



## Visok stepen kolonizacije cerviksa trudnica *Ureaplasma urealyticum* kao faktor rizika za prematurno prsnučće ovojnica ploda

### High-density cervical *Ureaplasma urealyticum* colonization in pregnant women as a risk factor for premature rupture of membranes

Gordana Randelović\*, Branislava Kocić\*, Biljana Miljković-Selimović\*, Snežana Mladenović-Antić†, Predrag Stojanović\*, Milan Stefanović‡

\*Medicinski fakultet, †Institut za zaštitu zdravlja, ‡Ginekološko-akušerska klinika, Niš

#### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** *Ureaplasma urealyticum* je uobičajeni komenzal donjih genitalnih puteva žena, ali se razmatra i kao značajan oportunistički patogen u trudnoći. Cilj rada bio je da se utvrdi stepen kolonizacije cerviksa *U. urealyticum* kod trudnica sa rizičnom trudnoćom i trudnica sa normalnim porođajem u terminu, kao i da se sagleda povezanost između visokog stepena kolonizacije cerviksa ovom bakterijom i prematurnog prsnučća ovojnica ploda (PPOP). **Metode.** Istraživanje je obavljeno na uzorku od 130 trudnica, hospitalizovanih zbog pretećeg prevremenog porođaja ili prematurnog prsnučća ovojnica ploda. Kontrolnu grupu je činilo 39 trudnica sa porođajem u terminu, bez PPOP. Pored standardnog bakteriološkog pregleda i pregleda na hlamidije metodom direktne imunofluorescence, cervikalni brisevi ispitani su i na prisustvo *U. urealyticum* i *M. hominis* Mycofast Evolution 2 testom (International Microbio, France). **Rezultati.** U ispitivanoj grupi trudnica nalaz *U. urealyticum*  $\geq 10^4$  utvrđen je kod 69 (53,08%), a u kontrolnoj grupi kod 14 trudnica (35,90%). Prematurno prsnučće je dijagnostikovano kod 43 ispitanice (33,08%): 29 preterminskih (pPPOP) i 14 PPOP. Nalaz *U. urealyticum*  $\geq 10^4$  imalo je 25 (58,14%) trudnica sa prsnučćem, 17 sa pPPOP i 8 sa PPOP. Grupa ispitanica sa prsnučćem ima statistički značajno veću zastupljenost nalaza *U. urealyticum*  $\geq 10^4$  u odnosu na kontrolnu grupu ( $\chi^2 = 4,06$ ,  $p < 0,05$ ). *U. urealyticum* je dominantna bakterija u cerviksu trudnica sa prematurnim prsnučćem ovojnica ploda sa 62,79% izolata i to 32,56% bez prisustva drugih bakterija. Od 49 trudnica sa prevremenim porođajem kod 29 (59,18%) je došlo do pPPOP, a 70,83% trudnica sa nalazom *U. urealyticum*  $\geq 10^4$  imalo je pPPOP. **Zaključak.** Kolonizacija cerviksa *U. urealyticum*  $\geq 10^4$  je češća kod trudnica sa rizičnom trudnoćom u odnosu na trudnica sa normalnim porođajem u terminu. Visok stepen kolonizacije cerviksa trudnice *U. urealyticum* može se razmatrati kao mogući etiološki faktor prematurnog prsnučća ovojnice ploda.

#### Ključne reči:

ureaplasma; trudnoća; porođaj, prevremeni; faktori rizika.

