

Perinatális infekciók

Kovács Árpád Ferenc



-2013-

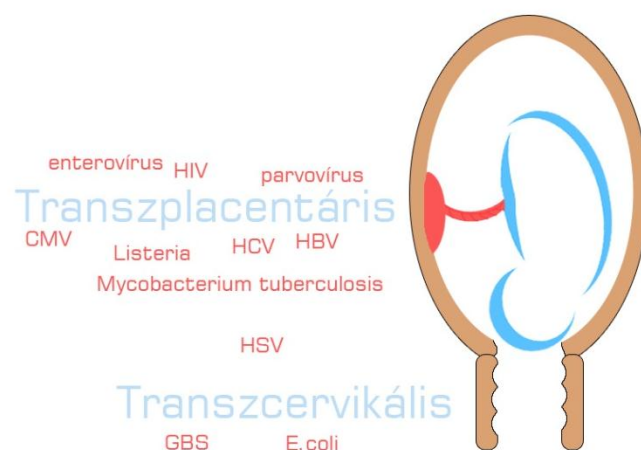
A perinatológia a születéskörüli eseményekkel foglalkozó klinikai tudomány, ugyanúgy magába foglalja a megszületés előtt álló, az éppen megszülető és a már világra jött magzatot, mint a köldökzsinór átvágását követően az újszülöttet^[1]. A perinatális infekciók a magzati életben és az élet első 28 napján kialakuló bakteriális, vírusos, illetve parazitás eredetű fertőzések. A perinatális infekciók világszerte szerepet játszanak a megbetegedési arányszám és elhalálozás növekedésében a magzat, illetve az újszülöttek sorában^[3]. A WHO adatai szerint (2006), az esetek 26%-ban az újszülöttkori elhalálozások hátterében a születés körül kialakult fertőzés áll. A HEIDI (Health in Europe: Information and Data Interface) 2011-es adatai az Európai Uniót tekintve, 25% körül áll ez az arány, megerősítve a WHO adatait. Romániában az újszülöttkori elhalálozás 8.5‰, következésképpen 2.1‰-ért a perinatális infekciók felelősek. A magzat védelme veleszületett betegségek szempontjából a várandósság ideje alatt kezdődik, amikor tisztázni kell, van-e olyan kórokozó az anya szervezetében, a szülőutakban, amelyek veszélyt jelenthetnek a születendő magzatra^[17]. A legtöbb fertőzésre hatékony megelőző stratégia áll rendelkezésre, de mégis egyrészt a terhes nők számottevő részének tudatlansága a fertőzés súlyosságát illetően vagy a prevenciók előírásainak be nem tartása, másrészt az útmutató irányelvek népszerűsítése és terjesztésének hiányossága áll a mai helyzet hátterében^[4]. A fertőzés kialakulásának időpontja szerint megkülönböztetünk:

1. Igen korai (24 órán belüli)
2. Korai (az első 4 napon belüli)
3. Késői (5.- 28. nap közötti) formákat.

A fertőzés forrása tehát vagy anyai eredetű vagy nosocomialis. Eredetüket tekintve lehetnek transzplacentárisak, keletkezhetnek a vajúdás és a szülés alatt kontamináció révén, illetve a fertőzés lehet posztnatális^[2].

A transzcervicalis fertőzések burokrepedés után vagy álló burok mellett a hüvelyen és a

A perinatális fertőzések és módjai



Minden jog fenntartva Kovács Árpád Ferenc 2013

Ábra 1 Fertőzés módja és gyakoribb kórokozók

nyakcsatornán át jöhetnek létre. A terhesség alatti tünetmentes bacteriuria, a B-csoportú Streptococcus kolonizáció és az idő előtti burokpedés a korai neonatalis fertőzésekkel, míg az újszülött kanulálása, katéterezése a késői típusú szepszissel áll szoros kapcsolatban^[14].

Az anyai eredetű fertőzés többnyire korai, a nosocomialis csaknem mindig késői. A terhesség során előforduló infekcióknak különleges jelentőségük van, ugyanis nemcsak az anya morbiditásával, hanem a magzat fejlődési rendellenességeivel, megbetegedéseivel is számolnunk kell^[2]. A magzatburkok vagy a magzatvíz fertőződése és a koraszülés közötti kapcsolat régen ismert. Az amnioninfekció és a kialakult chorioamnionitis az esetek mintegy 25%-ában koraszüléssel végződik. Chorioamnionitis esetén gyakran izolált kórokozók az ureaplasma, a mycoplasma, a gardnerella és a bacteroides törzsek.

A koraszülést okozó fertőzés lehet aszcendáló fertőzés a hüvely és cervix felől, transzplacentáris fertőzés, mely hematogén úton terjed a placentára és a magzatburkokra, vagy retrográd terjedésű a peritoneum felől a tubán keresztül, illetve iatrogen fertőzés alakulhat ki, pl. amniocentesis, chorionboholy mintavétel (CVS) során. Ezek közül a leggyakoribb az aszcendáló fertőzés. A transzplacentarisan kialakuló fertőzésekhez tartoznak az általános szervi fertőzésekkel együtt a szájüregi gyulladások is. A parodontosisok és a koraszülés kapcsolata is ismert. Infekció kialakulhat intakt burok mellett is, a baktériumok vaginalis és cervicalis elszaporodását követően. A magzat fertőzhető a magzatvíz aspirációja során vagy a fertőzött magzatvízzel való direkt kontaktus során (conjunctivitis, otitis, pneumonitis, omphalitis)^[14].

