

Sepsa u porodništvu

Valković, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:567696>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-22**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Ana Valković
SEPSA U PORODNIŠTVU
Diplomski rad

Rijeka, 2018.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Ana Valković
SEPSA U PORODNIŠTVU
Diplomski rad

Rijeka, 2018.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Vlatka Sotošek Tokmadžić, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana _____ u/na
_____, pred povjerenstvom u
sastavu:

1. prof. dr. sc. Željko Župan, dr.med.
2. doc. sc. Aleks Finderle, dr.med.
3. izv. prof. dr. sc. Alen Protić, dr.med

Rad sadrži 29 stranica, 0 slika, 4 tablica, 16 literaturnih navoda.

ZAHVALA

Zahvaljujem se mentorici, izv. prof. dr. sc. Vlatki Sotošek Tokmadžić na pomoći i strpljenju tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Također, hvala svim prijateljima, koji su uvijek bili uz mene, koji su mi vrijeme provedeno na fakultetu uljepšali svojim prisustvom i pomogli da to vrijeme smatram najljepšim dijelom svoga života.

Posebno se želim zahvaliti mami Milici, tati Josipu, stricu Jerku te ostatku obitelji na podršci, pomoći te beskonačnom strpljenju tijekom svih godina studiranja i izrade ovog diplomskog rada. Ova je diploma vaša koliko i moja. Hvala vam što ste to omogućili.

SADRŽAJ

1.	Uvod.....	1
2.	Svrha rada.....	2
3.	Maternalna smrtnost.....	3
4.	Promjene organskih sustava u trudnoći	4
4.1.	Osnovne metaboličke prilagodbe u trudnoći	4
4.2.	Prilagodbe kardiocirkulacijskog sustava u trudnoći.....	4
4.3.	Prilagodbe dišnog sustava u trudnoći	5
4.4.	Prilagodbe hematopoetskog sustava u trudnoći	5
4.5.	Prilagodbe bubrežne funkcije u trudnoći	6
5.	Definicija sepse.....	7
6.	Patogeneza sepse	11
7.	Rizični faktori i uzroci sepse u porodništvu	13
8.	Klinička slika i dijagnostika sepse.....	15
9.	Liječenje sepse u porodništvu	19
9.1.	Antibiotska terapija	19
9.2.	Nadoknada tekućine i uspostava hemodinamske stabilnosti	20
9.3.	Nadzor fetusa	21
10.	Prevenција.....	22
11.	Rasprava	23
12.	Zaključci.....	24
13.	Sažetak	25
14.	Summary	26
15.	Literatura	27

16.	Životopis	29
-----	-----------------	----

Popisi skraćenica i akronima

AB	antibiotici
ATP	adenozin tri-fosfat
CRP	C reaktivni protein
JIL	jedinica intenzivnog liječenja
LODS	engl. logistic organ dysfunction score (bodovanje disfunkcije organa)
MM	engl. maternal mortality (maternalna smrtnost)
qSOFA	engl. quick sequential organ failure assessment (brza procjena serijskog zatajivanja organa)
SIRS	engl. systemic inflammatory response (sustavni upalni odgovor)
SOFA	engl. sequential organ failure assessment (procjena serijskog zatajivanja organa)
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija

1. Uvod

Žene u trudnoći i puerperiju su znatno osjetljivije na razvoj infekcije i komplikacija za razliku od žena koje nisu trudne. Infekcija može, ali ne mora zahvatiti cijeli organizam. Međutim, ukoliko nastane sepsa, rizik za smrtni ishod kod trudnih žena i žena u puerperiju je mnogo veći nego kod ostatka populacije. Sepsa je veoma komplicirana bolest koju je teško prepoznati, dijagnosticirati i liječiti. S obzirom da su žene u trudnoći već u stadiju promijenjenog imunološkog odgovora, ponekad je teško prepoznati granicu kada taj odgovor prijeđe u stanje sepse i septičnog šoka.

Sepsa se u porodništvu može javiti u bilo koje vrijeme: za vrijeme trudnoće, poroda ili u puerperiju, koji traje otprilike 42 dana nakon poroda. Uzroci sepse mogu biti obstetrički i ne-obstetrički. Obstetrički su uzroci povezani s trudnoćom te ih dijelimo na one koji su povezani s genitalnim traktom i na one koje dolaze iz drugih organa. (1)

Iako je sama pojava sepse u porodništvu dosta rijetka, još je uvijek jedan od vodećih uzroka pobola i smrtnosti u svijetu. Procijenjeno je da je između 1990. i 2005. godine umrlo oko 10.7 milijuna žena zbog stanja vezanih uz trudnoću, porod ili puerperij. Usprkos tome, prati se znatan trend u smanjenju pobola i smrtnosti (2).

Prema izvješću Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 2017., sepsa je treći uzrok pobola i smrtnosti te je naglašeno kako loše zbrinjavanje infekcija kod žena u trudnoći može imati za posljedice smrt majke te povećanu mogućnost razvoja ranih neonatalnih infekcija kod djeteta (3).

2. Svrha rada

Sepsa je jedan od vodećih uzroka smrtnosti majki u cijelome svijetu, stoga je zanimanje za prevenciju, liječenje i prepoznavanje rizičnih čimbenika vrlo veliko. U ovome diplomskom radu prikazani su: fiziološke promjene organskih sustava u trudnoći, kriteriji za definiranje sepse, najčešći čimbenici rizika za razvoj sepse te njeni mogući uzroci, objašnjeni su osnovni postupci u dijagnostici te liječenje i prevencija sepse u trudnica i babinjača.

3. Maternalna smrtnost

Smrt povezana s trudnoćom jest smrt žene tijekom trudnoće ili poroda te unutar 42 dana nakon završetka trudnoće. Maternalna smrtnost se definira kao smrt žena tijekom trudnoće, poroda ili unutar 42 sata od završetka trudnoće, bilo zbog uzroka vezanog uz trudnoću ili onoga koji je pogoršan u tijeku trudnoće. Kasna maternalna smrt je smrt žene nastala nakon više od 42 dana od poroda, a manje od jedne godine.