#### Abstract

**Background/Aim.** *Ureaplasma urealyticum*, a common commensal of the female lower genital tract, has been observed as an important opportunistic pathogen during pregnancy. The aims of this study were to determine the degree of cervical colonization with *U. urealyticum* in pregnant women with risk pregnancy and in pregnant women with normal term delivery and to evaluate the correlation between high-density cervical *U. urealyticum* colonization and premature rupture of membranes (PROM) as well. **Methods.** This research was conducted on the samples comprising 130 hospitalized pregnant women with threatening preterm delivery and premature rupture of membranes. The control group consisted of 39 pregnant women with term delivery without PROM. In addition to standard bacteriological examination and performing direct immunofluorescence test to detect *Chlamydia trachomatis*, cervical swabs were also examined for the presence of *U. urealyticum* and *Mycoplasma hominis* by commercially available Mycofast Evolution 2 test (International Microbio, France). **Results.** The number of findings with isolated high-density *U. urealyticum* in the target group was 69 (53.08%), while in the control group was 14 (35.90%). Premature rupture of membranes (PROM) occurred in 43 (33.08%) examinees: 29 were pPROM, and 14 were PROM. The finding of *U. urealyticum*  $\geq 10^4$  was determined in 25 (58.14%) pregnant women with rupture, 17 were pPROM, and 8 were PROM. There was statistically significant difference in the finding of high-density *U. urealyticum* between the pregnant women with PROM and the control group ( $\chi^2 = 4.06$ ,  $p < 0.05$ ). *U. urealyticum* was predominant bacterial species found in 62.79% of isolates in the PROM cases, while in 32.56% it was isolated alone. Among the 49 pregnant women with preterm delivery, pPROM occurred in 29 (59.18%) examinees, and in 70.83% of pregnant women with findings of high-density *U. urealyticum* pPROM was observed. **Conclusion.** Cervical colonization with *U. urealyticum*  $\geq 10^4$  is more frequent in pregnant women with risk pregnancy than in pregnant women with normal term delivery. High-density cervical *U. urealyticum* colonization should be observed as a possible etiological factor for PROM.

#### Key words:

ureaplasma; pregnancy; obstetric labor, premature; risk factors.

## Uvod

*Ureaplasma urealyticum* je deo normalne flore donjih genitalnih puteva žena, a procenat izolacije je u korelaciji sa učestalošću promiskuitetne seksualne aktivnosti. Podaci iz literature ukazuju da je ova bakterija prisutna u visokom procentu u cerviksu trudnica, ali istovremeno sugerišu i to da se nalaz *U. urealyticum* može povezati sa nepovoljnim ishodom trudnoće<sup>1-4</sup>.

Uloga *U. urealyticum* u patološkoj trudnoći i dalje je nejasna. Zbog česte izolacije teško je razlikovati kolonizaciju od infekcije i sagledati značaj ove bakterije u prevremenom porođaju i razvoju postpartalnih i neonatalnih oboljenja. Epidemiološki, klinički i laboratorijski podaci ukazuju da supklinička infekcija i inflamacija donjeg segmenta uterusa, decidue i fetalnih membrana mogu dovesti do oslobađanja faktora virulencije, sinteze prostaglandina i prekida trudnoće. Prema podacima iz literature *U. urealyticum* je najčešće izolovana bakterija iz placente žena kod kojih je došlo do prevremenog porođaja<sup>5</sup>. Nalaz *U. urealyticum* u placenti je značajno češći kod žena sa patološkom trudnoćom i udružen je sa horioamnionitisom<sup>6</sup>. Nedavna istraživanja ukazuju da se može povezati sa pretermnim prsnućem ovojnice ploda (PPOP) i prevremenim porođajem<sup>7-14</sup>. Ipak, pokušaji da se prisustvo *U. urealyticum* poveže sa određenim komplikacijama u trudnoći nisu dali jasne rezultate, a značaj ove bakterije je u mnogim aspektima ostao kontroverzan.

prematurno prsnuće ovojnice ploda (PPOP)<sup>15</sup>. Ispitivana i kontrolna grupa nisu se razlikovale u pogledu godina starosti, zanimanja, socioekonomskog statusa i navika ispitanica. Na prijemu trudnicama su uzeti cervikalni brisevi za bakteriološki pregled, kao i za pregled na genitalne mikoplazme i hlamidije. Standardni bakteriološki pregled obuhvatio je pravljenje direktnih mikroskopskih preparata i kultivisanje uzoraka na čokoladnom i krvnom agaru, kao i konačnu identifikaciju poraslih kultura na osnovu biohemijskih karakteristika i lateks-aglutinacijom. Prisustvo genitalnih mikoplazmi (*U. urealyticum* i *M. hominis*) utvrđivano je Mycofast Evolution 2 testom (International microbio, France). Ovaj test vrši kvantifikaciju i identifikaciju *U. urealyticum* i *M. hominis* inhibicijom kinetike enzima i ispituje osetljivost izolovanog soja prema antimikrobnim lekovima. Klinički značajnim smatran je nalaz *U. urealyticum*  $\geq 10^4$  CCU/ml (*Color Changing Unit*) u uzorku. Za pregled na hlamidije korišćen je Chlamydia Direct IF test (bio Merieux, France).