A klinikai mikrobiológiai téren elért fejlemények jelentősen megnövelték a prevencióra, korai diagnózisra, klinikai beavatkozásokra, és terápiás alternatívákra a lehetőségeket^[3]. A koraszülés megelőzése, a kongenitális fertőzések vertikális transzmissziójának prevenciója napjainkban egyre sürgetőbb kérdés. A kezeletlen terhesség alatti fertőzések következménye újszülöttkori szepszis kialakulása lehet^[14].

Terhesség előtt álló, jövődöbéli anyák, védőoltással való ellátása lehetséges a rubeola, B hepatitisz, illetve a varicella ellen. A veleszületett szifilisz megelőzhető antibiotikus kezeléssel a terhesség korai szakaszában, a HIV vírus fertőzés átadása pedig az anya és újszülött antivirális kezelésével előzhető meg. A B hepatitisz továbbadása pedig a magzat vakcinálásával és immunglobulinos kezelésével védhető ki^[3].

Kórokozók

Bakteriális

1. B csoportú Streptococcus (0.3-3.7/1000 újszülött)

A B csoportú streptococcus (GBS) fertőzés fontos közegészségügyi problémának számít és az egyike az életet-fenyegető újszülöttkori fertőzéseknek. Összefüggésben áll az újszülöttkori szepszis, meningitisz, pneumónia, újszülöttkori halál, chorioamnionitis és más perinatális fertőzéssel^[8,10].

2. Listeria (7-13/100,000 újszülött)

A *Listeria monocytogenes* fertőzés kialakulhat prenatálisan, perinatálisan és posztnatálisan közvetlen kontaktus útján, terhesség korai szakában vetélést, később magzati elhalást, koraszülést okozhat. A klinikai megjelenés korai forma esetén az újszülöttkori szepszis vagy pneumonia. Kezdeti tünet a táplálási nehezítettség, hányás, apnoe, cyanosis és a bőrön papula, petechia megjelenése. A diagnózis a hemokultúra, a balra tolt vércép, ritkábban a neutropenia, thrombocytopenia alapján állítható fel. A lumbalpunkció azért szükséges (24 és 36 órával a betegség kezdete után), hogy a meningitisz kizárható legyen. Ha nincs központi idegrendszeri fertőzés, a prognózis jó^[14].

3. Chlamydia Trachomatis

A *Chlamydia trachomatis* az Egyesült Államokban leggyakrabban előforduló újszülöttkori infekció, a szülőutakon keresztül fertőződik az újszülött. A terhes nők 3-4%-a kolonizált, ezen várandósok körében ez egy rizikótényező a koraszülésre. Gyakrabban fordul elő fiatal várandósok esetén. További jelentősége, hogy nem kizárólag conjunctivitist, hanem általános infekciót is okozhat (pl. az orr-garatban, középfülben, vaginában és a rectumban)^[14,20].

4. Treponema pallidum

A *Treponema pallidum* okozta fertőzés során az újszülöttek 2/3-a megszületéskor tünetmentes. A korai tünetek közé tartozhat a nonimmun hydrops, a növekedési retardáció, generalizált lymphadenopathia, csont tünetek (periostitis, osteochondritis), hepatosplenomegalia, pemphigus syphiliticus, rhinitis („lueses nátha”), pneumonitis, nephrosis syndroma, neurológiai tünetek (syphilises leptomeningitis), a hematológiai eltérések (leukocytosis, leukopenia, anaemia, thrombocytopenia), valamint a szemészeti elváltozások (chorioretinitis, uveitis). Elkülönítő diagnózisra van szükség minden tisztázatlan eredetű hydrops, koraszülés és megnagyobbodott placenta esetén.

5. Escherichia coli

A GBS mellett a korai újszülöttkori szepszis fő etiológiai tényezője. A várandós nők hüvelyi kolonizációja 7-13% között mozog. Előfordulási gyakorisága növekvőben van azon államokban, ahol hatékony GBS fertőzés megelőző stratégia folyik. Az újszülötti E.coli kolonizációs arányról az adatok hiányosak, egy litván felmérés szerint a kolonizációs ráta 14.4%. A mai napig nem dolgoztak ki megelőzési stratégiát az E.coli fertőzés ellen^[21].

6. Mycobacterium tuberculosis

A fertőzött anya transzplacentárisan fertőzheti magzatát, ha a terhesség alatt szerzett friss fertőzésről vagy tuberculosis okozta endometritisről van szó (placentán és a v. umbilicalison keresztül). Ilyenkor veleszületett fertőzés tüneteit észleljük, koraszülés és hepatosplenomegalia, láz, légzészavar, ritkán miliaris tuberculosis illetve meningitis formájában. Ritkán fordulnak elő, egy-egy esetről olvashatunk napjainkban^[14].

7. Candida

A Candida albicans okozta fertőzés az anyáról újszülöttre terjedő perinatális infekció típusos példája. A későbbi életkorban, katéter, kanül alkalmazással összefüggő szisztémás formák koraszülöttekre, különösen az igen kis súlyúakra (VLBW) veszélyesek, a bakteriális szepszishez hasonló kórképet okozhatnak. Széles spektrumú antibiotikumok alkalmazása, a bőr integritásának megszűnése koraszülöttséggel társulva kedvez a Candida szaporodásának. A diagnózist a hemokultúra, vizelet- vagy liquor tenyésztés igazolja^[14].