Maternalna smrtnost dijeli se prema uzroku nastanka na direktnu i indirektnu porodničku smrt. Direktna je posljedica komplikacija nastalih tijekom zbrinjavanja trudnoće, porođaja ili puerperija, neodgovarajućeg liječenja ili zahvata i propusta. Indirektna je smrt posljedica pogoršanja bolesti koja je postojala i prije trudnoće ili se razvila tijekom trudnoće, a nije vezana uz porodništvo (4).

Maternalna smrtnost je prema podacima SZO za 2017. godinu u Europskoj Uniji iznosila otprilike 4 na 100 000 živorođene djece (5).

Prema izvješću SZO, svaki dan umre 830 žena, čiji je uzrok smrti vezan uz trudnoću ili porod. Većina tih smrti događa se u zemljama u razvoju, posebice u ruralnim sredinama. To je tako iz razloga što žene u nerazvijenim sredinama imaju više djece, čime povećavaju mogući rizik od razvoja komplikacija vezanih uz trudnoću i porod. Najčešći uzroci smrti su krvarenje, infekcija, preeklampsija i eklampsija te ostale komplikacije vezane uz porod (6).

4. Promjene organskih sustava u trudnoći

Tijekom trudnoće, trudnica prolazi kroz niz fizioloških promjena koje omogućuju njenom organizmu da se prilagodi rastu i razvoju djeteta, porođaju te dojenju. Sve su prilagodbe reverzibilne i zahvaćaju svaki organ u tijelu majke. Veoma je važno razlikovati same fiziološke promjene da bi se moglo na vrijeme prepoznati patološke promjene koje mogu dovesti do smrti majke i čeda.

4.1. Osnovne metaboličke prilagodbe u trudnoći

Trudnoća je u svojoj prvoj polovici većinom anaboličko stanje, odnosno samo uzimanje hrane u trudnica raste te se time tijelo priprema za zahtjeve brzog rasta fetusa do čega dolazi u drugoj polovici trudnoće, koja se naziva i kataboličko stanje, gdje organizam iskorištava rezervnu mast. Sve te promjene su pod utjecajem endokrinološkog sustava. Sama prilagodba u trudnoći je veoma važna da bi se fetusu osigurali pravilan rast i razvoj, dok se majci time osiguravaju dostatna energija za porođaj i laktaciju.

4.2. Prilagodbe kardiocirkulacijskog sustava u trudnoći

Već od osmog tjedna trudnoće počinju promjene u minutnom volumenu srca, koji je do 24. tjedna 50% veći. Minutni je volumen umnožak udarnog volumena i srčane frekvencije. Udarni volumen raste zbog povećanog venskog priljeva i ovisi o položaju majčinoga tijela. Pritisak gravidnog uterusa na donju šuplju venu smanjuje priljev venske krvi u srce., čime se posljedično smanjuje udarni volumen srca. Osim udarnog volumena, prati se i porast srčane frekvencije u trudnica. Nadalje, sam je porođaj također povezan sa povećanim minutnim volumenom, za čak do 50%.

Osim minutnog volumena, raste i sama mišićna masa miokarda koja se može dokazati ultrazvučno. Kako se ošit podiže, srce ostavlja dojam povećanja srčane sjene. Također,

mijenja se auskultacijski nalaz nad srcem, javlja se tipični sistolički šum – proto i protomezosistolički.

4.3. Prilagodbe dišnog sustava u trudnoći

Za vrijeme trudnoće postoji izrazito povećana potreba za kisikom. Podizanje dijafragme smanjuje funkcionalni rezidualni kapacitet pluća. Pod utjecajem hormona progesterona koji djeluje na centar za disanje dolazi do povećanja frekvencije udisaja, uz povećanje udisajnog kapaciteta. Time se povećava minutna ventilacija za otprilike 50%. Međutim, bitno je napomenuti da rad disanja nije povećan, već je smanjen otpor u dišnim putevima.

4.4. Prilagodbe hematopoetskog sustava u trudnoći

Hematopetički sustav prilagođava se potrebama trudnoće povećanjem volumena krvi, promjenom sastava plazme te stvaranjem krvotvornih stanica. Povećanje volumena krvi doseže maksimum u 34. tjednu gdje iznosi 50% i od tada ostaje nepromijenjen do porođaja. Samo povećanje je veoma važno da bi se osigurao adekvatan krvotok u interviloznom prostoru, maternici, dojnama, bubrezima te koži trudnice. Volumen krvi se povećava na račun povećanja plazme više nego povećanja eritrocita. Posljedično, dolazi do relativnog pada hematokrita i smanjene koncentracije bjelančevina u krvi, odnosno fiziološke hemodilucije. Tijekom trudnoće povećava se potreba za željezom na oko 6-7 mg na dan. Osim toga, dolazi i do pada vrijednosti folata i vitamina.

Također, u trudnoći dolazi do promjene imunološkog sustava, smanjuje se učinkovitost leukocita odnosno njihova kemotaksija i sposobnost prianjanja. Nasuprot tome, broj leukocita, udio nesegmentiranih leukocita i vrijednosti C reaktivnoga proteina (CRP) rastu.

Koagulabilnost je krvi povećana, rastu vrijednosti fibrinogena, nekih čimbenika koagulacije te se skraćuju protrombinsko i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme. Bitno je

napomenuti, da su znakovi blagog diseminiranog intravaskularnog zgrušavanja normalan nalaz u trudnoći.

4.5. Prilagodbe bubrežne funkcije u trudnoći

Promjene u strukturi i funkciji bubrega posljedica su hormonalnih učinaka progesterona, utjecaja rastućeg volumena uterusa te prilagodbe kardiocirkulacijskog sustava na trudnoću. Dolazi do dilatacije mokraćovoda, odnosno hidronefroze kod trudnica. Osim toga, normalne vrijednosti bubrežnih parametara se bitno mijenjaju tijekom trudnoće, tako su vrijednosti ureje i kreatinina niže, dok je klirens kreatinina viši za 50%. Trudnica nerijetko ne može koncentrirati urin što je znak odlične bubrežne funkcije. Također, nikturija je normalna u trudnica jer se voda mobilizira dok trudnica leži noću (7).

