogočila uvedbo številnih novosti in posegov na področju perinatologije. Zato menimo, da si zasluži nagrado Združenja za perinatalno medicino.

Prim. mag. Ksenija Ogrizek Pelkič, dr. med., se je rodila v Celju 14. 1. 1949. Po končani osnovni in srednji šoli se je vpisala na Medicinsko fakulteto v Ljubljani, kjer je diplomirala na Oddelku za splošno medicino 15. 6. 1974. Kmalu po koncu študija, 26. 6. 1975, je opravila strokovni izpit za naziv zdravnik. Ker je vedno imela željo po delu z nosečnicami, se je odločila za specializacijo iz ginekologije in porodništva. Med specializacijo je kazala radovednost in iskala novosti, ki jih je našla v takrat zelo mladi veji medicine – genetiki. Tako se je že leta 1977 v Zagrebu udeležila prve šole iz medicinske genetike. Sledila so nova srečanja in izobraževanja, kjer je poglobljala znanje na tem izjemno zanimivem in hitro razvijajočem se medicinskem področju. Zelo zgodaj se je zanimala za znanost in publicistično aktivnost ter s kolegi predstavljala strokovne rezultate mariborske porodnišnice po vsej takratni skupni državi. Specialistični izpit je opravila 5. 2. 1981 in si pridobila naziv specialistka ginekologije in porodništva.

Svoje znanje iz genetike je delila na številnih strokovnih srečanjih. Leta 1985 je na Slovenski ginekološki sekciji imela predavanje z naslovom Otroci z genetskimi okvarami v mariborski regiji in njihova preventiva. Pod okriljem organizacije Alpe-Adria, ki je na pobudo prof. Pajntarja takrat začela združevati strokovnjake s področja perinatologije iz Slovenije, Hrvaške, Italije, Avstrije in Madžarske ter deliti njihove strokovne izkušnje, je imela leta 1988 predavanji Odkrivanje kromosomskih okvar v nosečnosti ter Možnosti v mariborski bolnišnici, ki jih imamo za odkrivanje kromosomsko prizadetih plodov. Zaradi razvoja genetike in pridobitve osebnih izkušenj je prim. Pelkičeva tudi ustanoviteljica Ambulante za genetsko svetovanje Oddelka za perinatologijo UKC Maribor.

Na začetku 80. let prejšnjega stoletja se je dr. Pelkičeva kot mlada specialistka vključila na še eno področje perinatologije – prenatalno ultrazvočno diagnostiko. Pod vodstvom prim. Japlja, ki je bil v tistih časih eminentna osebnost ultrasonografije v Evropi, se je začela urit v veččinah ultrazvoka. Sledila je vrsta prispevkov, predstavljenih v Ljubljani in na številnih srečanjih v republikah nekdanje Jugoslavije. Z obiskom tečaja na področju vaginalne sonografije na Finskem 1992 je pridobila dodatno znanje iz transvaginalnega ultrazvoka, ki je bil v tistem času velika novost. V Zdravniškem vestniku je s prim. Japljem objavila članek Transvaginalna ultrazvočna preiskava v zgodnji nosečnosti. Istega leta je začela sodelovati pri mednarodnem projektu First Trimester Screening Study, ki ga je vodil profesor Nicolas Wald iz Wolfson Institute of Preventive Medicine v Londonu. Leta 1992 je v Zagrebu uspešno

zagovarjala magistrsko delo z naslovom Usporedba učestalosti Downovega sindroma u trudnica starijih od 35 godina prije i poslije uvođenja rane amniocenteze in si pridobila naziv magistrica znanosti. S tem je pridobila osnove za uvedbo invazivnih metod v mariborsko porodnišnico, kot so amniocenteza ter pozneje biopsija horionskih resic in feticidi v napredovali nosečnosti pri plodovih s hudimi prirojenimi nepravilnostmi.