Kórokozó	Fertőzés ideje	Fertőzés módja	Újszülöttkori gyakoriság
B csop streptococcus	Szülés alatt	Transzcervikális ritkán Transzplacentaris	0.3-3.4/1,000
Candida albicans	Szülés alatt	Transzcervikális	-
Chlamydia Trachomatis	Szülés alatt	Transzcervikális	-
Neisseria gonorrhoeae	Szülés alatt	Transzcervikális	-
Escherichia coli	Szülés alatt	Transzcervikális	-
Listeria	Szülés alatt	ascendáló placentitis, vaginitis, endometritis	7-13/100,000
Herpes simplex	Szülés alatt	→fertőzött vérrrel való közvetlen kapcsolat vagy magzatvíz aspiráció	9.6-13.3/100,000
Cytomegalovírus	Szülés alatt		0.2-2.3/100
Treponema pallidum	3. trimeszter	Transzplacentáris	8.7/100,000
Toxoplasma gondii	3. trimeszter	Transzplacentáris	1-20/10,000
Hepatitis B	3. trimeszter	Transzplacentáris	-
HIV	3. trimeszter Szülés alatt	Transzplacentáris	-

Táblázat 1 Kórokozók perinatális terjedése és előfordulási gyakoriságuk^[14,16,18].

Vírális

1. Citomegalovírus (CMV)

A Humán Citomegalovírus az egyik leggyakoribb veleszületett vírusfertőzések képviselője. A cytomegalovírus-fertőzés kialakulhat transzplacentárisan, szülés közben, szülés után, fertőzött váladékkal és vérkészítménnyel. A koraszülöttekben a terhesség alatti friss fertőzéseknek is csak 30-40%-a okoz magzati infekciót, a recurrens fertőzés esetén ez az arány 1% körüli. A megbetegedés gyakrabban fordul elő a rossz szociális körülmények között élők körében. Mind a friss, mind a recurrens fertőzés esetén a várandós tünetmentes lehet. A kongenitális fertőzés következménye sensoneuralis sükettség, chorioretinitis, microcephalia, görcs, paresis lehet, a legsúlyosabb esetek exitussal végződhetnek^[14,15,16,19].

2. Enterovírus

Az esetek jelentős része enyhe lefolyású. A transzmisszió bekövetkezhet prae-, peri- és postpartum. Kezdetben az újszülöttek egészségesek. Láz, hasmenés, étvágytalanság, esetleg kiütés jelenik meg. Ezek a tünetek alkalmatlanok bakteriális vagy virális fertőzés elkülönítésére^[16].

3. Hepatitisz vírusok

A Hepatitis-B fertőzés vérrel, testváladékkal és placentán keresztüli átvitele ismert. A szűrés a HBsAg szérum vizsgálatával történik. Antigén-pozitív, vagy akut hepatitisben szenvedő anya újszülöttje 35% gyakorisággal lehet koraszülött, és mintegy 1-2%-ban fulminans neonatális hepatitisz jöhet a világra. Újszülöttekben a fertőzés ritkán okoz klinikai tüneteket, de 95%-ban krónikus folyamat alakul ki. A vertikális transzmisszió valószínűsége nagy, ezért a terhesség alatti szűrés kötelező.

4. Herpes simplex vírus

A várandós nők 25-65%-a hüvelybe fertőzött a herpesz vírusokkal (HSV-1 és HSV-2). Ezen vírus átjutása az anyáról újszülöttjére transzplacentáris, intrapartum (ennek aránya az összes fertőzés 80-90%-a) és posztnatális fertőzés útján lehetséges. Tehát a neonatális HSV fertőzések 85%-a perinatálisan alakul ki. Annak ellenére, hogy hüvelyi úton való szülések alkalmával a magzatnak nagy esélye van kapcsolatba kerülni a HSV-al a HSV fertőzött szülő nők újszülöttei kevesebb, mint 1%-ban alakul ki fertőzés. A következmény koraszülés (30-37.hét) és disszeminált fertőzés, encephalitis vagy bőr- és szemtünetek megjelenése. A diagnózist immunfluoreszcens antitestvizsgálat vagy a vírusizolálás biztosítja. A HSV DNS kimutatása PCR segítségével liquorból a leggyorsabb módszer. A kezelés és megelőzés egyik eszköze a császármetszés (idő előtti burokrepedés esetén 4-6 órán belül)^[14,16,26].

5. HIV

Az újszülöttek a fertőzést vertikális úton, édesanyjuktól kapják meg rendszerint más vírusfertőzéssel (HBV, HCV) együtt, de a transzmisszió lehet szülés közbeni és születés utáni is szoptatással. HIV fertőzött anya 15-50%-ban adja tovább a vírust, jóval nagyobb arányban, azokban az esetekben, amelyekben a terhesség alatt nem alkalmaztak antivirális kezelést. Az újszülöttek növekedési retardáció és koraszülöttség jegyeit viselik^[14,16].

7. Varicella-Zooster (VZV)

Az átlagpopuláció 60-80%-a védett, s napjainkra a védőoltás elterjedésével 85% körüli lehet a várandós nők védettsége. A vírus teratogén (különösen a 13-20. hét veszélyes), bőrelváltozást, szemészeti tüneteket (cataracta, microphthalmia, chorioretinitis) és mentális retardációt eredményez. A prenatális diagnózis chorionboholy-mintavétel (PCR) vagy cordocentesis útján lehetséges (szerológiai teszt a magzati VZV IgM kimutatására).^[14]

A vírusos és bakteriális fertőzések mellett, különféle étel és víz útján terjedő parazitás megbetegedés érintheti a terhes nőket^[4].

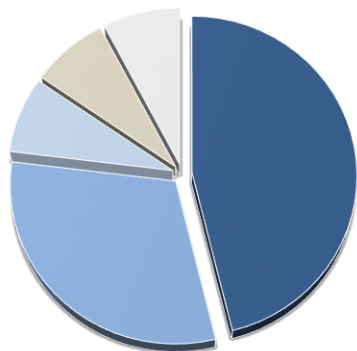
1. Toxoplasma

A Toxoplasma gondii, intracelluláris protozoon okozta fertőzés. A veleszületett fertőzés akkor alakul ki, ha az egyébként egészséges várandós nő toxoplasma gondii cystával fertőződik, majd a kórokozó a placentán keresztül a magzatba jut. Az újszülöttkori fertőzést hydrocephalus, chorioretinitis és intracranialis kalcifikáció jellemzi, azonban mintegy 75%-ban megszületés után nincsenek tünetek. A diagnózist az antitestek kimutatása biztosítja^[14,17].