5. Definicija sepsa

Prema definiciji donijetoj na konsenzus konferenciji 1991. godine, sepsa je rezultat sustavnog upalnog odgovora domaćina na infekciju u organizmu.

Kriteriji na kojima se temelji SIRS jesu:

- povišena ili snižena tjelesna temperatura ($\geq 38^{\circ}\text{C}$ ili $\leq 36^{\circ}\text{C}$)
- ubrzana srčana frekvencija ($> 90/\text{min}$),
- ubrzan rad disanja ($> 20/\text{min}$) ili PaCO_2 u arterijskoj krvi < 32 mmHg,
- leukocitoza ($> 12 \times 10^9 /\text{L}$) ili leukopenija ($< 4 \times 10^9 /\text{L}$) ili prisutnost > 10 % nezrelih oblika leukocita u perifernoj krvi.

Sepsa koja se komplicira i gdje dolazi do organske disfunkcije naziva se teška sepsa koja može voditi u septički šok. To je životno ugrožavajuće stanje karakterizirano hipotenzijom koja perzistira unatoč adekvatnoj nadoknadi tekućine.

Na konsenzus konferenciji 2016. godine donesene su neke nove definicije potrebne u kliničkoj evaluaciji sepsa i septičkog šoka.

Nova definicija glasi: sepsa je životno ugrožavajuća disfunkcija organa uzrokovana disreguliranim odgovorom domaćina na infekciju. Njome se naglašava važnost brzog prepoznavanja i odgovarajućeg liječenja sepsa. U septičkom šoku dolazi do cirkulacijske, stanične i metaboličke abnormalnosti, koje su odgovorne za veću smrtnost pacijenata sa septičkim šokom u odnosu na sepsu (8).

Nespecificirani kriteriji sustavnoga upalnog odgovora kao što su hiperpireksija ili neutrofilija će se i dalje koristiti kao pomoć u dijagnozi infekcije. Opseg disfunkcije organa se definira se upotrebom zbroja vrijednosti pojedinih parametara, ta se procjena najčešće koristi u JIL, a koriste se tzv. SOFA kriteriji (prikazani u tablici 1) ili tzv. LODS kriteriji. Ti su kriteriji dosta važni, osobito u procjeni mogućnosti smrtnog ishoda. Prema tablici 1, klinički kriteriji za

dijagnostiku sepse u jedinici intenzivnoga liječenja (JIL) uključuju infekciju i 2 ili više bodova prema SOFA ljestvici. (9)

Tablica 1. SOFA bodovanje

(objašnjenje kratice: PaO₂- parcijalni tlak kisika)

VARIJABLE / BODOVI	0	1	2	3
Glasgow Coma Score	13-14	10-12	6-9	<6
PaO ₂ (mmHg)	<400	<300	<200 s respiratornom potporom	<100 s respiratornom potporom
kreatinin u serumu μmol/L (mg/L) ili diureza mL/dan	110-170 (1,2-1,9)	171-299 (2,0 - 3,4)	300-440 (3,5-4,9) ili <500	>440 (>5,0) ili <200
bilirubin u serumu μmol/L (mg/dL)	20-32 (1,2-1,9)	33-101 (2,0-5,9)	102-204 (6,0-11,9)	>204 (>12,0)
srednji arterijski tlak (mmHg)	<70	dopamin ≤5 (μg/ kg/min) ili dobutamin (u bilo kojoj dozi)	dopamin >5 (μg/kg/min) ili adrenalin ≤0,1 (μg/kg/min) ili noradrenalin ≤0,1 (μg/kg/ min)	dopamin >15 (μg/kg/min) ili adrenalin >0,1 (μg/kg/min) ili noradrenalin >0,1 (μg/kg/min)
trombociti (x 10 ⁹ /L)	<150	<100	<50	<20

Međutim, novi, modificirani klinički kriteriji doneseni na konsenzus konferenciji 2016. jesu:

- frekvencija disanja ≥ 22 /min,
- alterirano stanje svijesti,
- sistolički krvni tlak ≤ 100 mmHg.

Ti noviji kriteriji, nazvani qSOFA, koriste se u smjernicama za dijagnostiku sepse izvan JILa, gdje su 2 ili više zadovoljena kriterija uz infekciju dovoljni za dijagnostiku sepse. Nadalje, klinički kriteriji za dijagnozu septičkog šoka uključuju i povišene laktate u krvi (>2 mmol/l) te hipotenziju koja zahtijeva primjeru vazopresora da bi se održao srednji arterijski tlak ≥ 65 mm Hg, unatoč odgovarajućoj nadoknadi tekućine. (8)

6. Patogeneza sepse

Patogeneza sepse je veoma složena. Da bi došlo do razvoja sepse moraju biti prisutna dva uvjeta: virulentnost uzročnika i smanjena otpornost imunološkog sustava domaćina. Nakon što mikroorganizam uđe u organizam, sama infekcija može ostati lokalizirana ili se može dalje širiti krvlju i stvarati septična žarišta, odnosno postati generalizirana.

Kada bakterijski patogen uđe u organizam dolazi do aktivacije stanica monocitno-fagocitnog reda. Makrofazi koji se aktiviraju fagocitozom bakterija produciraju proupalne citokine, kao što su interleukin 1 i čimbenik tumorske nekroze. Njihovom aktivacijom dolazi do općeg odgovora organizma koji se očituje vrućicom, tresavicom, leukocitozom i oslobađanjem nezrelih oblika neutrofila u perifernu krv. Proupalni citokini oštećuju i krvne žile te poticanjem stvaranja dušikovog oksida dovode i do vazodilatacije. Posljedično tome dolazi do hipotenzije i pada vaskularne rezistencije što je jedan od bitnih čimbenika sepse. Također, dolazi do oštećenja endotela te povećanja propusnosti kapilara i izlaska tekućine u intersticij. Osim tekućine, nalazimo ekstravazaciju neutrofila koji stvaraju kisikove radikale koji dovode do daljnjeg oštećenja stanica.