Dobijeni rezultati obrađeni su statistički pomoću  $\chi^2$  testa.

## Rezultati

U ispitivanoj grupi trudnica sa rizičnom trudnoćom *U. urealyticum* je nađena kod 74 (56,92%), dok je klinički značajan nalaz *U. urealyticum*  $\geq 10^4$  utvrđen kod 69 (53,08%) ispitanica. U kontrolnoj grupi *U. urealyticum* je dijagnostikovana kod 22 trudnice (56,41%), a nalaz *U. urealyticum*  $\geq 10^4$  kod njih 14 (35,90%) (tabela 1).

**Tabela 1**

**Nalaz *U. urealyticum* u ispitivanoj i kontrolnoj grupi trudnica**

Grupa trudnica	Nalaz <i>U. urealyticum</i>				Ukupno
	< 10 <sup>4</sup>	≥ 10 <sup>4</sup>	Ukupno	Negativan nalaz	
<b>Ispitivana grupa</b>					
- Trudnice bez prsnuća OP	5 (3,84%)	69 (53,08%)	74 (56,92%)	56 (43,08%)	130 (100%)
- Sa pPPOP* i PPOP†	3 (3,45%)	44 (50,57%)	47 (54,02%)	40 (45,98%)	87 (100%)
- Sa pPPOP* i PPOP†	2 (4,65%)	25 (58,14%)	27 (62,79%)	16 (37,21%)	43 (100%)
<b>Kontrolna grupa</b>	8 (20,51%)	14 (35,90%)	22 (56,41%)	17 (43,59%)	39 (100%)

\*pretermnsko prematurno prsnuće ovojnice ploda

†prematurno prsnuće ovojnice ploda

Cilj rada bio je da se utvrdi stepen kolonizacije cerviksa *U. urealyticum* kod trudnica sa rizičnom trudnoćom i trudnica sa normalnim porođajem u terminu, kao i da se sagleda povezanost visokog stepena kolonizacije cerviksa ovom bakterijom i prematurnog prsnuća ovojnice ploda.

## Metode

Istraživanje je obavljeno na uzorku koji čini 130 trudnica hospitalizovanih zbog pretećeg prevremenog porođaja ili prematurnog prsnuća ovojnice ploda. Kontrolnu grupu činilo je 39 trudnica sa porođajem u terminu, bez PPOP. Starost trudnoće određivana je na osnovu anamneze, kliničkog pregleda i ultrazvučnog nalaza. Porođaj između 28. i 37. nedelje trudnoće, računajući od prvog dana poslednje menstruacije, definisan je kao prevremeni. Prsnuće ovojnice ploda pre 37. nedelje gestacije označeno je kao pretermnsko prematurno prsnuće ovojnice ploda (pPPOP), a posle 37. nedelje kao

Od 130 trudnica ispitivane grupe 81 se porodila posle 37. nedelje gestacije. Do prematurnog prsnuća ovojnice ploda došlo je kod 43 ispitanice (33,08%). Pretermnsko prematurno prsnuće ovojnice ploda je dijagnostikovano kod 29, a PPOP kod 14 ispitanica. *U. urealyticum* je nađena u cervikalnom brisu 27 trudnica (62,79%) sa prematurnim prsnućem ovojnice ploda. Nalaz *U. urealyticum*  $\geq 10^4$  je bio prisutan kod 25 ispitanica (58,14%) sa prematurnim prsnućem, kod 17 sa pPPOP i 8 sa PPOP (tabela 2). Grupa ispitanica sa PPOP imala je statistički značajno veću zastupljenost nalaza *U. urealyticum*  $\geq 10^4$  u odnosu na kontrolnu grupu ( $\chi^2 = 4,06$ ,  $p < 0,05$ ).

Bakteriološkim pregledom cervikalnih briseva 43 trudnice sa prematurnim prsnućem ovojnice ploda utvrđena je dominantna zastupljenost *U. urealyticum* sa 27 izolata (62,79%) i to u 14 uzoraka (32,56%) bez prisustva drugih bakterija, a u 13 uzoraka (30,23%) udružena sa *M. hominis*, *C. trachomatis* i drugim bakterijama (tabela 3). Zastupljenost

*U. urealyticum* u odnosu na ostale bakterije u pozitivnim nalazima pokazala je visoku statističku značajnost ( $p < 0,001$ ).

brisu 39 trudnica, nakon čega je ordinirana terapija eritromicinom. Na porođaju je nalaz *U. urealyticum*  $\geq 10^4$  imalo 37 lečenih ispitanica.