Ker je vedno imela razvit čut za napovedovanje, v katero smer se bo razvijala stroka, se je v začetku 90. let usmerila v ultrazvočno diagnostiko in odkrivanje Downovega sindroma pri plodovih ter vzpostavila stik z mladim in obetajočim prof. Kyprosom Nicolaidesom iz Londona. Maja 1993 je svoje ugovotivte pod naslovom *The rate of Down's syndrome at the obstetric department of Maribor Teaching Hospital – Pregnancy and delivery in women with Down's syndrome babies* predstavila na konferenci združenja porodničarjev in ginekologov Združenega kraljestva, ki jo je takrat v Londonu organiziral The London Hospital Medical College. Sledile so udeležbe na mednarodnih kongresih, kot sta četrti svetovni kongres ultrazvoka v porodništvu in ginekologiji v Budimpešti ter prvi hrvaški kongres humane genetike v Zagrebu.

Leta 1994 je pridobila naziv nadzornega zdravnika specialista kirurga na oddelku za perinatologijo. Od leta 1996 do 1998 je vodila raziskovalno nalogo Prenatalni screening in diagnostika kromosomskih anomalij v prvem trimesečju nosečnosti.

Ves čas svojega kliničnega dela v porodnišnici je bila aktivno vključena v pedagoško delo ter je kot neposredna in glavna mentorica prispevala k izobraževanju mladih kolegic in kolegov specializantov. Aktivna je bila tudi na Visoki zdravstveni šoli v Mariboru, kjer je kot somentorica sodelovala pri pripravi diplomske naloge Vloga medicinske sestre pri porodu. Za učence osnovnih in srednjih šol je organizirala in vodila predavanja z nazivom Spolnost pri mladih. Na Fakulteti za zdravstvene vede v Mariboru je bila izvoljena v naziv predavateljice za predmetno področje »medicina«, na Medicinski fakulteti v Ljubljani in Medicinski fakulteti v Mariboru pa v naziv asistentka za predmetno področje »ginekologija in porodništvo«. Za študente medicine je vodila izjemno zanimive in poučne vaje in predavanja.

Leta 1997 se je izobraževala pri prof. Kyprosu Nicolaidesu na Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, Kings College School of Medicine, v Londonu. Isto leto je imela vabljeno predavanje iz patofiziologije nosečnosti v kraju Hakone na Japonskem. Od oktobra 1997 je sodelovala v mednarodnem projektu International Project on First Trimester Screening by Ultrasound pod okriljem The Fetal Medicine Foundation iz Londona.

Na osmem svetovnem kongresu Ultrazvok v porodništvu in ginekologiji v Edinburgu je imela leta 1998 predavanje z naslovom *Can early screening and thorough parent's history be markers in trisomy 21 screening?* Opravila je tečaje Fetal Medicine Foundation: Diploma in Fetal Medicine, Maternal Disease in Pregnancy in Invasive Intrauterine Procedures. V Zdravniškem vestniku je leta 2006 s prim. Japljem objavila članek o tridimenzionalni ultrazvočni preiskavi plodovega srca.

Naziv primarij ji je podelilo ministrstvo za zdravje leta 2001. Prim. Pelkičeva je sodelovala pri ustanovitvi Šole za bodoče starše ter parom predavala o pripravah na porod in poteku poroda.

Leta 2004 je opravila tečaje za certifikat kompetence za ultrazvočne preglede v prvem in drugem trimestru, placentalnega in plodovega Doplerja ter ultrazvočne ocene materničnega vratu. Ima licenco Fetal Medicine Foundation za ultrazvočno merjenje nuhalne svetline pri plodu. Od leta 2000 do 2004 je bila predstojnica Oddelka za perinatologijo mariborske bolnišnice, od leta 2012 pa do upokojitve leta 2014 pa je opravljala funkcijo namestnice predstojnika Oddelka za perinatologijo UKC Maribor. Ves čas je bila aktivna pri delu Združenja za perinatološko medicino.

Želimo ji veliko zdravja, sreče in zadovoljstva v zasluženem pokoju.