Transzplacentárisan szerzett fertőzések	Vajúdás és szülés alatt szerzett fertőzések	Posztnatális korban szerzett
<ul style="list-style-type: none">•Rubeola•CMV•VZV•Parvovírus B19•Coxsackie vírus•Toxoplasma gondii•Listeria monocytogenes•Treponema pallidum•Mycobacterium tuberculosis•HSV•HIV	<ul style="list-style-type: none">•GBS•Klebsiella spp.•E.coli•Listeria monocytogenes•Haemophilus influenzae•Neisseria gonorrhoeae•Mycobacterium tuberculosis•Chlamydia trachomatis•HSV•Enterovírus•HIV•HBV, HCV	<ul style="list-style-type: none">•S. epidermidis•S. aureus•Klebsiella spp.•E. coli•Pseudomonas spp•Enterococcus spp.•Candida spp.•Serratia marcescens•CMV•HSV•RSV

Ábra 2 – A perinatális fertőzések és gyakoriságuk a fertőzéstípus szerint Magyarországon^[30].

A korai újszülöttkori szepszis kialakulása



- B csoportú Streptococcus (GBS)
- Escherichia coli
- Coaguláz-negatív Staphylococcus
- Haemophilus influenzae
- Listeria monocytogenes

Ábra 3 – Korai neonatális szepszis kialakulásában szereplő kórokozók

Az újszülöttkori szepszis kialakulhat anyai bacteriaemia következtében, a placenta infekciójának a köldökzsinóron keresztül a magzatra terjedése során. A szepszis egy kórokozó kiváltotta, citokin mediált állapot, melyben az immun, a gyulladásos és véralvadási homeosztázis megváltozik. A betegség alakulása és a klinikai szimptómák a gyulladást okozó és gyulladáscsökkentő (gátló) tényezők közti egyensúlytól függenek. A gyulladást okozó citokinek: TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-15, IL-18, MIF(makrofág migrációs gátló faktor); növekedési faktorok: IL-3, CSFs; és további másodlagos hírvivők: nitrogén-oxid, tromboxán, leukotriének, trombocita-aktiváló faktor, prosztaglandinok, komplement a koagulációs kaszkád, komplement kaszkád és további prosztaglandin, leukotrién, proteázok és oxidánsok termelését serkentik. A fennmaradt gyulladáscsökkentő citokinek:

TNFs γ , IL-1ra, IL-1rII, IL-10, TGF- β 2, nem képesek egyensúlyozni az előbbieket által mediált folyamatok meggátlását. [22]

Mind a koraszülés, mind a terminuson történő szülés során fontos szerepük van tehát a prosztaglandinoknak. Termelésüket az infekció és az idő előtti burokrepedés feltehetően a baktériumok endotoxinja útján fokozza. Az endotoxinok citokinek termelésén keresztül stimulálják a prosztaglandinok szintézisét (PGF₂ alfa, PGE₂). Az idő előtti burokrepedés időtartama, az anyai lázas állapot és pozitív anyai bakteriológiai teszt – 72 órával a szülés előtt –, valamint a magzat fertőződése között szoros összefüggés van. A rizikót fokozza az anyai B-csoportú Streptococcus (GBS) kolonizáció. Ezt a rizikót csökkentheti a szülés előtt legalább 4 órával kezdett antibiotikum terápia.

Újszülöttkori szepszis rizikófaktorai

Elsődleges

- Koraszülöttség
- Kis súllyal való születés
- Korai magzataburokrepedés
- Chorioamnionitis
- Anyai hipertermia
- Magzati hipoxia
- Traumás szülés

Másodlagos

- Férfi nem
- Alacsony gazdasági és szociális szint
- Afro-Amerikai rassz

Ábra 4 – Szepszis rizikótényezői

Nemcsak az idő előtti burokrepedés, hanem a tünetmentes bacteriuria is szoros kapcsolatban áll a koraszüléssel. Azok az anyai fertőzések, melyeket a terhesség alatt nem kezeltek, neonatális szepszishez vezethetnek. Ilyenek a húgyúti, cervicalis, hüvelyi fertőzések, de az ismeretlen eredetű anyai lázas állapotok is. Kisfiúknál gyakoribb a szepszis előfordulása. Az X-kromoszómához kötött immunreguláció lehet ennek a különbségnek az oka. Számos felmérés érdekkörébe került olyan genetikai polimorfizmusok kimutatása, amely még a terhesség alatt előrejelző-markerként használhatóvá válhatnak a szepszisre való hajlam igazolására, rizikó kiszámítására. Habár új genomikai technológiáknak köszönhetően a fogamzás előtt, terhesség alatt és újszülötteknél egyaránt nagy precizitással deríthetünk fényt a vizsgált DNS szekvencia változataira, a genotípus nemegyszer nem tükrözi azt, amit elvárnánk, hogy a fenotípusban is megjelenjen.^[14,22,25]

A 2012 augusztusában kiadott NICE irányelv szerint fontos lenne a korai újszülötti szepszis gyanú esetén a kezelés minél korábbi beállítása és elkezdése. A terápia elkezdése előtt CRP szint mérése szükségeltetik, illetve megfelelő körülmények közt a hemokultúra eredménye 36 óra alatt megérkezzen.^[23]