Prva faza sepse naziva se i hiperdinamska faza jer u njoj, kao odgovor na hipotenziju, dolazi do porasta srčane frekvencije i minutnog volumena srca zbog srčane dilatacije koja nastaje zbog smanjenja inotropne aktivnosti. U kasnijoj, hipodinamskoj fazi, dolazi do smanjenja minutnog volumena, pada krvnog tlaka i kliničkih znakova šoka.

Slobodni radikali kisika oštećuju stanice te dolazi do smanjenog stvaranja ATP-a, povišenja laktata te nekroze stanica. Razvija se laktatna acidoza koja je metabolička acidoza te dovodi do stimulacije centra za disanje koje karakterizira tahipneja i respiracijska alkalozna. Zbog ekspresije tkivnog čimbenika na endotelu i aktivacije faktora koagulacije može se javiti

diseminirana intravaskularna koagulacija koja dovodi do stanja potrošne koagulopatije i paradoksnе sklonosti krvarenju (10).

7. Rizični faktori i uzroci sepse u porodništvu

Prema Smjernicama Kraljevskog društva za ginekologiju i porodništvo iz 2012. godine rizični faktori za razvoj sepse u porodništvu mogu biti obstetrički faktori te faktori vezani uz pacijenticu (Tablica 2) (11).

Tablica 2: Rizični faktori za razvoj sepse u porodništvu

FAKTORI VEZANI UZ PACIJENTICU	OBSTETRIČKI FAKTORI
Pretilost	amniocenteza i drugi invazivni postupci
intolerancija glukoze /dijabetes	serklaža
terapija imunosupresivima/poremećaj imuniteta	carski rez
Anemija	vaginalna trauma
pripadnost crnoj rasi ili drugim etničkim manjinama	prolongirana ruptura plodovih ovoja
infekcija zdjelice u anamnezi	retencija produkata začeća nakon poroda ili abortusa
vaginalni iscjedak	epiziotomija

Glavna mjesta infekcije u trudnoći su urinarni trakt (pielonefritis), zdjelične strukture (endometritis i korioamnionitis), kirurške rane (carski rez) i dojke (mastitis). Pielonefritis kao najčešće polazno mjesto za razvoj sepse u porodništvu objašnjava se time da u trudnoći dolazi do dilatacije uretera i bubrežne čašice zbog pritiska uterusa. Osim toga, zbog djelovanja hormona progesterona usporava se peristaltika uretera čime dolazi do zastoja urina u mokraćnom mjehuru te stvaranja mjesta pogodnoga za razvoj infekcije. Također, veoma je važna higijena katetera jer je pokazano da je češća pojava urosepse kod žena čiji se kateter nije mijenjao unutar 48 sati. Osim gore navedenih, samo mjesto razvoja infekcije može biti na

mjestu primjene regionalne anestezije, odnosno kod stvorenih apscesa. Nadalje, uzroci mogu biti akutni apendicitis, akutni kolecistitis, pankreatitis ili rjeđe, meningitis.

Najčešći organizmi odgovorni za teške infekcije uključuju bakterije: hemolitički streptokok grupe A, *Escherichia coli*, *Streptococcus* grupe B, *Klebsiella* i *Staphylococcus*. Rijetke podgrupe hemolitičkog streptokoka grupe A, osim puerperalne vrućice, mogu uzrokovati i nekrotizirajući fasciitis. Anaerobni mikroorganizmi kao što su *Peptostreptococci*, *Peptococci*, *Bacteroides* te *Clostridium* su mogući uročnici zdjeličnih infekcija i infekcija rana.

Listeria monocytogenes se, iako je karakteristična za trudnice, dosta rijetko javlja. Od virusnih uzročnika sepse u porodništvu najčešći su virus Influenze i *Varicelle* koji se prezentiraju kao upala pluća koja zahtijeva intenzivnu njegu. (12)

8. Klinička slika i dijagnostika sepse

Zahvaljujući promijenjenoj fiziologiji organizma tijekom trudnoće, prepoznavanje sepse kod trudnica je zahtjevno i teško uočljivo. Tako na primjer, tahikardija je rani znak sepse, međutim ona je kod trudnica normalna fiziološka pojava. Također, povećani volumen krvi kod trudnica može maskirati znakove cirkulacijskog zatajenja u sepsi.

Zbog svega gore navedenog, za samu dijagnozu potrebna je dobra anamneza i detaljna povijest bolesti. Sama klinička slika varira zavisno o mjestu infekcije. Kod većine pacijentica nalazimo sljedeće simptome: zimica, tresavica, znojenje, povraćanje, opća slabost, sinkopa, glavobolja te dispneja. U fizikalnom nalazu možemo naići na široki spektar znakova: hiperpireksija, tahipneja, hipotermija, tahikardija, arterijska hipotenzija, hladni ekstremiteti, smanjeno kapilarno punjenje, akutna oligurija, ileus, sekundarni fetalni distres zbog majčine acidoze, fetalna bradikardija ili tahikardija, intrauterina smrt fetusa. (13)

Prepoznavanje mjesta infekcije je važno da bi se mogao na vrijeme izvesti kirurški zahvat ukoliko je potreban. Lokalne tkivne infekcije mogu se lako prepoznati po znakovima upale: crvenilo, bol, toplina, oteklina te gubitak funkcije. Proljev je česti simptom kod sepse čiji je uzrok u zdjelici. Kombinacija bolova u abdomenu i abnormalnog ili odsutnog fetalnog pulsa češće je znak sepse nego abrupcije placente. Korioamnionitis je povezan s povećanom rezistencijom uterusa, smrdljivim vaginalnim iscjetkom i prijevremenim trudovima. Pijelonefritis uzrokuje jake lumbalne bolove i bolnost pri lumbalnoj sukusiji. Mastitis uz opće znakove karakterizira pojava otekline i crvenila u području grudi. Također, znakovi pneumonije, kolecistitisa i infekcije rane je lako uočiti. Endometritis koji se javlja nakon poroda možemo prepoznati po neuobičajenom krvarenju i posebnim lohijama. U slučaju nekrotizirajućeg fasciitisa imat ćemo pojavu ekstremne boli na periferiji zajedno uz znakove sepse (12).

