

## Превенција постпарталног ендометритиса: антибиотик избора

Небојша Јовановић, Милан Терзић, Јелена Дотлић, Светлана Алексић

Институт за гинекологију и акушерство, Клинички центар Србије, Београд, Србија

### КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** Упркос достигнућима савремене медицине, пуерперална инфекција је и даље један од водећих узрока морбидитета и mortalитета жена у постпарталном периоду.

**Циљ рада** Циљ истраживања је била анализа заступљености микроорганизама у цервикавагиналном региону жена на порођају и учесталости постпарталног ендометритиса ради утврђивања оптималног лечења и превенције настанка овог обољења.

**Методе рада** Студија је обухватила 6.391 жену која је родила здраво дете вагиналним путем у току две последње календарске године у Институту за гинекологију и акушерство Клиничког центра Србије у Београду. Свим породиљама је непосредно пре порођаја, при пријему у установу, узет брис цервикавагиналног региона за микробиолошку анализу. Примењене су стандардне методе култивисања микроорганизама. За статистичку обраду добијених података коришћен је програмски пакет *SPSS 15*.

**Резултати** По један микроорганизам изолован је у брису цервикавагиналног региона 612 жена, док су се код 52 породиље истовремено налазиле две врсте микроба. Укупно је изоловано 10 врста микроорганизама, од којих су најчешће биле *Escherichia coli* (43,8%) и *Enterococcus spp.* (27,9%). Услед адекватног приступа, није забележен ниједан случај пуерпералног ендометритиса у раном пуерперијуму. Према резултатима тестова осетљивости показало се да је *Escherichia coli* била осетљива на триметоприм-сулфометоксазол, *Enterococcus spp.* на макролиде и цефалоспорине, док су обе врсте микроорганизама биле осетљиве на синтетске пеницилине и флуорохинолоне.

**Закључак** Резултати студије показују да 10,9% трудница има позитивни цервикавагинални брис, а да би превенција инфекције требало да буде усмерена на *Escherichia coli* и *Enterococcus spp.* преписивањем одговарајућих антибиотика.

**Кључне речи:** цервикавагинална флора; пуерперијум; ендометритис; антибиотици

### УВОД

Пуерперијум (бабиње) је период од шест до осам недеља после порођаја [1]. Игњац Семелвајс је у периоду 1841-1846. године утврдио порекло и начин преношења инфекција на одељењима у којима бораве породиље у Бечкој болници. Он је од 1847. године применио мере које су потпуно промениле ток и исход бабиња у овој болници. Од Пастера, који је 1879. године изоловао хемолитички стрептокок као узрок сепсе, до данашњих дана пуерперална инфекција остаје један од водећих узрока морбидитета и mortalитета жена у постпарталном периоду [2].

У физиолошким условима матерична шупљина је стерилна између шест часова и 24 часа после порођаја [3]. До колонизације долази асцендентним путем микроорганизама који иначе чине нормалну флору, а клинички знаци инфекције зависе од масовности колонизације микроорганизама, њихове вируленције и патогености, као и од одбрамбених снага породиље [1]. Како је инфекција у пуерперијуму најчешће асцендентна [3], анализа бриса цервикавагиналног региона омогућава прецизно препознавање микроорганизама и њихове осетљивости на антибиотике [4]. Уколико се микроорганизми не изолују и изостане примена адекватне терапије, могу настати веома тешке, па и по живот опасне компликације, попут ендометритиса и септикемије [5, 6].

Клинички ток пуерпералног ендометритиса обично почиње да се испољава другог или трећег

дана након порођаја локалним и општим симптомима, као што су обилне лохије непријатног мириса, бол у доњем делу трбуха и повишена телесна температура. Уколико инфекција услед правилно и благовремено примењене терапије остане локализована унутар материчне шупљине, симптоми се стабилизују после четири-пет дана, микроорганизми се елиминишу, опште стање се стабилизује, а инволуција материце постаје адекватна [6, 7, 8].

### ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања је био да се код жена на порођају утврде учесталост и врста микробиолошког супстрата цервикавагиналног региона, као и учесталост ендометритиса у раном пуерперијуму, како би се указало на спектар антимикуробних лекова који би се могли применити за оптималну превенцију пуерпералне инфекције.