Újszülöttkori pneumonia

Az újszülöttkori pneumónia gyakran a fertőzött magzatvíz a magzati tüdőbe való kerülésének eredménye. Gyakrabban fordul elő légút és tüdő rendellenességgel rendelkező újszülöttekben. A tüdőgyulladás jelentősen befolyásolhatja a gázcserét az újszülött tüdejében negatív irányba, ezáltal potenciálisan oxigénhiányt okozhat és a szervezet összes sejttípusának anyagcseréjét károsíthatja. Az 1 és 5 perces APGAR jegy alacsonyabb az egészséges újszülöttekhez képest. Ugyanakkor fokozott a rizikó, a fertőzés tüdőből való más szervekbe jutásának. A hemokultúra, általános vérvizsgálatok és a kórokozó kimutatására vett minták mellett a mellkasröntgen esszenciális a diagnózis felállításában.^[28,29]

Újszülöttkori meningitisz

Az újszülöttkori meningitisz kórokozója az esetek több mint 90%-ban a GBS, a fennmaradt 10%-ban pedig a *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* és *Haemophilus influenzae*. A GBS okozta korai meningitisz előfordulási aránya 8.4-8.6/100,000.^[27]

Infekciók általános tünetei

Az ismert általános kórjelek (láz, letargia, hasi dystensio, sápadtság, táplálási nehezítettség, bőrvérzések) mellett a bakteriális fertőzések gyakran okoznak hemolízist és hyperbilirubinaemiát. A szepszis okozta hemolízishez és hyperbilirubinaemiához a bilirubin excretio zavara is társul. A bilirubin mint antioxidáns a szepszis kezdetén protektív hatású. A konjugált bilirubin vérszintjének emelkedése bakteriális, virális és gomba vagy protozoon fertőzések hepatitist okozó hatásának következménye.^[14]

B csoportú streptococcus (GBS)

1938-ban írták le először humán patogénként 3 halálos gyermekágyi szepszis kapcsán. Ezen elsőként megjelent tanulmány a perinatális B csoportú streptococcus fertőzés(BSF)-ről egyben aláhúzta és tisztázta a baktérium és az újszülötti kóros gyermekágy közti összefüggést^[8]. Az 1970-es években fogadták el, mint leggyakoribb kórokozó a neonatális szepszis, pneumónia és meningitisz kialakulásában^[10]. A korábban csak a neonatológiai infekciókban szerepet játszó B csoportú Streptococcusról kiderült, hogy terhességben is okozhat fertőzéseket. A fertőzött újszülöttek súlyos szepsztikus állapota igen nehezen kezelhető, főleg koraszülöttek körében jár magas halálozással^[2]. Annak ellenére, hogy jelentős előrelépést értek el a perinatális BSF megelőzésében 1990 óta, e kórokozó továbbá is a legfontosabb etiológiai tényezőként szerepel a korai neonatális szepszisben világszerte^[5,7]. A korai BSF gyakorisága 0.3-1.3 eset/1000 újszülött, illetve GBS kolonizált terhes nők esetén 2.3-3.4 eset/1000 újszülött. A rutinszerű szűrése a terhességi 35-37. hete között, az anyai kolonizáció kimutatására és az intrapartum antibiotikum profilaxis használat lényegesen csökkentette a streptococcusos fertőzések számát az újszülöttekben az AEÁ-, Kanada-, Spanyolország-, Franciaország, Olaszországban^[5,10,11,23]. Védőoltás hiányában a szűrés és az antibiotikus profilaxis marad az alapköve ez esetben a megelőzésnek. Az Egyesült Királyság 2012 júliusában kiadott irányelv szerint, még nincs elegendő bizonyíték arra, hogy a GBS rutinszerű szűrése indokolt lenne^[7].