Uz sve navedeno, trebamo uključiti i laboratorijsku dijagnostiku. Kod sumnje na sepsu treba učiniti rutinske pretrage kao što su : kompletna krvna slika, CRP, laktati, acidobazni status, koagulogram. Uz sve to, tragamo za znakovima organske disfunkcije, pa ovisno o tome u što sumnjamo radimo određene pretrage (Tablica 3.) (14).

Tablica 3: Traganje za znakovima disfunkcije organa

(objašnjenja: PaCO₂-parcijalni tlak ugljičnog dioksida, SpO₂- saturacija kisikom, PaO₂-parcijalni tlak kisika, ALT- alanin aminotransferaza, AST – aspartat aminotransferaza, ALP- alkalna fosfataza, AVPU- metoda brze procjene stanja svijesti, GCS- Glasgow coma scala)

ZNAKOVI DISFUNKCIJE ORGANA	KLINIČKI ZNAKOVI
akutni cirkulacijski kolaps	periferna perfuzija, puls, krvni tlak, centralni venski tlak
metabolička acidoza	pH, laktati, bikarbonati, PaCO ₂ , anionski gap
akutna hipoksemija	SpO ₂ , PaO ₂ , PaO ₂ / FIO ₂
jetrena disfunkcija	testovi jetrene funkcije (ALT, AST, ALP, albumin i bilirubin)
Koagulopatija	koagulogram
akutno bubrežno zatajenje	nakupljanje tekućine, ureja, kreatinin, elektroliti, oligurija
djelovanje na središnji živčani sustav	AVPU, GCS, encefalopatija
Metabolizam	balans nitrata u krvi, povišena razina glukoze

U samoj dijagnostici je veoma važno uzeti krv za hemokulturu i čim više uzoraka za mikrobiološke pretrage majke i djeteta (npr. bris vagine, grla, rane, bris ždrijela djeteta,

uzorak majčinog mlijeka, uzorak urina) i to prije primjene antibiotske terapije zato jer nekoliko sati nakon primjene antibiotika možda više nećemo naći uzročnika u uzorku.

Dobivene laboratorijske parametre treba pažljivo promotriti te imati na umu da kod trudnica imamo neke od njih već fiziološki promijenjene. Kraljevsko društvo ginekologa Velike Britanije je izdalo smjernice u kojima se navodi približna vrijednost nekih parametara koja je alarmantna za sepsu (Tablica 4).

Tablica 4. Vrijednosti nekih parametara koje upućuju na dijagnozu sepse
(objašnjenja: INR- internacionalni normirajući omjer, APTT- aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme)

PRETRAGA	VRIJEDNOSTI
kompletna krvna slika	leukocitoza ($>12 \times 10^9 /L$) ili leukopenija ($<4 \times 10^9 /L$) ili prisutnost $> 10\%$ nezrelih oblika leukocita u perifernoj krvi
CRP	$>7\text{mg/l}$
laktati u serumu	$\geq 4 \text{ mmol/l}$
ureja i elektroliti	kreatinin $>44.2 \text{ mol/l}$ (teška sepsa ukoliko je kreatinin $>176 \text{ mol/l}$)
glukoza u plazmi	$>7.7 \text{ mmol/l}$
jetreni testovi	ukupni bilirubin $> 0 \mu\text{mol /L}$
Koagulogram	INR >1.5 ili APTT >60 sekundi
plinovi u arterijskoj krvi	$\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 300 \text{ mmHg}$

Ukoliko sumnjamo na pneumoniju preporuča se uraditi rendgensku snimku grudnih organa i uzeti aspirat nazofarinksa. Ehokardiografija može biti korisna kod žena koje su intravenske ovisnice o drogi kako bi se isključio endokarditis.

Osim svih navedenih pretraga , za dijagnozu sepse se danas koriste brojni biomarkeri. Iako još nedovoljno istraženi, najčešće korišteni su prokalcitonin, CRP i laktati. Razina laktata u krvi se koristi kao biljeg tkivne hipoksije. Prokalcitonin se pokazao specifičnim za bakterijske infekcije, međutim u današnjoj praksi je još diskutabilna njegova prediktivna vrijednost, osobito u populaciji trudnica (1).

9. Liječenje sepse u porodništvu

Britansko kraljevsko društvo ginekologa preporuča uporabu smjernica i protokola kampanje “Surviving sepsis”. Cilj je same kampanje poboljšati ishod sepse. Protokol je vremenski osjetljiv i cilj liječenja je uspostava normalnih parametara čim prije, odnosno unutar 6 sati od sumnje na sepsu. Podijeljen je u dva dijela, svaki u trajanju od tri sata. Prva tri sata odnose se na pacijente sa teškom sepsom, dok se drugi dio protokola odnosi na pacijente čije je stanje napredovalo u septički šok.

9.1. Antibiotička terapija

S obzirom da je sepsa životno ugrožavajuće stanje, čim posumnjamo na istu, treba odmah primijeniti terapijske postupke. U prvom satu od dijagnosticiranja same sepse potrebna je intravenska primjena empirijske antibiotičke terapije. Preporuča se inicijalna dvojna antibiotička terapija te primjena iste najmanje tjedan dana. Sama primjena antibiotika trebala bi u prvom redu pokriti sve gram negativne bakterije i sve egzotoksine gram pozitivnih bakterija. Prije nego što se oni primijene, potrebno je izvaditi uzorke krvi i poslati ih na analizu.