### МЕТОДЕ РАДА

Истраживање је обухватило 6.391 жену која је у термину вагиналним путем родила здраво дете (Апгар скор 9 и 10). Испитивање је обухватило период од две узастопне календарске године, а обављено је у Институту за гинекологију и акушерство Клиничког центра Србије у Београду. Свим породиљама је у оквиру рутинског клиничког прегледа при пријему пре порођаја узет брис

цервиковагиналног региона и послат на анализу. У лабораторији Института примењене су стандардне методе култивисања и бојења Грам-позитивних и Грам-негативних аеробних бактерија и одређивања осетљивости изолованих микроорганизама на 18 антибиотика. Све породице су биле клинички надгледане по принципима савремене медицинске доктрине, а ултразвучним прегледом пре отпуста се више није сумњало на постојање резидуе.

За статистичку обраду добијених података коришћени су проценти, пропорције и  $\chi^2$ -тест, а од програмских пакета SPSS 15.

## РЕЗУЛТАТИ

Позитиван бактериолошки налаз у брису цервиковагиналног региона утврђен је код 664 испитанице (10,9%). По један микроорганизам изолован је код 612 жена (92%), док су се код 52 породице (8%) истовремено налазиле две врсте микроорганизама. Анализама је укупно изоловано 10 различитих врста микроорганизама: *Escherichia coli*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella-Enterobacter*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, *Acinetobacter*, *Morganella morganii*, *Citrobacter* и *Serratia spp.* (Табела 1). Статистичком обрадом анализирано је шест сојева микроорганизама који су били чешћи у испитиваној популацији.

Најчешће изоловане врсте микроорганизама биле су *Escherichia coli* и *Enterococcus spp.*, и то много чешће ( $p < 0,01$ ) од свих осталих врста ( $\chi^2 = 510,636$ ;  $df = 5$ ;  $p = 0,000$ ). *Escherichia coli* је такође била знатно учесталија од сојева *Enterococcus* у испитиваној популацији ( $\chi^2 = 23,605$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,000$ ). Осетљивост изолованих микроорганизама на представнике најзначајнијих група антимикробних лекова према категоријама „сензитиван” (С) и „резистентан” (Р) анализирана је у лабораторији Института. Резултати су приказани у табели 2.

Према добијеним подацима, *Streptococcus spp.* је показао значајну сензитивност на цефалексин, пипемидинску киселину, норфлоксацин, ванкомицин и нитрофурантоин. *Escherichia coli* је испољила чак 100%

сензитивност на ампицилин ( $\chi^2 = 17,052$ ), амоксицилин ( $p = 0,0005$ ), амоксицилин с инхибитором бета-лактамазе ( $p = 0,007$ ), нитрофурантоин, ванкомицин ( $p = 0,0002$ ), норфлоксацин, офлоксацин и триметоприм-сулфаметоксазол. Она је такође показала значајну осетљивост на ципрофлоксацин ( $p = 0,116$ ). *Klebsiella-Enterobacter* је у свим анализираним узорцима била осетљива на комбинацију амоксицилина с инхибитором бета-лактамазе, све цефалоспоринске препарате, гентамицин, офлоксацин, ципрофлоксацин ( $p = 0,091$ ), хлорамфеникол и триметоприм-сулфаметоксазол, док је била потпуно резистентна на ампицилин. *Proteus mirabilis* је испољила сензитивност на цефтриаксон, цефалор, цефуроксим, цефотаксим, гентамицин, офлоксацин и ципрофлоксацин ( $p = 0,214$ ). *Staphylococcus aureus* се показао у свим налазима осетљив на цефуроксим, цефотаксим, гентамицин, ципрофлоксацин, хлорамфеникол и триметоприм-сулфаметоксазол. За *Enterococcus spp.* потпуно је одговарајућа терапија ампицилином ( $p = 0,214$ ), амоксицилином, цефалексином, цефалором, цефтриаксоном, еритромицином ( $p = 0,091$ ), ципрофлоксацином и ванкомицином.

Ни код једне породице се током боравка у болници није развила клиничка слика раног пуерпералног ендометритиса.