Terhesség 35-37. hetében B csoportú streptococcus rutinszerű szűrése



Minden jog fenntartva Kovács Árpád Ferenc 2013

Ábra 2– Hol végeznek rutinszerű szűrést 2013 januári adatok szerint

A fertőzés forrása, és elsődleges rizikófaktora az anya húgyivarszervi (vagina), illetve gyomor-bél traktusi (rektum) B csoportú Streptococcus(GBS), más néven Streptococcus agalactiae, kolonizációja. A fertőzés incidenciája jelentős csökkenést mutatott az elmúlt 20 év alatt, mégis a GBS vezető fertőzőként szerepel az újszülöttek morbiditásában és mortalitásában az AEÁ-ban. Így az Egyesült Államokban évente 1200 megbetegedést okoz, s ezen újszülöttek 70% megfelelő időre születtek(≥37 hét). A fertőzött újszülöttre általában jellemző a respirációs distressz, apnoe, és más szepszisre utaló jelek jelenléte az élet első 24-48 órájában. A leggyakoribb fertőzés okozta klinikai szindrómák a szepszis és pneumónia, ritkábban meningitiszhez vezethet. A mortalitása az elmúlt fél évszázadban 50%-ról 4-6%-ra csökkent, ám a koraszülöttek közt ma is 20-30% közt mozog. A GBS-al való fertőződés vertikális úton történik, mely a kolonizált terhes nő hüvelyéből származik. Az újszülötti fertőzés elsődlegesen akkor következik be, amikor a GBS aszcendál a hüvelyből a magzatvízbe, a burokrepedés beállása után, habár a GBS képes átjutni ép membránon keresztül is. Ily módon a GBS aspirálódhat a magzati tüdőbe, amely viszont bakterémiához vezethet. Az újszülött megfertőződhet a szülőcsatornán keresztül való áthaladás során is. Ez utóbbi esetben a gyomor-bél és respiratorikus traktus nyálkahártya területei kolonizálódhatnak, de legtöbb esetben nem alakul ki betegség, csak hordozói állapot. Bármilyen orvosi intézkedés hiányában a kolonizált anyák újszülöttjeinek 1-2%-ban alakul ki fertőzés. A terhes nők 10-35%-a rendelkezik GBS kolonizációval a hüvely vagy rectum szintjén^[2,5,10]. A terhes nők 2-7%-ban kimutatható vizeletükben a GBS. A GBS bakteriuria terhes nők esetében markerként szolgál a súlyos nemi út kolonizációra. A felmérések szerint a terhesség alatti antibiotikus kezelés nem képes eltávolítani teljes mértékben a húgyivar, illetve gyomor-béltraktusól a GBS kolonizációt, és tipikus egy ilyen kezelés után a GBS újrakolonizáció is. 1996 óta ha a terhesség bármelyik pillanatában kimutatható volt a GBS bakteriuria, javallt a szülés alatti antibiotikus megelőzés. Ezért rutinszerű szűrés javallt a tünetmentes bakteriuria kimutatására a terhes nőknél. Ugyanakkor a GBS kolonizáció a terhesség alatt lehet tranziens, intermittens vagy perzisztens. A gyomor-bél traktus szolgál rezervoárként és elsődleges forrásként a hüvelyi kolonizációban. További rizikófaktorok a fertőzés kialakulására: gesztációs idő ≤37hét, elhúzódott burokrepedés, magzatvíz fertőzöttsége, fiatal anyai életkor, fekete rassz, alacsony anyai GBS-specifikus antikapszuláris antitest szint, előző szülés során az újszülött GBS fertőzése. Jó néhány megfigyelő típusú felmérés szerint bizonyos szülészeti eljárás, mint belső magzati ellenőrző készülék használata, burokrepedés utáni 5-6 alkalommal végzett digitális

hüvelyi vizsgálat is rizikófaktorként szerepel a fertőzés kialakulásában. A felmérések korlátozottságai miatt, nagyobb rizikó esetén elvégzett bizonyos eljárások és mai napig rendelkezésre álló adatmennyisége ismeretében nem lehet eldönteni, ha ezen szülészeti eljárások valóban rizikófaktorok-e^[5]. Azoknál a terheseknél, akik a Streptococcus baktériumokat hordozzák, gyakrabban fordul elő koraszülés, idő előtti fájástevékenység és burokrepedés, valamint a szülés utáni szakban fertőzés^[2].

Megelőzés

Szülés alatti intravénás antibiotikus megelőzés használatának hatékonysága 86-89% között mozog. Úgy a penicillin, mint az ampicillin hatékonyságát számos felmérés támasztja alá. A fertőzés megelőzésének elérésére irányuló megfelelő antibiotikum szint a magzati keringésbe és a magzatvízbe minél gyorsabban, miközben elkerülendő a potenciálisan neurotoxikus szérumszint úgy az anyába, mint a magzatba. A vajúdas beálltával, vagy burokrepedés után (ha ez megelőzi a vajúdas beálltát) elkezdett 4 órán keresztül 5 millió egység penicillin G intravénásan, majd 2.5-3 millió egység minden 4 órában a megfelelő gyógyszer szint eléréséhez, alkalmazva hatékony prevenció érhető el. A fetális penicillin G szintjének csúcsa már az IV adagolás első órájában bekövetkezik^[9]. Ennél kevesebb időtartam nem elegendő a kívánt hatás eléréséhez, a 2 órán keresztül adagolt antibiotikum mégis valamilyen szintű védettséget nyújthat. Az irányelvek ugyanakkor nem mondják ki, hogy a 4 órás IV megelőzés eléréséhez bármilyen módon is beavatkozni kellene, ennek egyik hátránya a születendő magzat hosszabb ideig való tartózkodása a szülőcsatornában, ami hosszabb kontaktust jelent a hüvelyben lévő GBS-el^[9]. A penicillin-allergiás terhes nők esetén alkalmazandó más antibiotikumokat tekintve nem állnak rendelkezésre klinikai vizsgálatok. Lehetséges mellékhatások elsősorban az anyában kialakuló penicillin-allergia, amely 0,7-4 %-os gyakorisággal fordul elő, de kórházi körülmények között könnyen kezelhető. Ezen allergia nem alakulhat ki a magzat vagy újszülöttben, mivel nem voltak még penicillinnel kezelve illetve az anyából a specifikus IgE antitestek nem jutnak át a placentán. Ismert penicillin allergiás terhes nők esetén, akiknek nem szerepel kórtörténetükbe súlyos allergiás reakció, az első választandó szer a cefazolin, előtte indokolt az antibiogramm elvégzése a tenyészetből. Ha a kórtörténetbe anafilaxiás shock, angioödéma, respirációs dissztresz szindróma, urtikária szerepel penicillinbevitel után akkor ezen esetben clyndamycin alkalmazható. Ha az antibiogramm alapján clyndamycin rezisztencia mutatható ki, akkor vancomycin ajánlott. További antibiotikumok használata ezen célra nem megfelelő^[13]. A GBS szenzitív a penicillin, ampicillin és első generációs kefalosporinokra, az antibiotikumrezisztenciáról még nem beszélhetünk, de

1995-2005 között Japánba 14, valamint AEÁ-ban 11 esetben leírták a minimális gátló koncentráció növekedését. Az intramuszkuláris szülés alatti antibiotikus profilaxis, szülés előtti szájon keresztüli vagy intramuszkulárisan alkalmazott antibiotikum, és a klorhexidines hüvelyi törlés, illetve mosás sem bizonyult hatékonyan megelőzni a korai újszülötti BSF-t^[5].