Preporučena empirijska intravenska antibiotička terapija u sepsi u porodništvu prema preporukama britanskog Centra za istraživanje majke i djeteta (CMACE) je :

- ukoliko pacijentica nije teško bolesna : Co-amoksiklav 1,2 g svakih 8 sati ili cefuroksim 1,5 g svakih 8 sati ili cefotaksim 1-2 g svakih 8 ili 6 sati plus metronidazol 500 mg svakih 8 sati,
- kod alergije na penicilin ili cefalosporine: klaritromicin 500 mg svakih 12 sati ili klindamicin 600 mg-1,2 g svakih 8 ili 6 sati plus gentamicin ,
- ukoliko je pacijentica razvila tešku sepsu ili septički šok : piperacilin-tazobaktam 4,5 g svakih 8 sati ili ciprofloksacin 600 mg svakih 12 sati plus gentamicin 3-5 mg/kg/dan

podijeljeno u doze svakih 8 sati; karbapenem (meropenem 500 mg-1 g svakih 8 sati) s ili bez gentamicina; dodajemo metronidazol 500 mg svakih 8 sati radi pokrivanja anaerobnih uzročnika,

- kod sumnje na sepsu uzrokovanu streptokokom grupe A: klindamicin 600 mg-1,2 g 3-4 puta na dan,
- kod rizika razvoja MRSA-septikemije: dodati teikoplanin 10 mg/kg/ 12 sati za 3 doze, a zatim 10 mg/kg/24 sati, ili linezolid 600 mg/12 sati (1).

9.2. Nadoknada tekućine i uspostava hemodinamske stabilnosti

Ukoliko imamo prisutnu hipotenziju ili povišenu razinu laktata u krvi, preporuča se intravenska nadoknada tekućine i to najmanje 30 ml/kg kristaloida u prva tri sata. Nakon toga, nastavlja se s nadoknadom volumena do uspostave normalnih hemodinamskih parametara. Rana učinkovita nadoknada tekućine kod sepse i septičkog šoka veoma je bitna za stabilizaciju hipoperfundiranih organa. Ta hipoperfuzija može se očitovati akutnim zatajenjem organa, smanjenim krvnim tlakom ili povišenom razinom laktata u krvi.

Ukoliko nadoknada tekućine nije dovoljna, preporuča se primjena vazopresora da bi se održao ciljani srednji arterijski tlak u jedinicama većim od 65 mmHg. Najčešće se koristi noradrenalin, iako je preporučljiva primjena dobutamina u slučaju miokardijalne disfunkcije. Ciljne vrijednosti središnjeg venskog tlaka su iznad 8 mmHg dok su ciljne vrijednosti saturacije središnje venske krvi kisikom iznad 70% (15).

Pacijenticu je u početku potrebno monitorirati svakih 15 minuta i to po ABCDE protokolu. Kasnije, pacijentica se nadgleda svakih sat vremena. Veoma je važno naglasiti da su žene u sepsi sklonije razvoju plućne tromboembolije te se preporuča tromboprofilaksa elastičnim čarapama ili primjenom niskomolekularnog heparina. Indikacije za transport u JIL jesu: hipotenzija unatoč nadomještanju tekućine, plućni edem, potreba za mehaničkom

ventilacijom, potreba za dijalizom, hipotermija, nekorrigirana acidoza, multiorgansko zatajenje i promijenjeno stanje svijesti (11).

Primjena intravenskih imunoglobulina, ukoliko nije došlo do poboljšanja na drugu terapiju, je indicirana kod sepse uzrokovane streptokokima i stafilokokima gdje imaju imunomodulacijski učinak i neutraliziraju egzotoksine te inhibiraju stvaranje faktora nekroze tumora i interleukina. Visoke doze imunoglobulina koriste se kod trudnih žena i žena u puerperiju te su dokazane učinkovitosti u egzotoksičnom šoku.

Nadalje, treba ukloniti mjesto infekcije, odnosno kada stabiliziramo stanje majke treba ukloniti moguće ostatke ploda ili, u slučaju velike količine gnoja u zdjelici, preporuča se laparotomija ili histerektomija.

Treba biti veoma oprezan jer se kod neadekvatno liječene sepse može brzo razviti akutno zatajenje bubrega, jetre, sindrom akutnog respiracijskoga distresa ili diseminirana intravaskularna koagulacija koji za posljedicu mogu imati smrt majke i djeteta (14).

9.3. Nadzor fetusa

Osim nadzora majke, bitan je i nadzor fetusa, uz primjenu kardiokografije ukoliko je moguće. Stanje fetusa zavisi direktno o stanju majke te je općenito sve što je od koristi za majku, od koristi i za dijete. Fetalne komplikacije koje se javljaju kod razvoja sepse u majke uključuju infekciju, acidozu i prijevremeni porod. Također, bitno je razmotriti porod, ukoliko ide u prilog i majke i djeteta. Nije preporučljiv porod za vrijeme trajanja same sepse jer je povećana smrtnost trudnice i djeteta. Kod majke se može razviti šok, hemoragija te kardiopulmonalni arest, dok se kod prijevremeno rođene novorođenčadi može javiti oštećenje mozga i pluća (16).

10. Prevencija

Iako je rano prepoznavanje i liječenje sepse veoma važno za poboljšanje ishoda liječenja, prevencija infekcija je još važnija u smanjenju incidencije sepse u porodništvu. Već je sredinom 19. stoljeća Ignazio Semmelweiss uočio povezanost bolesti roditelja s dolaskom studenata medicine na odjel ginekologije i porodništva. Pretpostavio je da se bolest prenosi kontaktom te je uveo obavezno pranje ruku u klornoj otopini prije vježbi studenata na odjelu. Ova mjera je uvelike smanjila je maternalni mortalitet. Sljedeće otkriće koje je smanjilo smrtnost je otkriće antibiotika 40-tih godina 20. stoljeća . Međutim krajem 20. stoljeća uočava se porast incidencije sepse u porodništvu.