## ДИСКУСИЈА

Најчешће компликације у постпарталном периоду су повишена телесна температура, инфекција, крварење и последице преогзистирајућих стања и ентитета насталих током трудноће [5, 7]. Од укупног броја пуерпералних инфекција, најучесталија је инфекција унутрашњих гениталних органа, која је по правилу асцендентна, односно изазвана микроорганизмима из цервиковагиналног региона [8, 9]. Студије су показале да је учесталост ендометритиса после вагиналног порођаја у раном пуерперијуму 1-3%, а да се профилактичком применом антибиотика ризик од његовог настанка значајно смањује [1, 10]. У нашем истраживању, и поред позитивних налаза брисева цервиковагиналног региона код 10,9% испитаница, није било ниједне породице код које су се испољили клинички знаци инфекције. Релативно мала учесталост позитивног налаза бриса може се објаснити чињеницом да највећи број жена одлази на редовне контролне прегледе код гинеколога, где се током трудноће, као и пре упућивања у породилиште, поред осталих анализа узимају и брисеви цервиковагиналног региона, на основу којих се преписује одговарајућа антибиотска терапија [11].

У нашој студији најчешће изоловане бактерије биле су *Escherichia coli* и *Enterococcus spp.* Међутим, неки аутори наводе доминацију стрептокока и стафилокока [12]. Посебно се група Б стрептокока истиче као водећи узрок сепсе код новорођенчади у европским земљама, где је учесталост овога микроба између 6,5% и 36% [13]. У нашој популацији није изолован *Staphylococcus aureus* резистентан на метицилин, који је данас све већи проблем који заокупља интересовање аку-

**Табела 1.** Учесталост микроорганизама изолованих из цервиковагиналног региона породиља

**Table 1.** The frequency of microorganisms isolated from cervicovaginal region of the puerperas

| Врста бактерије<br>Bacterial sort | Број породиља<br>Number of puerperas |
|-----------------------------------|--------------------------------------|
| <i>Echerichia coli</i>            | 291 (43.8%)                          |
| <i>Enterococcus spp.</i>          | 185 (27.9%)                          |
| <i>Klebsiella-Enterobacter</i>    | 68 (10.2%)                           |
| <i>Proteus mirabilis</i>          | 60 (9.0%)                            |
| <i>Staphylococcus aureus</i>      | 34 (5.1%)                            |
| <i>Streptococcus spp.</i>         | 22 (3.3%)                            |
| <i>Acinetobacter</i>              | 1 (0.2%)                             |
| <i>Morganella morganii</i>        | 1 (0.2%)                             |
| <i>Citrobacter</i>                | 1 (0.2%)                             |
| <i>Serratia spp.</i>              | 1 (0.2%)                             |
| Укупно<br>Total                   | 664 (100.0%)                         |

**Табела 2.** Осетљивости изолованих микроорганизама на разне врсте антибиотика  
**Table 2.** Sensitivity test of identified microorganisms to antibiotics