Faris Mujezinović



JANEZ BABNIK,

dr. med., specialist pediatrije

Janez Babnik je bil rojen materi Nataliji, direktorici, in očetu Jožetu, učitelju, ki sta mu poleg ljubezni do narave, sočutja do bližnjega ter izjemne delavnosti v gene vcepila tudi občutek za vodenje ter neizmerno voljo do poučevanja in strpnosti tudi do manj »učljivih« učencev. Na Gimnaziji Bežigrad mu je ljubezen do matematike in logike, po kateri je Janez slovel med kolegi, vcepljal profesor Štalc. Razredničarka profesorica Pavšičeva pa je zaslužna za njegovo nagnjenje do oblikovanja skupnosti z občutkom pripadnosti, kar je nujno za uspešnost skupine kot celote. Na Medicinski fakulteti v Ljubljani, ki jo je kot štipendist Kidričevega sklada za nadarjene študente končal leta 1974, mu je življenjsko pot začrtala kolegica in bodoča žena Darja (menda je imela največ zasluga za odločitve, da postane pediater v porodnišnici Ginekološke klinike v Ljubljani: medtem ko je služil vojaško obveznost, ga je prijavila na razpis).

Že kmalu po specialističnem izpitu iz pediatrije je postal vodja Službe za neonatologijo, ki jo je vodil do konca leta 2015. Pridobil si je sloves izvrstnega klinika, čigar odločitve temeljijo na prepoznavanju in zdravljenju bolezni s pomočjo širokega znanja medicine, zlasti patofiziologije. Med prvimi v Sloveniji je postal več ultrazvočne ocene zgradbe in delovanja organov novorojenčka, zlasti s ciljem zgodnje prepoznavne prirojenih napak ter spremljanja učinkovitosti postopkov zdravljenja. Prisegal je na timsko delo in na sodelovanje vseh profilov medicinskega osebja, zlasti zdravnikov ter medicinskih sester in babic. Zelo pomembna v ocenjevanju uspešnosti dela se mu je zdela kritična analiza lastnih podatkov in primerjava z drugimi, tako v okviru lastne države (s pomočjo Nacionalnega perinatalnega informacijskega sistema) kot mednarodno (v okviru mreže Vermont Oxford). Bil je predan poučevanju in vzgoji mladih – ne le ob delu, ob katerem je vedno našel čas za razumljivo razlago in spodbudo k iskanju znanja, ampak tudi kot višji predavatelj na Zdravstveni fakulteti Univerze v Ljubljani. Vsi so poznali tudi njegovo varčnost in preudarnost pri uporabi novih metod in nabavi dragih naprav – pred »slepim« naročilom se je vedno želel tudi »v živo«, s testiranjem naprave prepričati, da bo novost v korist njegovih pacientov, pri čemer ga je vedno zanimala tudi »uporabnost glede na ceno«.

Janez je bil aktiven raziskovalec, zlasti ga je zanimalo področje možganske in pljučne okvare pri zelo nezrelih novorojenčkih ter etična načela pri odločitvah o zdravljenju. Leta 1989 je z nalogo Vpliv vitamina E na možgansko krvavitev pri nedonošenčkih na Medicinski fakulteti v Zagrebu pridobil naziv magistra znanosti, leta 2006 pa je z dizertacijo Vpliv peripartalnih dejavnikov vnetja na možgansko krvavitev nedonošenčkov, rojenih pred 30. tedni nosečnosti postal doktor znanosti na Medicinski fakulteti v Ljubljani.

Strokovno dejaven je bil tudi mednarodno in zaslužen je za prepoznavnost slovenske neonatologije zlasti med tistimi, ki se posvečajo zdravljenju prezgodaj rojenih otrok. Tako je bila ljubljanska porodnišnica pred več kot dvema desetletjema med prvimi v Evropi, kjer so novorojenčki z dihalno stisko dobili nadomestni surfaktant, saj je bil med ustanovnimi člani skupine Curosurf Family. Leta 2009 je v Ljubljani organiziral zelo odmevno strokovno srečanje te skupine z več kot 400 udeleženci z vsega sveta. Dejaven je bil tudi v stanovskih združenjih, v Združenju za perinatalno medicino in v Združenju za pediatrijo, kjer je predsedoval Neonatalni sekciji.