**Tabela 2**  
**Nalaz *U. urealyticum* kod trudnica sa pPPOP\* i PPOP†**

Nalaz <i>U. urealyticum</i>	Grupa trudnica		Ukupno	
	sa pPPOP*	sa PPOP†	br	%
< $10^4$	2		2	4,65
$\geq 10^4$	17	8	25	58,14
<b>Ukupno</b>	<b>19</b>	<b>8</b>	<b>27</b>	<b>62,79</b>
Negativan nalaz	10	6	16	37,21
<b>Ukupno</b>	<b>29 (67,44%)</b>	<b>14 (32,56%)</b>	<b>43</b>	<b>100,00</b>

\*preterminsko prematurno prsnuce ovojnice ploda

†prematurno prsnuce ovojnice ploda

**Tabela 3**  
**Bakteriološki nalaz cervikalnog brisa trudnica sa pPPOP\* i PPOP†**

Bakteriološki nalaz	Grupa trudnica		Ukupno	
	sa pPPOP*	sa PPOP†	br	%
<i>U. urealyticum</i>	8	6	14	32,56
<i>U. u. i M. hominis</i>	2		2	4,65
<i>U. u. i C. trachomatis</i>	4	1	5	11,63
<i>U. u. i druge bakterije</i>	5	1	6	13,95
<b>Ukupno <i>U. urealyticum</i></b>	<b>19</b>	<b>8</b>	<b>27</b>	<b>62,79</b>
<i>M. hominis</i>		1	1	2,33
Druge bakterije	2	1	3	6,97
Negativan nalaz	8	4	12	27,91
<b>Ukupno</b>	<b>29</b>	<b>14</b>	<b>43</b>	<b>100,00</b>

\*preterminsko prematurno prsnuce ovojnice ploda

†prematurno prsnuce ovojnice ploda

Od 49 trudnica sa prevremenim porođajem kod 29 (59,18%) je došlo do preterminskog PPOP (tabela 4). U grupi ispitanica sa pPPOP nalaz *U. urealyticum*  $\geq 10^4$  utvrđen je kod 17 trudnica, od toga kod 15 bez prisustva drugih bakterija. U grupi trudnica sa prevremenim porođajem bez PPOP nalaz *U. urealyticum*  $\geq 10^4$  utvrđen je kod sedam trudnica, i to: kod tri kao jedini izolat, a kod dve udruženo sa *C. trachomatis* i kod dve udruženo sa piogenim bakterijama. Od 24 ispitanice sa prevremenim porođajem i nalazom *U. urealyticum*  $\geq 10^4$  u cervikalnom brisu, kod 17 (70,83%) došlo je do prevremenog PPOP ( $p < 0,15$ ).

**Tabela 4**  
**Nalaz *U. urealyticum* i pPPOP\* kod trudnica sa prevremenim porođajem**

Nalaz <i>U. urealyticum</i>	Stanje plodovih ovoja		Ukupno
	sa pPPOP*	bez prsnuca	
< $10^4$	2		2
$\geq 10^4$	17	7	24
<b>Ukupno</b>	<b>19</b>	<b>7</b>	<b>26</b>
Negativan	10	13	23
<b>Ukupno</b>	<b>29 (59,18%)</b>	<b>20(40,82%)</b>	<b>49 (100%)</b>

\*preterminsko prematurno prsnuce ovojnice ploda

†prematurno prsnuce ovojnice ploda

U grupi trudnica sa rizičnom trudnoćom i porođajem posle 37. nedelje gestacije PPOP zabeležen je kod 14 ispitanica, a nalaz *U. urealyticum*  $\geq 10^4$  je utvrđen u osam uzoraka. Treba naglasiti da je 69 trudnica iz ove grupe hospitalizovano sa dijagnozom pretećeg prevremenog porođaja. Na prijemu je nalaz *U. urealyticum*  $\geq 10^4$  utvrđen u cervikalnom