Az antibiotikus megelőzés akkor indokolt, ha:

1. GBS izolálható vizeletből a terhesség bármelyik időpontjában
2. Előző gyermekének újszülöttkori BSF diagnosztizált, ezen 2 esetben nem szükséges a harmadik trimeszteri GBS kolonizációra való szűrés elvégzése (BSF fertőzés gyakorisága ez esetben 0.9 eset/1000 újszülött^[7])
3. Terhesség alatti GBS vizeletfertőzés esetén megfelelő antibiotikus kezelés és szülés alatti antibiotikus megelőzés
4. Terhesség harmadik trimeszterében a tenyészetben kimutatható a GBS kolonizáció esetén, kivéve, ha császármetszést a szülés végünk a vajúdas beállta előtt ép magzatvízburok mellett.

A CDC (Center for Disease Control) minden terhes anya esetén javallja a tenyészetben alapuló szűrést a szülés előtt, illetve ennek hiányában az antibiotikus profilaxis elvégzése a terhes rizikófaktorai szerint kerüljön elbírálásra: gesztációs idő ≤ 37 hét, szülés alatti hőmérséklet $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ (a BSF gyakorisága 5.3 eset/1000 újszülött^[7]), burokrepedés ≥ 18 óra. Az ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) szerint csak a 18 órát meghaladó burokrepedés önállóan nem elegendő érv a szülés alatti antibiotikum profilaxis elvégzéséhez.^[24]

A császármetszés nem előzi meg a GBS átkerülését anyáról-újszülöttre, mivel a GBS képes áthaladni az ép magzatvíz membránokon. A CDC felmérése és egy Svéd nemzeti méretű felmérés szerint időre császármetszéssel született újszülöttek sorában ritka a BSF.^[5,6]

Szűrés ideje

Mivel a GBS kolonizációs-státusz változó lehet a terhesség során, fontos a szűrés idejének a megállapítása. Ajánlott a terhesség utolsó harmadában elvégezni a szűrést. A terhesség előtt 5 hét vagy ennél később elvégzett szűrés negatív eredménye 95-98%-os pontosságú a szülés pillanatára is vonatkozó jövődőlésre. Számos felmérés támasztja alá a módszer magas specificitását és negatív előrejelző értékét^[5,12].

Ajánlott a tenyészet levételre hüvelyi és rectális mintavétel, melyet 4°C -on szállítani és az első 24 órában feldolgozni. Ezen körülmények között érhetjük el a szűrés legnagyobb szenzitivitását. Ma már rendelkezésre állnak újabb és gyorsabb módszerek is a GBS kimutatására a levett próbából: DNS próbák, nukleinsav amplifikációs tesztek (NAAT)- mint például a polimeráz láncreakció

(PCR). A NAAT tesztek szenzitivitása számos felmérés szerint nagyobb a klasszikus tenyészetekhez képest (92,5-100%). A gyors tesztek sorában a NAAT mellett optikai és enzim immunvizsgálatokat is kidolgoztak, de ezek szenzitivitása jóval kisebb^[5].

A korai BSF kialakulása az újszülöttek nagy többségében (89-94%) a szülés utáni első 24 órában tünetekkel rendelkeznek, és 65-67%-uk legalább egy szülés előtti vagy alatti rizikótényező mutatható ki. Egy számottevő arányban, ezen újszülöttekben fetális distressz szindróma tünetei is kialakulhatnak, illetve sürgősségi szülés, alacsony APGAR pontszámot írtak le.^[7]

Minden újszülött esetében, ha szepszisre utaló tünet jelentkezik teljes diagnosztikus felmérés (lumbálpunkciót beleértve) szükséges és az empirikus antibiotherápia elkezdése. A paraklinikai vizsgálatok ismeretében a specifikus antibiotherápia és további intézkedések szükségesek.^[13]

Összefoglalás és következtetések

A perinatális GBS fertőzés megelőzési stratégiáját tekintve mai nap is heves vita folyik a CDC által 2010-ben kiadott irányelvek megvalósíthatóságát és hatását illetően. Az Egyesült Királyság által 2012-ben kiadott irányelvek költséghatékonyabbnak tűnnek, ám hatásosságukat az idő dönti majd el^[5,7,8].

A kutatások célja a perinatális infekciók és velük együtt a koraszülések valamint a neonatalis mortalitás és morbiditás csökkentése.

A perinatális infekció és a koraszülés közötti kapcsolat az antibiotikum profilaxis indikációs területének bővítését teszi szükségessé.

A perinatális vírusfertőzésekkel kapcsolatos kutatások napjainkban arra irányulnak, hogy a vírus perinatális transzmisszióját meggátolják.

A perinatális infekciókkal kapcsolatos ismeretek bővítése napjainkban is aktuális.^[14] A betegközpontú gondozás, a megfelelő kommunikáció az orvos-szülők között elengedhetetlen az ápolás minőségének a javításában.

A perinatális fertőzések nagy része megelőzhető a közös átviteli utak elkerülésével, védőoltások alkalmazásával és nem utolsósorban kézmosással. A várandós nőnek fontos odafigyelni a kézmosásra, a kézmosás legalább 15-20 másodpercen át meleg szappanos vízzel történjen!

Az újszülött gondos neonatológiai kivizsgálást igényel az esetleges infekció diagnosztikája és kezelése céljából^[2]. Fontos feladat az infekciók felismerése, és a kezelhető kórképek esetén a megfelelő terápia időben történő megkezdése.

A szülész-nőgyógyászokra hárul a várandós nők illetve anyák tájékoztatása, ezen kórokozók terjedési módjairól, fertőzés lehetséges következményeiről és a helyes megelőző intézkedésekről^[4].