Njegova ljubezen do načrtovanja ter občutek za organizacijo dela sta pomembno zaznamovala načrte za novo ljubljansko porodnišnico, saj je bil Janez Babnik med najpomembnejšimi člani skupine, ki

je v osemdesetih letih prejšnjega stoletja zasnovala prostore, zlasti oddelek za intenzivno zdravljenje in nego novorojenčkov.

Čeprav je odkrito (in glasno) nasprotoval zbiranju sredstev za opremo, pa ga je občutek za dobrodelnost prepričal, da je sodeloval v številnih akcijah, od spusta s čolni po reki Krki do dražb umetniških del v galerijah, v katerih so donatorji namenili denar za oskrbo nedonošenčkov. Bil je tudi ustanovni član Društva za pomoč prezgodaj rojenim otrokom in (skupaj z družino) motor srečanj v Mostecu, kjer se že več kot dve desetletji ob začetku poletja zberejo nekdanji nedonošenčki z družinami, ki jim je »Janezova skupina« pomagala pri prvih korakih v življenje.

Kljub upokojitvi dr. Janez Babnik ostaja aktiven v neonatologiji, saj je vključen v zagotavljanje neprekinjenega zdravstvenega varstva v porodnišnicah v Ljubljani in Celju. Njegovega »dežurstva« se veselimo vsi, ki nadaljujemo njegovo delo – zaradi nepristranske ocene našega sedanjega dela, vedno koristnih in uporabnih nasvetov, zlasti pa zaradi njemu lastnega humorja, s katerim vedno popestri jutranji strokovni sestanek ob kavi. Ker mu ostaja več časa za nov izziv »mojstra za vse« in ker zna odlično položiti parket, keramične ploščice, zamenjati vodovodno ali električno napeljavo, obnoviti strešno kritino, računamo v prihodnosti še na nasvete s tega področja.

Lilijana Kornhauser Cerar



MARJETA TOMAŽIČ,

**dr. med.,
specialistka interne medicine**

Marjeta Tomažič si je od nekdaj najbolj želela postati zdravnica.

Zato je bil najbrž 31. 5. 1983, ko je diplomirala na Medicinski fakulteti v Ljubljani, eden najsrečnejših dni v njenem življenju. Kje je našla vzore, kaj vse je vplivalo, da se je odločila za študij medicine, ne vem. Včasih so bili naši motivi malo drugačni, več je veljala čustvena, iracionalna plat. Marjeta s svojim vestnim delom izkazuje, da je bil njen motiv pridobiti znanje, s katerim bo lahko naredila kaj za bolne ljudi. Biti zdravnica. In ker je zdravnik, res pravi zdravnik, splošni, družinski zdravnik ali najbližje temu – internist, je Marjeta za svoje poslanstvo izbrala specializacijo interne medicine. Opravljala jo je na Interni kliniki UKC Ljubljana, na Kliničnem oddelku za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni med letoma 1987 in 1992.

22. 6. 1992 je opravila specialistični izpit in nadaljevala delo na tem kliničnem oddelku kot specialistka internistka. Glavno področje njenega dela je postala diabetologija, kmalu po specialističnem izpitu pa njena specialnost in kmalu njen »razpoznavni znak« zdravljenje sladkorne bolezni pri nosečnicah.

Leta 2002 je končala podiplomski študij biomedicine na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani z doktorsko disertacijo Prenos glukoze v adipocitih pri nosečnosti sladkorni bolezni pod mentorstvom prof. dr. Andreje Kocjančič. Njene poznejše raziskave so bile usmerjene na področje vplivov adipokinov na prenos glukoze pri nosečnosti sladkorni bolezni in na stanje odpornosti proti inzulinu pri bolnicah s sladkorno boleznijo tipa 1.