## Diskusija

*Ureaplasma urealyticum* je čest kolonizator genitalnih puteva žena u trudnoći. U ispitivanoj grupi trudnica sa rizičnom trudnoćom ova bakterija je nađena kod 74 (56,92%), a u kontrolnoj grupi kod 22 ispitanice (56,41%). Iako je procenat pozitivnih nalaza bio gotovo identičan, među ispitivanim grupama postojala je razlika. Klinički značajan nalaz *U. urealyticum*  $\geq 10^4$  utvrđen je kod 69 trudnica (53,08%) ciljane grupe, dok je u kontrolnoj grupi zabeležen samo kod 14 ispitanica (35,90%). Dobijeni rezultati ukazuju na to da je stepen kolonizacije cerviksa *U. urealyticum* viši kod trudnica sa rizičnom trudnoćom u odnosu na trudnice sa normalnim porođajem u terminu.

Uloga *U. urealyticum* u patološkoj trudnoći još uvek nije u potpunosti razjašnjena. Brojna istraživanja ukazuju na to da veliki broj potencijalno patogenih mikroorganizama u vagini i cerviksu trudnica povećava rizik od uzlazne infekcije amnionske tečnosti i da direktno ili indirektno može biti uzrok prevremenog porođaja<sup>16</sup>. U skladu sa tim su podaci da kolonizacija cerviksa trudnica *U. urealyticum* može biti udružena sa prevremenim porođajem i PPOP<sup>1,7-9</sup>. Calleri i sar.<sup>14</sup> utvrdili su da je *U. urealyticum* predominantna bakterija u vagini trudnica sa PPOP i da postoji korelacija nalaza ove bakterije i prematurnog prsnuca ovojnice ploda. Istraživanja McDonalda i sar.<sup>8</sup> koja su obuhvatala grupu trudnica gestacijske starosti od 22–28 nedelja pokazala su da trudnice sa nalazom *U. urealyticum* u drugom trimestru imaju tri puta veći rizik od PPOP.

Prodor *U. urealyticum* u amnionsku duplju je faktor rizika za preteći prevremeni porođaj i nepovoljan ishod trudnoće<sup>4,17</sup>. Perni i sar.<sup>18</sup> smatraju da se *U. urealyticum* češće identifikuje u amnionskoj tečnosti žena sa prevremenim porođajem i pretermijskim PPOP u odnosu na žene sa porođajem u terminu. Trenutna saznanja ukazuju da prsnuće ovojnice ploda nije uslov za intraamnionsku infekciju jer *U. urealyticum* može biti prisutna i kod trudnica bez simptoma u drugom trimestru. Invazija mikroorganizama može biti klinički tiha i prekid trudnoće i prevremeni porođaj se mogu desiti nakon više nedelja<sup>10</sup>. O tome govori nalaz *U. urealyticum* utvrđen tokom rutinske genetske amniocenteze od 15. do 18. nedelje u uzorcima amnionske tečnosti trudnica čija je trudnoća okončana nepovoljnim ishodom oko 24. nedelje gestacije<sup>3</sup>. Treba imati u vidu i podatak da je *U. urealyticum* najčešće izolovana bakterija iz amnionske tečnosti žena sa prevremenim porođajem i intaktnim membranama<sup>19,20</sup> i da prodor mikroorganizama u amnionsku duplju kod spontanog, termiskog prsnuća nije uvek udružen sa kliničkim znacima horioamnionitisa<sup>21</sup>.

U ispitivanoj grupi trudnica sa prematurnim prsnućem ovojnice ploda *U. urealyticum* je izolovana kod 62,79% ispitanica, a nalaz *U. urealyticum*  $\geq 10^4$  je utvrđen kod 58,14% trudnica. Grupa ispitanica sa PPOP imala je statistički značajno veću zastupljenost nalaza *U. urealyticum*  $\geq 10^4$  u odnosu na kontrolnu grupu ( $\chi^2 = 4,06$ ,  $p < 0,05$ ). U bakteriološkom nalazu trudnica sa PPOP *U. urealyticum* je dominirala sa 62,79% izolata, od toga u 32,56% bez prisustva drugih bakterija. Zastupljenost *U. urealyticum* u odnosu na ostale bakterije u pozitivnim nalazima pokazuje visoku statističku značajnost ( $p < 0,001$ ).