| Антибиотик<br>Antibiotic   | R/S | <i>Streptococcus</i> spp. | <i>Escherichia coli</i> | <i>Klebsiella – Enterobacter</i> | <i>Proteus mirabilis</i> | <i>Staphylococcus aureus</i> | <i>Enterococcus</i> spp. |
|--|-----|---------------------------|-------------------------|----------------------------------|--------------------------|------------------------------|--------------------------|
| Ампицилин<br>Ampicillin  | R   | 8 (33%)                   | 0                       | 5 (100%)                         | 3 (50%)                  | 1 (100%)                     | 0                        |
|  | S   | 16 (67%)                  | 19 (100%)               | 0                                | 3 (50%)                  | 0                            | 4 (100%)                 |
| Пеницилини<br>Penicillins  | R   | 1 (10%)                   | 0                       | -                                | 1 (50%)                  | 1 (50%)                      | 0                        |
|  | S   | 9 (90%)                   | 18 (100%)               | -                                | 1 (50%)                  | 1 (50%)                      | 1 (100%)                 |
|  | R   | 2 (15.3%)                 | 0                       | 0                                | 1 (25%)                  | -                            | -                        |
|  | S   | 11 (84.6%)                | 12 (100%)               | 5 (100%)                         | 3 (75%)                  | -                            | -                        |
| Цефалоспорини<br>Cephalosporines   | R   | 0                         | -                       | 0                                | 1 (25%)                  | 1 (100%)                     | 0                        |
|  | S   | 5 (100%)                  | -                       | 2 (100%)                         | 3 (75%)                  | 0                            | 1 (100%)                 |
|  | R   | 1 (4.7%)                  | -                       | 0                                | 0                        | 1 (50%)                      | 0                        |
|  | S   | 20 (95.2%)                | -                       | 5 (100%)                         | 3 (100%)                 | 1 (50%)                      | 3 (100%)                 |
|  | R   | 1 (3.8%)                  | -                       | 0                                | 0                        | 0                            | -                        |
|  | S   | 25 (96.1%)                | -                       | 6 (100%)                         | 6 (100%)                 | 1 (100%)                     | -                        |
|  | R   | 2 (6.4%)                  | 21 (100%)               | 0                                | 0                        | 2 (50%)                      | 0                        |
|  | S   | 29 (93.5%)                | 0                       | 6 (100%)                         | 6 (100%)                 | 2 (50%)                      | 3 (100%)                 |
|  | R   | 2 (25%)                   | 18 (100%)               | 0                                | 0                        | 0                            | -                        |
|  | S   | 6 (75%)                   | 0                       | 6 (100%)                         | 6 (100%)                 | 1 (100%)                     | -                        |
|  | R   | 2 (6.6%)                  | -                       | 0                                | 0                        | 0                            | -                        |
|  | S   | 28 (93.3%)                | -                       | 7 (100%)                         | 4 (100%)                 | 3 (100%)                     | -                        |
| Макролиди, хинолони и<br>аминогликозиди<br>Macrolides, chinolones and<br>aminoglycosides | R   | 0                         | -                       | -                                | -                        | -                            | -                        |
|  | S   | 2 (100%)                  | -                       | -                                | -                        | -                            | -                        |
|  | R   | 0                         | 0                       | -                                | -                        | -                            | -                        |
|  | S   | 1 (100%)                  | 1 (100%)                | -                                | -                        | -                            | -                        |
|  | R   | 2 (9.5%)                  | 0                       | 0                                | 0                        | -                            | -                        |
|  | S   | 19 (90.4%)                | 1 (100%)                | 6 (100%)                         | 4 (100%)                 | -                            | -                        |
|  | R   | 2 (8.6%)                  | 3 (14.2%)               | 0                                | 0                        | 0                            | 0                        |
|  | S   | 21 (91.3%)                | 18 (85.7%)              | 6 (100%)                         | 3 (100%)                 | 4 (100%)                     | 1 (100%)                 |
|  | R   | 0                         | 0                       | -                                | -                        | 0                            | 0                        |
|  | S   | 2 (100%)                  | 20 (100%)               | -                                | -                        | 4 (100%)                     | 3 (100%)                 |
|  | R   | 0                         | 0                       | -                                | -                        | -                            | -                        |
|  | S   | 3 (100%)                  | 1 (100%)                | -                                | -                        | -                            | -                        |
| Остали антибиотици<br>Other antibiotics  | R   | 5 (20%)                   | 0                       | 0                                | 1 (16.6%)                | 0                            | -                        |
|  | S   | 20 (80%)                  | 1 (100%)                | 6 (100%)                         | 5 (83.3%)                | 4 (100%)                     | -                        |
|  | R   | 2 (9%)                    | 2 (12.5%)               | 0                                | 1 (50%)                  | 0                            | -                        |
|  | S   | 20 (91%)                  | 14 (87.5%)              | 4 (100%)                         | 1 (50%)                  | 2 (100%)                     | -                        |
|  | R   | -                         | 5 (31.2%)               | -                                | -                        | 2 (50%)                      | 0                        |
|  | S   | -                         | 11 (68.7%)              | -                                | -                        | 2 (50%)                      | 6 (100%)                 |

R – резистенција; S – осетљивост  
R – resistance; S – sensitivity

шера и неонатолога [14, 15, 16]. Учесталost бактерије *Staphylococcus aureus* код naših испитаница је била знатно мања него што се наводи у литератури [15]. Резултати других студија потврђују наш став да се, иако постоји колонизација цервиковагиналног региона патогеним микроорганизмима, инфекција може спречити правовременом, односно профилактичком применом антибиотика [17].