Od leta 1999 dr. Tomažičeva opravlja delo vodje Oddelka za ambulantno diabetološko dejavnost KO za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni. Je članica strokovnega kolegija KO, članica več delovnih skupin v UKC, delovnih skupin v Zvezi endokrinologov, bila je tudi članica ekspertne skupine za izdelavo Akcijskega načrta in Nacionalnega programa za obvladovanje sladkorne bolezni in preprečevanje sladkorne bolezni tipa 2 pri ministrstvu za zdravje.

Ukvarja se tudi s pedagoškim delom: vodi vaje in seminarje za študente medicine, je mentorica za specializante interne medicine in splošne in družinske medicine ter tudi mentorica študentom podiplomskega študija iz diabetologije.

Bibliografija dr. Marjete Tomažič je obsežna. Objavila je pet izvirnih znanstvenih člankov v tujih revijah, številne strokovne in pregledne članke, prispevke in povzetke prispevkov na znanstvenih

konferencah, strokovne sestavke in poglavja v monografijah, skupno okoli 80 člankov. Za področje diabetologije je sestavila slovenske smernice za ambulantno obravnavo sladkorne bolezni tipa 2 in skupno s perinatološkim delom tima uvedla in v letu 2011 izdala nove smernice za obravnavo nosečnostne sladkorne bolezni.

Ob obilici dela z bolniki in napornih dežurstvih je Marjeta ob zelo zaposlenem soprogu na odgovornem delovnem mestu uspešno obvladovala tudi pomembno vlogo v družinskem življenju. Veliko energije in časa z ljubeznijo posveča sinu, kar ni vedno lahka naloga.

Marjeta se je kot mlada specialistka internistka vključila v diabetološki tim za oskrbo sladkorne bolezni pri nosečnicah, kjer je prevzela delo dr. Mihaele Kržič. Že od osemdesetih let se je v UKC Ljubljana vzpostavilo sodelovanje med diabetologi in perinatologi v skupnem timu za oskrbo nosečnic s sladkorno boleznijo tipa 1 in tipa 2 ter za zahtevnejše nosečnice z nosečnostno sladkorno boleznijo. Sodelovanje je odlično tako na ambulantnem kot tudi na hospitalnem področju, kjer je tudi s stalno konziliarno službo poskrbljeno za timski pristop k zdravljenju. Na strani diabetologov dr. Tomažičeva prizadevno opravlja delo v tem timu že 25 let. Skupno z našim (perinatološkim) delom tima smo pri obravnavanju nosečnic s sladkorno boleznijo vedno sledili najnovejšim metodam v obeh strokah. Dosegla je, da smo skoraj brez zamika uvajali tudi najnovejšo tehnologijo, ki se je uvedla v klinično diabetologijo v razvitih državah. Nosečnicam je na voljo takojšnje in poglobljeno izobraževanje o funkcionalnem nadomeščanju inzulina z uporabo inzulinske črpalke in senzorja za neprekinjeno merjenje glukoze.

Oddelek za ambulantno diabetološko dejavnost vključuje tudi specializiran laboratorij, kjer poteka diagnostika sladkorne bolezni. Nosečnice z novoodkrito sladkorno boleznijo opravijo celotno izobraževanje o zdravljenju istega dne ali v 48 urah po postavitvi diagnoze. V zadnjem času so zaradi porasta števila odkritih nosečnic z nosečnostno sladkorno boleznijo ambulantno oskrbo teh nosečnic razširili na tri ambulate tedensko.

Dr. Tomažičeva nadaljuje svoje obsežno delo z enako prizadevnostjo in vestnostjo kot v mlajših letih. Moje sodelovanje v timu se je končalo leta 2010 z upokojitvijo, nadaljuje ga asist. mag. Lili Steblovnik, dr. med. Z Marjeto je bilo lepo in prijetno sodelovati. Ponedeljki, ko je prihajala v porodnišnico v četrto nadstropje v Perinatalni dnevni center in tam strokovno in ljubeznivo še z diabetološke strani »obdelala« naše nosečnice, so bili nekaj posebnega. Tudi v najhujši časovni stiski je bila mirna in vedra. Veselili smo se njenih prihodov. (Danes, z naraščanjem števila odkritih nosečnic s sladkorno boleznijo, je obravnava urejena nekoliko drugače. Prepričana pa sem, da zato sodelovanje ni nič manj strokovno.)