Bibliográfia

- [1]. Papp Zoltán. (2001) –Perinatológus Párbeszéd, Semmelweis Kiadó
- [2]. Pál Attila. (2012) –A szülészet-nőgyógyászat egyetemi tankönyve, Medicina Kiadó 140-141, 227-232 oldal
- [3]. M Forsgren. (2009) –Prevention of congenital and perinatal infections, EUROSURVEILLANCE Vol.14 · Issue 9, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden
- [4]. Meaghan A. Leddy et al. (2010) –Obstetrician-Gynecologists and Perinatal Infections: A Review of Studies of the Collaborative Ambulatory Research Network
- [5]. Jennifer R. Verani et al. (2010) –Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease, Revised Guidelines from CDC, MMWR 2010; 59(RR-10):1-27.
- [6]. Hakansson S et al. (2008) –Group B streptococcal carriage in Sweden: a national study on risk factors for mother and infant colonisation. Acta Obstet Gynecol Scand, 2008;87:50–8.
- [7]. Dr RG Hughes et al. (2012) –The Prevention of Early-onset Neonatal Group B Streptococcal Disease, Green-top Guideline No. 36, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London
- [8]. Mônica Taminato et al. (2011) –Screening for group B Streptococcus in pregnant women: a systematic review and meta-analysis, Rev. Latino-Am. Enfermagem 2011 Nov.-Dec.;19(6):1470-8.
- [9]. Emma L. Barber et al. (2011) –Interpretation of 2002 Centers for Disease Control Guidelines for Group B Streptococcus and Evolving Provider Practice Patterns, Am J Perinatol. 2011 February ; 28(2): 97–102
- [10]. Sebastian Faro et al. (2010) –Screening for Group B Streptococcus: A Private Hospital's Experience
- [11]. Feng-Ying C. Lin et al. (2011) – Assessment of Intrapartum Antibiotic Prophylaxis for the Prevention of Early-onset Group B Streptococcal Disease, Pediatr Infect Dis J. 2011 September ; 30(9): 759–763

- ^[12]. Towers, Craig V et al. (2010) –The Accuracy of Late Third-Trimester Antenatal Screening for Group B Streptococcus in Predicting Colonization at Delivery, *American Journal of Perinatology*, Volume 27, issue 10 (2010), p. 785-790.
- ^[13]. Carol J. Baker et al (2011) –Recommendations for the Prevention of Perinatal Group B Streptococcal (GBS) Disease, *Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn Pediatrics* 2011;128;611
- ^[14]. Görbe Éva (2011) –A perinatális infekciók neonatológiai vonatkozásai, *Focus Medicinae* 2011-4.p9-15
- ^[15]. Shahnaz AlKhawaja et al. (2012) –The prevalence of congenital and perinatal cytomegalovirus infections among newborns of seropositive mothers *J Infect Dev Ctries* 2012; 5(6):410-415
- ^[16]. Szőnyi László (2011) –Perinatális infekciók hepatológiai vonatkozásai, diagnosztika és terápia, *Focus Medicinae* 2011-4.p18-22
- ^[17]. Salacz György (2011) –Perinatális infekciók szemészeti vonatkozásai, diagnosztika és terápia, *Focus Medicinae* 2011-4.p24-28
- ^[18]. Susan Wang et al.(2008) –Perinatal infections transmitted by the mother to her infant, *Scientific Publication CLAP/SMR 1567.02* December 2008
- ^[19]. László Dániel et al. (2011) –Cytomegalovírus okozta perinatális infekciók, diagnosztika és terápia, *Focus Medicinae* 2011-4.p35-39
- ^[20]. G. Ingrid et al. (2011) –Chlamydia trachomatis infection during pregnancy associated with preterm delivery: a population-based prospective cohort study, *Eur J Epidemiol* (2011) 26:493–502
- ^[21]. Rasa Tamelienė et al. (2012) –Escherichia coli Colonization in Neonates: Prevalence, Perinatal Transmission, Antimicrobial Susceptibility, and Risk Factors, *Medicina (Kaunas)* 2012;48(2):71-6
- ^[22]. Gaetano Chirico et al. (2011) –Laboratory aid to the diagnosis and therapy of infection in the neonate, *Italy Pediatric Reports* 2011; 3:e1
- ^[23]. Mark Turner et al. (2012) –Antibiotics for early-onset neonatal infection, *NICE clinical guideline 149*, August 2012

- [24]. ACOG Comitee opinion (2011) –Prevention of Early-Onset Group B Streptococcal Disease in Newborns, Number 485, April 2011
- [25]. Joann Bodurtha et al. (2012) –Genomics and Perinatal Care, N Engl J Med 2012;366:64-73
- [26]. Lawrence Corey et al. (2009) –Maternal and Neonatal Herpes Simplex Virus Infections, N Engl J Med 2009;361:1376-85
- [27]. Michael C. Thigpen et al. (2011) –Bacterial Meningitis in the United States, N Engl J Med 2011;364:2016-25
- [28]. Ali Nawaz Khan et al. (2011) –Neonatal Pneumonia Imaging, <http://emedicine.medscape.com/article/412059>
- [29]. Costa S et al. (2012) –Transient tachypnea of the newborn and congenital pneumonia: a comparative study, J Matern Fetal Neonatal Med. 2012 Jul;25(7):992-4
- [30]. Irányelv -Perinatalis Fertőzések, Csecsemő és Gyermekegyógyászati Szakmai Kollégium, 2002 különszám, 33-34 oldal

World Health Organization: Neonatal and Perinatal Mortality: country, regional and global estimates 2006

https://webgate.ec.europa.eu/sanco/heidi/index.php/Heidi/Population_group-specific_health/Newborns_and_perinatal_health/Infant_and_neonatal_mortality