Тимови стручњака наглашавају да се лечење антибиотикима мора заснивати на резултатима микробиолошког и клиничког прегледа породиље [18, 19]. У пурперијуму се најчешће преписују антибиотици из групе полусинтетских пеницилина, цефалоспорина прве, друге и треће генерације, макролида и аминокликозида, те хинолонски препарати [5, 11, 20, 21]. У нашој студији анализиран је исти спектар антибиотика за тестове осетљивости микроорганизма. Резултати тих испитивања су открили да је *Escherichia coli* осетљива на триметоприм-сулфаметоксазол, а да је *Ente-*

*rococcus spp.* осетљив на макролиде и цефалоспорине, док су обе ове врсте микроорганизма биле осетљиве на полусинтетске пеницилине и флуорохинолоне, при чему предност, кад год је то могуће, треба дати препаратима с најмање нежељених дејстава.

На крају треба напоменути да је у доступној литератури релативно мали број студија које се баве превентивном применом антибиотика код породиља и које истичу оправданост оваквог приступа [22, 23, 24].

## ЗАКЉУЧАК

Резултати наше студије показују да 10,9% породиља има позитивни налаз цервиковагиналног бриса, а да би превенција инфекције требало да буде усмерена на *Escherichia coli* и *Enterococcus spp.* и примену одговарајућих антибиотика.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Stanković A, Dinulović D. Puerperijum. In: Dinulović D, editor. Opstetricija. Beograd: Novinsko-izdavačka ustanova; 1990. p.447-55.
2. Bjoro K. Puerperal infections. From Semelweis to current problems. Tidsskr Nor Laegeforen. 1993; 113:3712-4.
3. Terzić M. Unutrašnji polni organi žene. In: Milisavljević M, editor. Klinička anatomija. Beograd: Nauka; 1996. p.436-46.
4. Žižić V, Borjanović S, Terzić M, Pervulov M, Petronijević M, Kadija S. Racionalna dijagnostika anaerobne infekcije u ginekologiji i akušerstvu. In: Zbornik radova, XXXVIII ginekološko-akušerska nedelja Srpskog lekarskog društva. Beograd: Srpsko lekarsko društvo; 1994. p.83-8.
5. French LM, Smaill FM. Antibiotic regimens for endometritis after delivery. Cochrane Data Base. 2004; 18:CD001067.
6. Jevremović M, Terzić M. Savremeno vođenje porođaja. In: Bojović S, editor. Humana reprodukcija. Beograd: Naučna knjiga; 2003. p.912-27.
7. Žižić V, Plečaš D, Velimirović M, Terzić M. The most frequent bacteriologic causes of puerperal infection. Giorn Mal Inf Parass. 1990; 42:563-4.
8. Terzić M, Dokić M, Nikolić D. Urgentna stanja u ginekologiji. Beograd: Evropski centar za mir i razvoj Univerziteta za mir Ujedinjenih Nacija (ECPD); 2003.
9. Machado NX, Praca N de S. The puerperal infection in a delivery center: occurrence and predisposing factors. Hospital Geral de Itapeçerica da Serra. Rev Bras Enferm. 2005; 58:55-60.
10. Maharaj D. Puerperal pyrexia: a review. Part I. Obstet Gyn Survey. 2007; 62:393-9.
11. Liabsuetrakul T, Choobun T, Peeyanjanrassri K, Islam M. Antibiotic prophylaxis for operative vaginal delivery. Cochrane Database Syst Rev. 2004; CD004455.
12. Velemínský M, Tosner J. Relationship of vaginal microflora to PROM, pPROM and the risk of early-onset neonatal sepsis. Neuro Endocrinol Lett. 2008; 29:205-21.
13. 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.
14. Stumpf PG, Flores M, Murillo J. Serious postpartum infection due to MRSA in an asymptomatic carrier: case report and review. Am J Perinatol. 2008; 25:413-5.
15. Beigi R, Hanrahan J. Staphylococcus aureus and MRSA colonization rates among gravidas admitted to labor and delivery: a pilot study. Infect Dis Obstet Gynecol. 2007; 2007:70876.
16. Milovanović J, Đorđević V, Milovanović V, Janošević Lj, Đukić V. Intrahospitalne infekcije i antibiotska profilaksa u otorinolaringologiji. Srp Arh Celok Lek. 2002; 130:62-5.
17. Kovavisarach E, Ying WS, Kanjanahareutai S. Risk factors related to group B streptococcal colonization in pregnant women in labor. J Med Assoc Thai. 2007; 90:1287-92.
18. Thinkhamrop J, Laopaiboon M, Lumbiganon P. Prophylactic antibiotics for transcervical intrauterine procedures. Cochrane Database Syst Rev. 2007; 18:CD005637.
19. Ugwumadu A. Role of antibiotic therapy for bacterial vaginosis and intermediate flora in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2007; 21:391-402.
20. Pešić S, Grbović L, Nikolić V. Primena antimikrobnih lekova u terapiji infekcija u ginekologiji i akušerstvu. Acta Medica Medianae. 2008; 47:56-64.
21. Žižić-Borjanović S, Janošević Lj, Jovanović I, Bojović T. Uloga i značaj mikrobiološke laboratorije u racionalnoj antimikrobnoj terapiji. Srp Arh Celok Lek. 2000; 128:281-3.
22. Costantine MM, Rahman M, Ghulmiyah L, Byers BD, Longo M, Wen T, et al. Timing of perioperative antibiotics for cesarean delivery: a metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2008; 199:301-6.
23. Kaimal AJ, Zlatnik MG, Cheng YW, Thiet MP, Connatty E, Creedy P, et al. Effect of a change in policy regarding the timing of prophylactic antibiotics on the rate of postcesarean delivery surgical-site infections. Am J Obstet Gynecol. 2008; 199:310-5.
24. Duggal N, Mercado C, Daniels K, Bujor A, Caughey AB, El-Sayed YY. Antibiotic prophylaxis for prevention of postpartum perineal wound complications: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2008; 111:1268-73.