Za prevenciju sepse bitna je edukacija, ne samo medicinskog osoblja, koje na vrijeme treba prepoznati simptome i znakove sepse, nego i trudnica koje bi trebale obavijestiti liječnika o prisutnosti zaraznih bolesti u njihovoj okolini kako bi se pomnije mogle pratiti i testirati na moguću infekciju Streptokokom grupe A koji je vodeći uzrok obstetričke sepse. Osim faringealnih uzoraka, bitno je redovito uzimanje brisa vagine kako bi se na vrijeme uočila prisutnost bakterija. Kod pacijentica kojima se preporuča carski rez , prijeoperacijske pripreme mogu značajno smanjiti rizik od razvoja infekcije. Mjere uključuju prestanak pušenja minimalno 30 dana prije operacije, kontrole razine šećera u krvi, tretiranje infekcije ukoliko je prisutna, uklanjanje dlačica i čišćenje antiseptikom prije operacije te adekvatna antimikrobna profilaksa (13).

Osim u kirurškim zahvatima, ona se preporučuje kod prijevremenog prsnuća plodovih ovoja.

Uz sve navedeno treba educirati pacijente o važnosti redovitog pranja ruku i higijene.

11. Rasprava

Iako sepsa u porodništvu nije čest uzrok smrti kao što su to krvarenja ili komplikacije preeklampsije, potrebno je razmotriti pitanja koja se odnose na njenu prevenciju, rano prepoznavanje i liječenje. Od velike je važnosti dobro poznavati fiziologiju trudnoće i prepoznati bilo kakva odstupanja od uobičajenih nalaza kako bi se pravodobno moglo intevenirati te spriječiti razvoj smrtnog ishoda.

Prepoznavanje rizičnih faktora i praćenje trudnica s predispozicijom za razvoj infekcije kao što su trudnice s dijabetesom može nam olakšati i omogućiti brzi pristup, čime možemo direktno utjecati na incidenciju sepse u porodništvu. Također, treba razmotriti pristup u samoj dijagnostici s obzirom da trudnice već imaju promijenjene neke vitalne parametre kao što je na primjer, ubrzani rad disanja koji se u takvim situacijama mora pratiti i kojega ne smijemo zamijeniti s jednim od tri parametra brze procjene u dijagnostici sepse izvan JIL. Nadalje, kod dijagnostičkih postupaka dovodi se u pitanje upotreba prokalcitonina kao specifičnog biomarkera kod bakterijske sepse i njegova uloga u prognozi ishoda sepse. Naime, nisu još provedena temeljita istraživanja na temelju kojih bi se moglo uzeti u obzir taj biomarker kao dobar pokazatelj ishoda bolesti u populaciji trudnica.

Kada je riječ o brzom primjeni antibiotske terapije, valja napomenuti da je ključno za kasnije ciljano liječenje uzeti uzorke hemokulture da bi se moglo adekvatno otkriti uzročnika te djelovati na njega. Ovdje bi se također moglo problematizirati štetno djelovanje antibiotika na dijete, međutim, kao što je gore već navedeno, u slučaju razvoja sepse, sve što može poboljšati stanje majke, dobro djeluje i na stanje djeteta.

12. **Zaključci**

Na temelju predstavljenih teza možemo istaknuti sljedeće:

- na trudnoću treba gledati kao fiziološki promijenjeno stanje što treba imati u vidu pri dijagnosticiranju sepse,
- sepsa se u porodništvu može javiti u bilo koje vrijeme: za vrijeme trudnoće, poroda ili u puerperiju,
- glavna mjesta infekcije u trudnoći su urinarni trakt, zdjelične strukture, kirurške rane i dojke,
- najčešći organizmi odgovorni za teške infekcije uključuju slijedeće bakterije: hemolitički streptokok grupe A, Escherichia coli, Streptococcus grupe B, Klebsiella i Staphylococcus,
- za dijagnozu potrebna je dobra anamneza i detaljna povijest bolesti,
- veoma je važno uzeti krv za hemokulturu i čim više uzoraka za mikrobiološke pretrage majke i djeteta i to prije uvođenja antibiotske terapije,
- empirijske primjena antibiotika trebala bi u prvom redu pokriti sve gram negativne bakterije i sve egzotoksine gram pozitivnih bakterija,
- osim primjene antibiotske terapije od iznimne je važnosti rana nadoknada tekućine, i to kristaloida prema smjernicama ,
- uz nadzor majke, ne smije se zaboraviti na nadzor fetusa i adekvatno zbrinjavanje ovisno o stanju,
- naglasak se stavlja na prevenciju sepse edukacijom medicinskog osoblja, trudnica i šire populacije o važnosti pravilne higijene i redovitih kontrola.

13. Sažetak

Definicija sepse stalno je podložna promjenama i zbog toga klinički kriteriji za dijagnostiku iste nisu dovoljno precizirani. Veoma ju je bitno prepoznati u ranom stadiju jer je to životno ugrožavajuće stanje koje dovodi do oštećenja organa i mogućeg razvoja septičkog šoka te smrti. Računajući na fiziološke promjene u trudnoći i puerperiju, kriteriji dijagnostike sepse u porodništvu su skloni promjenama i zato je važno da ih se pravovremeno prepozna kako bi se moglo odmah reagirati. Kod većine pacijentica nailazi se na sljedeće simptome: zimicu, tresavicu, znojenje, povraćanje, opću slabost, sinkopu, glavobolju i dispneju. Već kod pacijentica s takvom simptomatologijom treba posumnjati na sepsu te tražiti izvor infekcije. Uz to, treba pažljivo opservirati trudnice s faktorima rizika kao što su: pretilost, poremećaji imuniteta, diabetes mellitus tip 2, pojačani vaginalni iscjedak itd. Pacijentice sa predispozicijom za razvoj infekcije treba pratiti i objasniti im važnost redovitih kontrola i pravilne higijene. Na ishod sepse može se utjecati brzom primjenom terapijskih postupaka kao što su adekvatna hidracija, primjena antibiotske terapije i eliminacija mjesta infekcije. Smatra se da svaki sat odgađanja terapije smanjuje vjerojatnost preživljavanja. Uz vrijeme, jedan od bitnih faktora je i timski rad koji uključuje anesteziologe, obstetričare, specijaliste intenzivne medicine, a po potrebi i druge specijaliste kao što je na primjer kirurg. Objedinjeni pristup pacijenticama na taj će način bitno doprinijeti smanjenju incidencije sepse i u konačnici značajnom padu mortaliteta.