U cerviksu trudnica sa prevremenim porođajem nalaz *U. urealyticum*  $\geq 10^4$  je utvrđen kod 24 trudnice, a do pretermiskog prematurnog prsnuća ovojnice ploda došlo je kod 29 ispitanica (59,18%). Nalaz *U. urealyticum*  $\geq 10^4$  je utvrđen u cerviksu 17 trudnica sa pPPOP i to 15 puta bez prisustva drugih bakterija. Treba istaći da je kod 70,83% trudnica sa nalazom *U. urealyticum*  $\geq 10^4$  došlo do pPPOP, što ukazuje da je prsnuće češće kod trudnica sa nalazom *U. urealyticum*  $\geq 10^4$ .

Utvrđena statistički značajna razlika u zastupljenosti nalaza *U. urealyticum*  $\geq 10^4$  između trudnica sa PPOP i kontrolne grupe ide u prilog pretpostavci da se visok stepen kolonizacije cerviksa trudnica *U. urealyticum* bez prisustva drugih bakterija može razmatrati kao mogući etiološki faktor prematurnog prsnuća ovojnice ploda. Nalaz *U. urealyticum*  $\geq 10^4$  u cerviksu trudnica može biti faktor rizika za tok i ishod trudnoće.

Etiopatogeneza prematurnog prsnuća ovojnice ploda još uvek nije utvrđena. Infektivni proces i rezultujuća inflamacija u i oko uteroplacentne jedinice mogu biti uključeni u patogenezu prevremenog porođaja i PPOP. Inflamacija placentne i ovojnice ploda predstavlja nespecifični odgovor domaćina na različite stimulse, uključujući i infekciju. Tokom uzlazne intrauterine infekcije mikroorganizmi mogu dospeti do decidue gde stimulišu lokalnu zapaljenjsku reakciju i produkciju brojnih citokina (TNF  $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  i IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8) i medijatora zapaljenja. Oslobođanje faktora virulencije u cer-

viksu i donjem segmentu uterusa može indukovati promene na cerviksu. Još uvek se ne zna da li otvaranje cerviksa omogućava infekciju ili infekcija dovodi do otvaranja cerviksa<sup>22</sup> i da li oslobođanje prostaglandina u membranama ili kontrakcije uterusa oštećuju membrane i omogućavaju prodor bakterija. Inflamatorni odgovor može inicirati kontrakcije uterusa ili stimulisati već kontrahovani uterus<sup>3</sup>.

Mehanizam kolonizacije horioamniona *U. urealyticum* i uloga ove bakterije u zapaljenjskoj kaskadi nisu razjašnjeni, ali postoje podaci da je njeno prisustvo udruženo sa povišenim nivoom citokina u fetalnim, amnionskim i strukturama majke<sup>10</sup>. Citokini mogu biti signal za početak porođaja u sklopu infekcije, a njihov nalaz u amnionskoj tečnosti ima dijagnostički i prognostički značaj<sup>23,24</sup>. Trudnice sa pozitivnom kulturom ovojnice ploda ispoljavaju aktivan inflamatorni odgovor, histološki nalaz leukocitoze u membranama i prisustvo visokih koncentracija IL-6 u amnionskoj tečnosti<sup>25</sup>.

Prisustvo *U. urealyticum* u nivou cerviksa čini fetalne membrane fragilnim, što nije uvek praćeno PPOP. Nalaz *U. urealyticum* u donjem genitalnom traktu nije uvek rizik za nepovoljan ishod trudnoće, jer samo kod nekih trudnica dolazi do spontanog pobačaja ili „nemog“ horioamnionitisa<sup>18</sup>. Nova saznanja ukazuju da pored mikroflora donjih genitalnih puteva i prisustvo kumulativnih mikroorganizam-domaćin interakcija može uticati na lokalno povećanje faktora virulencije u tkivima, a samim tim i na patogenezu prevremenog porođaja i PPOP. Da li će doći do ascendentne infekcije zavisi i od odbrane domaćina i od virulencije soja. Podatak da samo kod nekih trudnica sa nalazom *U. urealyticum* dolazi do nepovoljnog ishoda trudnoće ukazuje na mogućnost da su samo pojedini serotipovi patogeni<sup>16,26,27</sup>.