Z Marjeto je bilo prijetno potovati, seveda na kongrese in strokovna srečanja. Je izkušena v »potovalnih večerinah«, ob strokovnih razpravah so mi ostala v spominu tudi skupna pohajkovanja, ogledi znamenitosti, o katerih je že veliko vedela. Nekatere pa si je zelo želela obiskati prvič – najbolj mi je ostal v spominu San Michele, prelepo bivališče zdravnika Axla Muntheja na Capriju (ob petem mednarodnem simpoziju Diabetes and Pregnancy v Sorrentu).

Marjeta Tomažič si je od nekdaj najbolj želela postati zdravnica.

Želja se ji je uresničila, delo v stroki in z bolniki z veseljem opravlja že dobrih 30 let. Z bolniki, pri našem delu z nosečnicami s sladkorno boleznijo, je prijazna, potrpežljiva, vestna, strokovna, nikoli pa popustljiva na račun zdravja bolnic. Včasih ima kakšna bolnica občutek, da je stroga. Mislim, da je vedno šlo za doslednost in občutek dolžnosti izpeljati delo kar je mogoče odlično.

Dr. Tomažičeva nam je s svojim nepogrešljivim prispevkom pomagala doseči zavidljive rezultate pri obravnavi nosečnic s sladkorno boleznijo, primerljive z najboljšimi centri.

Alenka Sketelj



MARIJA MAVRIČ,

medicinska sestra – babica

Marija Mavrič, med. sestra – babica, se je zaposlila v porodnišnici SB SG in tam vztrajala vse do zasluzene upokojitve. Po začetnih pripetljajih, nezgodah, dogodivščinah, ki smo jih doživeli vsi, ko smo se zaposlili, in o katerih bi lahko pisali knjige žalosti, predvsem pa knjige smeha, se je razvila v babico z veliko začetnico. Porodna soba je postala njen dom, pacientkam oz. bodočim mamicam pa je postala prijateljica, druga mama, njihova zaveznica, svetovalka, predvsem pa strokovno odlično usposobljena med. sestra – babica. Za porodnice se je razdajala do zadnjega atoma. Vedno je želela večino stvari postoriti sama in tudi porod dokončati do konca svojega delovnega dne. V nasprotnem primeru je ničkolikokrat od doma zavrtela telefonsko številko porodne sobe in se pozanimala o stanju porodnice, ki jo je zapustila še pred rojstvom otroka.

Tudi porodnice so čutile njeno predanost in so ji zato neizmerno zaupale. Bila je prijazna, znala jih je tolažiti in bodriti s svojim tihim, nežnim prigovarjanjem, predvsem pa z mnogo znanja, odločnosti in iznajdljivosti pripeljati porod do srečnega konca. Prav zaradi vseh teh vrtilin so jo mamice že nekoč izbrale za babico leta. Res je bila z dušo in telesom pri svojem delu, in čeprav je na svet pomagala več kot šest tisoč novorojenčkom, je bil porod zanjo še vedno čudež in vedno so se ji oči zaiskrile od sreče, ko je novorojeni otroček zajokal. Zanj se s porodom ni končal stik z materjo oz. porodnico, saj jih je obiskovala tudi na poporodnem oddelku, z nekaterimi pa je ostala v stiku še dolgo po tem.

Bila je tudi sodelavka na mestu. Od nje smo se veliko naučile, zaradi njenega dobrega znanja, zanesljivosti in natančnosti pa smo si morale njeno zaupanje res prigarati. Vedno nam je bila na voljo za pomoč, nasvet, za podporo ter tudi za zamenjavo ali nadomeščanje službe, če smo to potrebovale. Tudi v dolgih urah nočne izmene, kadar ni bilo porodov, je bilo z njo prijetno klepetati. Največkrat smo si delile delovne nasvete in izkušnje, znala pa je tudi poslušati, tolažiti in rešiti marsikatero osebno težavo s svojimi mislimi, dognanji in idejami.