Ključne riječi: antibiotska terapija, faktori rizika, porodništvo, sepsa

14. Summary

The definition of sepsis is a subject of continuous change and for that reason the clinical criteria for diagnosis is not precise enough. It is very important to recognize it at an early stage because it is a life-threatening condition that leads to organ damage and possible expansion to septic shock and death. Reckoning on physiological changes in pregnancy and puerperia, the criteria for diagnosis of sepsis in obstetrics are prone to changes and as such they should be identified and reacted to, promptly. In the most patients, following symptoms can be found: shaking chills, sweating, vomiting, general weakness, syncope, headache, dyspnea. Already in patients with such symptomatology sepsis should be suspected and physician should seek for source of infection. Furthermore, it is necessary to carefully observe pregnant women with risk factors such as: obesity, immune disorders, type 2 diabetes mellitus, increased vaginal discharge, etc. Patients with a predisposition to develop infection should be monitored and the importance of regular controls and proper hygiene should be carefully explained to them. Outcome of the sepsis can be influenced with prompt application of therapeutic procedures such as adequate hydration, antibiotic therapy, elimination of site of infection. It is considered that every hour of delayed therapy reduces the likelihood of survival. Beside the time, one of the key factors is team work that involves anesthesiologists, obstetricians, intensive medicine care specialists and, if necessary, other specialists such as a surgeon. The holistic approach to patients will significantly contribute in reducing the incidence and mortality in sepsis.

Key words: antibiotic therapy, obstetrics, risk factors, sepsis

15. Literatura

1. Jokić A. Sepsa u obstetriciji. *Acta Med Croatica*. 2015; 69: 183-8.
2. Trends in maternal mortality:1990 to 2015. Estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division. Geneva: World Health Organization. 2015. Pristupljeno :15.05.2018. Dostupno na:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/194254/1/9789241565141_eng.pdf?ua=1 [internet]
3. World Health Organization. (2017). Statement on maternal sepsis. World Health Organization. Pristupljeno: 29.05.2018. Dostupno na :
<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254608/WHO-RHR-17.02-eng.pdf;jsessionid=DF8F04DC127A7B4325BAC620DA802085?sequence=1> [internet]
4. Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J. *Porodništvo*. Zagreb: Medicinska naklada. 2009; str. 11:13.
5. Health information gateway: health for all explorer. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. 2017. Pristupljeno:15.05.2018. Dostupno na:
[https:// gateway.euro.who.int/en/hfa-explorer/](https://gateway.euro.who.int/en/hfa-explorer/) [internet]
6. Maternal mortality. Fact sheet. Studeni 2016. Pristupljeno:15.05.2018. Dostupno na:
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs348/en/> [internet]
7. Đelmiš J, Orešković S. *Fetalna medicina i opstetricija*. Zagreb: Medicinska naklada. 2014; str. 120-24.
8. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW i sur. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 23, 315: 801-10.
9. Cavrić G, Nassabain Prkačin I, Bartolek D. Nešto o definiciji i epidemiologiji sepse. *Acta Med Croatica*. 2015; 69: 125-34.
10. Karelović D i sur. *Infekcije u ginekologiji i perinatologiji*. Zagreb: Medicinska naklada. 2012; str. 360-65.

11. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Bacterial sepsis in pregnancy – 64a .RCOG Green top Guidelines. 2012. Pristupljeno:19.03.2018. Dostupno na: <http://www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/sepsis-pregnancy-bacterial-green-top-64a> [internet]
12. Joseph J, Sinha A, Paech M, Walters B. Sepsis in pregnancy and early goal-directed therapy. *Obstetric Medicine*. 2009; 2: 93–9.
13. Elton RJ, Chaudhari S. Sepsis in obstetrics. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*. 2015; 15: 259–64.
14. Department for Health and Ageing, Government of South Australia. Clinical Guideline. Sepsis in Pregnancy. 2017. Pristupljeno: 19.03.2018. Dostupno na: http://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/31b0af004eedd9eb4c6b76a7ac0d6e4/Sepsis+in+Pregnancy_PPG_v3.0.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROOTWORKSPACE-31b0af004eedd9eb4c6b76a7ac0d6e4-INWCec6 [internet]
15. Rhodes A, Evans L, Alhazzani W i sur. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. *Intens Care Med*. 2017; 43: 304–7.
16. Brown K, Arafeh J. Obstetric Sepsis. Focus on the 3-Hour Bundle. *J Perinat Neonat Nurs*. 2015; 29: 213–21.

16. Životopis

Ana Valković rođena je 03. 11. 1993. godine u Rijeci. Osnovnu školu Fran Krsto Frankopan pohađala je u Vrbniku. Srednju školu Hrvatski kralj Zvonimir u Krku, smjer opća gimnazija, upisuje 2008. godine. Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine završava u akademskoj godini 2018./2019.

Aktivno se služi engleskim, talijanskim te španjolskim jezikom, pasivno njemačkim, a završila je početni tečaj kineskog jezika. Tijekom studija bila je član studentske udruge CROMSIC, posredstvom koje je bila uključena u studentskim razmjenama u Italiji, Grčkoj, Meksiku i Čileu. Sudjelovala je kao aktivni sudionik na Kongresu debljine u Opatiji te kao pasivni sudionik na studentskim kongresima Hitne medicine te Prehrane i kliničke dijetoterapije u Rijeci.

Osim aktivnosti na fakultetu, volontirala je i u udruzi Portić, tijekom dvije godine.