Ordinirana terapija eritromicinom produžila je vreme gestacije kod trudnica sa tegobama i nalazom *U. urealyticum*  $\geq 10^4$ . Prema podacima iz literature i pored toga što zbog niskog pH eritromicin nije efikasan u vagini, efektivni nivo u endometriju smanjuje mogućnost uzlazne infekcije cervikovaginalnim mikroorganizmima. Visoke doze eritromicina u serumu majke i tkivu uterusa inhibišu rast i metabolizam osetljivih mikroorganizama u horioamnionu i okolnom tkivu<sup>28</sup>. Gibbs<sup>29</sup> smatra da primena antibiotika smanjuje stopu ili odlaže prevremeni porođaj. Kod žena sa PPOP antibiotski tretman značajno produžava vreme do porođaja i smanjuje incidenciju horioamnionitisa i neonatalni morbiditet<sup>3,30</sup>.

Više informacija o hroničnim infekcijama uterusa, pre i tokom trudnoće i o mehanizmima kojima majka i plod odgovaraju na bakterijsku infekciju doprineće boljem sagledavanju komplikacija u trudnoći. Novi pristup u prevenciji prevremenog porođaja podrazumeva sprečavanje i kontrolu infekcije reproduktivnog trakta<sup>19</sup> i skrining trudnica na prisustvo *U. urealyticum* u vagini u drugom trimestru<sup>1</sup>. Testiranjem amnionske tečnosti PCR metodom na prisustvo *U. urealyticum* u ovom periodu gestacije moguće je prepoznati trudnice sa rizikom od prevremenog porođaja i PPOP<sup>20</sup>. Rana dijagnoza mikrobne kolonizacije amnionske duplje mikroorganizmima omogućava da se blagovremeno započne sa adekvatnim tretmanom i na taj način spreče moguće komplikacije<sup>18</sup>.

**Zaključak**

Kolonizacija cerviksa *U. urealyticum*  $\geq 10^4$  češća je kod trudnice sa rizičnom trudnoćom u odnosu na trudnice sa

normalnim porođajem u terminu. Visok stepen kolonizacije cerviksa trudnica *U. urealyticum* bez prisustva drugih bakterija može se razmatrati kao mogući etiološki faktor prematurnog prsnuća ovojnice ploda.