Res, takšno predanost službi in ljudem najdeš le pri redko kom, zato nas je močno skrbelo, kako bo prenesla upokojitev.

Zelo uživa in počne mnogo stvari, za katere si med službovanjem ni vzela časa!

Saša Šmigoc

SPONZORJI SREČANJA

Vsem se iskreno zahvaljujemo, da so s svojim finančnim prispevkom omogočili še boljšo izvedbo strokovnega sestanka s temami, ki so pomembne za širok krog udeležencev.

Bayer d.o.o.

Gedeon Richter d.o.o.

Lek d.d.

Olympus Slovenija d.o.o.

Alkaloid-farm d.o.o.

Dr. Gorkič

Geneplanet d.o.o.

GSP proizvodi (Mylan)

Lab Consulting

Lenis farmacevtika d.o.o.

Medias International d.o.o.

Medinova

Medip d.o.o.

Pliva – Teva d.o.o.

Roche

SPES d.o.o.

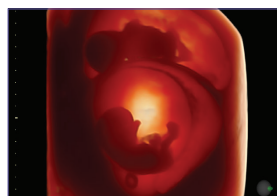
Tim Valores d.o.o.

RAZŠIRITE SVOJ POGLED

Časa je vedno manj, pacientke pa zahtevajo vedno več. Za uspešno delo potrebujete učinkovit ultrazvočni prikaz, ki vam bo omogočil kvalitetne odgovore na vprašanja vaših pacientk, obenem pa zagotovil učinkovito upravljanje vaše ambulante. Voluson™ S10 je več, kot samo ultrazvočni aparat, ne samo za vaše pacientke, temveč tudi za vašo ambulanto.

Procesorska moč "Voluson Core Architecture" in intuitivno oblikovanje omogočata, da vam bo Voluson S10 prinesel celo več, kot ste kadarkoli pričakovali od ultrazvočnih aparatov in aplikacij za področje ginekologije in porodništva:

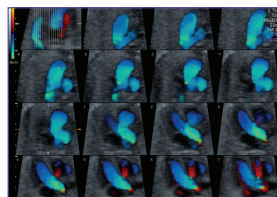
- **Večja zanesljivost:** Izredna kvaliteta 2D/3D slike in orodja za avtomatske meritve omogočajo zanesljivo odkrivanje in diagnosticiranje problemov
- **Več slikovnih informacij:** 23" monitor prikazuje 98% več slikovnih podatkov, kot prejšnji modeli serije Voluson Signature, zato vidite več
- **Hitrejši delovni postopek:** Intuitivni uporabniški vmesnik omogoča delo z minimalno uporabo tipkovnice, vse najpotrebnejše tipke pa so na dosegu prstov, zato se lahko bolj osredotočite na pacientko in njene potrebe
- **Učinkovitejše skeniranje:** Štirje aktivni priključki za sonde omogočajo enostavno uporabo in hiter preklap med različnimi sondami



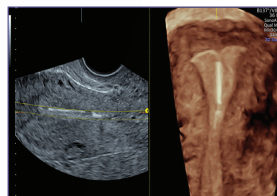
Prikaz dvojčkov s "HDLive™"



2D Profil



"STIC" zajem z barvnim Dopplerjem



Pravilna postavitev IUD, prikazana z "Advanced VCI" in "OmniView"



Prikaz 11 tedenskega fetusa s "SonoRenderLive™"

Kombinacija večdesetletnih izkušenj z ultrazvočnimi pregledi nosečnic in v prihodnost usmerjenih tehnologij nam je omogočila, da smo razvili Voluson S10, ki zagotavlja izvrstnost v vsakodnevni klinični praksi, kot tudi optimalno naložbo za prihodnost.

Voluson S10

Extraordinary Vision

Za več informacij se obrnite na vašega lokalnega zastopnika GE Healthcare:

SONAR, d.o.o.

info@sonar.si