## Prevention of Postpartal Endometritis: Antibiotic of Choice

Nebojša Jovanović, Milan Terzić, Jelena Dotlić, Svetlana Aleksić

Institute of Gynaecology and Obstetrics, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

### SUMMARY

**Introduction** In spite of the advances of modern medicine, puerperal infection is still one of the leading causes of morbidity and mortality of women in postpartal period.

**Objective** The aim of this study was to analyse the presence of microorganisms in the cervicovaginal region of women in labour, as well as the frequency of puerperal endometritis in order to determine optimal treatment for isolated microorganisms and to prevent postpartal endometritis.

**Methods** In this study, all women who gave birth to a healthy child *per vias naturalis* during the past two years in a tertiary health institution, Institute of Gynaecology and Obstetrics, Clinical Centre of Serbia, were analysed. The investigation involved 6,391 women in labour. Cervicovaginal smear was taken from all patients before labour, on admission for delivery, and sent to microbiological analysis. Standard procedures of bacterial cultivation were used. For statistical analysis of the results, we used the statistical programme SPSS 15.

**Results** A single microorganism was isolated from each smear of 612 women and in 52 patients two microorganisms were registered in the same smear. We identified 10 sorts of microorganisms, out of which *Escherichia coli* (in 43.8% of cases), and *Enterococcus spp.* (in 27.9% of cases) were the most frequent ones. Due to the appropriate approach, there were no cases of puerperal endometritis registered. Reactivity tests showed that *Escherichia coli* was sensitive to trimethoprim-sulphamethoxazole, *Enterococcus spp.* to macrolides and cephalosporines, while both types of microorganisms were sensitive to synthetic penicillins and fluoroquinolones.

**Conclusion** The study results show that 10.9% of pregnant women have positive findings of the cervicovaginal smear and that infection prevention should be directed towards *Escherichia coli* and *Enterococcus spp.* by administration of the listed antibiotics.

**Key words:** cervicovaginal flora; puerperium; endometritis; antibiotics