## L I T E R A T U R A

- Lamont RF, Taylor-Robinson D, Wigglesworth JS, Furr PM, Evans RT, Elder MG. The role of mycoplasmas, ureaplasmas and chlamydiae in the genital tract of women presenting in spontaneous early preterm labour. *J Med Microbiol* 1987; 24(3): 253–7.
- Cassell GH, Waites KB, Watson HL, Crouse DT, Harasawa R. Ureaplasma urealyticum intrauterine infection: role in prematurity and disease in newborns. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6(1): 69–87.
- Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000; 342(20): 1500–7.
- Horowitz S, Mazor M, Romero R, Horowitz J, Glezerman M. Infection of the amniotic cavity with Ureaplasma urealyticum in the midtrimester of pregnancy. *J Reprod Med* 1995; 40(5): 375–9.
- Hillier SL, Martius J, Krohn M, Kiviat N, Holmes KK, Eschenbach DA. A case-control study of chorioamnionitis and histologic chorioamnionitis in prematurity. *N Engl J Med* 1988; 319(15): 972–8.
- Jacob-Cormier B, Petitjean J, Asselin D, Quibriac M, Von Theobald P. Ureaplasma urealyticum and chorioamnionitis. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1989; 84(1): 25–8. (French)
- Jacqui P, Sedallian A. Role of mycoplasmas in the last month of pregnancy and postpartum pathology. Prospective study of 577 pregnancies. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1992; 87(3): 135–44. (French)
- McDonald HM, O'Loughlin JA, Jolley P, Vigneswaran R, McDonald PJ. Prenatal microbiological risk factors associated with preterm birth. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99(3): 190–6.
- McGregor JA, French JI, Richter R, Franco-Buff A, Johnson A, Hillier S, et al. Antenatal microbiologic and maternal risk factors associated with prematurity. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163(5 Pt 1): 1465–73.
- Witt A, Berger A, Gruber CJ, Petricevic L, Apfalter P, Worda C, et al. Increased intrauterine frequency of Ureaplasma urealyticum in women with preterm labor and preterm premature rupture of the membranes and subsequent cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(5): 1663–9.
- Abele-Horn M, Scholz M, Wolff C, Kolben M. High-density vaginal Ureaplasma urealyticum colonization as a risk factor for chorioamnionitis and preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79(11): 973–8.
- Mitsunari M, Yoshida S, Deura I, Horie S, Tsukibara S, Harada T, et al. Cervical Ureaplasma urealyticum colonization might be associated with increased incidence of preterm delivery in pregnant women without prophlogistic microorganisms on routine examination. *J Obstet Gynaecol Res* 2005; 31(1): 16–21.
- Aaltone R, Jalava J, Laurikainen E, Karkkainen U, Alanen A. Cervical ureaplasma urealyticum colonization: comparison of PCR and culture for its detection and association with preterm birth. *Scand J Infect Dis* 2002; 34(1): 35–40.
- Calleri LF, Taccani C, Porcelli A. Ureaplasma urealyticum vaginosis and premature rupture of membranes. What is its role? *Minerva Ginecol* 2000; 52(3): 49–58. (Italian)
- Pilić Ž. Normal delivery (Partus). In: Dinulović D, editor. *Obstetricion*. Beograd: Novinsko izdavačka ustanova Službeni list SRJ; 1996. p. 276–309. (Serbian)
- Martius J, Eschenbach DA. The role of bacterial vaginosis as a cause of amniotic fluid infection, chorioamnionitis and prematurity – a review. *Arch Gynecol Obstet* 1990; 247(1): 1–13.
- Yoon BH, Chang JW, Romero R. Isolation of Ureaplasma urealyticum from the amniotic cavity and adverse outcome in preterm labor. *Obstet Gynecol* 1998; 92(1): 77–82.
- Perni SC, Vardhana S, Korneeva I, Tuttle SL, Paraskevas LR, Chasen ST, et al. Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum in midtrimester amniotic fluid: association with amniotic fluid cytokine levels and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(4): 1382–6.
- Romero R, Chaiworapongsa T, Espinoza J. Micronutrients and intrauterine infection, preterm birth and the fetal inflammatory response syndrome. *J Nutr* 2003; 133(5 Suppl 2): 1668S–1673S.
- Gerber S, Vial Y, Hoblfeld P, Witkin SS. Detection of Ureaplasma urealyticum in second-trimester amniotic fluid by polymerase chain reaction correlates with subsequent preterm labor and delivery. *J Infect Dis* 2003; 187(3): 518–21.
- Romero R, Mazor M, Morrotti R, Avila C, Oyarzun E, Insunza A, et al. Infection and labor. VII. Microbial invasion of the amniotic cavity in spontaneous rupture of membranes at term. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166(1 Pt 1): 129–33.
- Chambers S, Pons JC, Richard A, Chiesa M, Bouyer J, Papiernik E. Vaginal infections, cervical ripening and preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 38(2): 103–8.
- Romero R, Mazor M, Sepulveda W, Avila C, Copeland D, Williams J. Tumor necrosis factor in preterm and term labor. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166(5): 1576–87.
- Romero R, Mazor M, Brandt F, Sepulveda W, Avila C, Cotton DB, et al. Interleukin-1 alpha and interleukin-1 beta in preterm and term human parturition. *Am J Reprod Immunol* 1992; 27(3–4): 117–23.
- Rizzo G, Capponi A, Angelini E, Vlachopoulou A, Grassi C, Romanini C. The value of transvaginal ultrasonographic examination of the uterine cervix in predicting preterm delivery in patients with preterm premature rupture of membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11(1): 23–9.
- Naessens A, Foulon W, Breynaert J, Lauwers S. Serotypes of Ureaplasma urealyticum isolated from normal pregnant women and patients with pregnancy complications. *J Clin Microbiol* 1988; 26(2): 319–22.
- Naessens A, Foulon W, Cammu H, Goossens A, Lauwers S. Epidemiology and pathogenesis of ureaplasma urealyticum in spontaneous abortion and early preterm labor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987; 66(6): 513–6.
- McGregor JA, French JI, Richter R, Vuchetich M, Bachus V, Seo K, et al. Cervicovaginal microflora and pregnancy outcome: results of a double-blind, placebo-controlled trial of erythromycin treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163(5 Pt 1): 1580–91.
- Gibbs RS. The relationship between infections and adverse pregnancy outcomes: an overview. *Ann Periodontol* 2001; 6(1): 153–63.
- Johnston MM, Sanchez-Ramos L, Vaughn AJ, Todd MW, Benrubi GI. Antibiotic therapy in preterm premature rupture of membranes: a randomized, prospective, double-blind trial. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163(3): 743–7.

Rad je primljen 28. II 2006.