Pojavnost sepse u novorođenačkoj dobi u Zavodu za intenzivnu pedijatriju KBC-a Split

Čović, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:534961

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

IVANA ČOVIĆ

POJAVNOST SEPSE U NOVOROĐENAČKOJ DOBI U ZAVODU ZA INTENZIVNU PEDIJATRIJU KBC-a SPLIT

Diplomski rad

Akademska godina:

2018./2019.

MENTOR:

Doc. dr. sc. Branka Polić, dr. med.

Split, srpanj 2019.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

IVANA ČOVIĆ

POJAVNOST SEPSE U NOVOROĐENAČKOJ DOBI U ZAVODU ZA INTENZIVNU PEDIJATRIJU KBC-a SPLIT

Diplomski rad

Akademska godina:

2018./2019.

MENTOR:

Doc. dr. sc. Branka Polić, dr. med.

Split, srpanj 2019.

Zahvaljujem se svojoj mentorici, doc. dr. sc. Branki Polić na pristupačnosti i stručnoj pomoći u izradi diplomskog rada.

Hvala svim mojim prijateljima, a osobito Petri Baković i Dori Čerini na prijateljstvu i potpori tijekom studija.

Najveće hvala mojoj obitelji na bezuvjetnoj podršci i razumijevanju kroz cjelokupno školovanje.

SADRŽAJ:

1. UVOD ... 1
1.1. Novorođenačka sepsa-definicija ... 2
1.2. Epidemiologija ... 2
1.3. Etiologija ... 3
1.4. Patogeneza ... 4
1.5. Klinička slika ... 5
1.5.1. Meningitis ... 5
1.6. Dijagnostika ... 6
1.6.1. Klinička dijagnostika ... 6
1.6.2. Laboratorijska dijagnostika ... 7
1.6.3. Mikrobiološka dijagnostika ... 9
1.7. Terapija ... 10
1.7.1. Antimikrobna terapija ... 10
1.7.2. Suportivna terapija ... 11
1.8. Prognoza ... 11
1.9. Prevencija ... 12
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA ... 13
3. ISPITANICI I METODE ... 15
3.1. Organizacija studije ... 16
3.2. Ispitanici ... 16
3.3. Mjesto studije ... 16
3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka ... 16
3.4.1. Primarne mjere ishoda ... 16
3.4.2. Sekundarne mjere ishoda ... 16
3.4.3. Statistička obrada podataka ... 16
3.5. Opis istraživanja ... 17
4. REZULTATI ... 18
5. RASPRAVA ... 33
6. ZAKLJUČCI ... 39
7. POPIS CITIRANE LITERATURE ... 41
8. SAŽETAK ... 47
9. SUMMARY ... 50
10. ŽIVOTOPIS ... 53

1. UVOD

Sepsa je klinički sindrom koji nastaje kao posljedica prodora bakterija ili gljivica ili njihovih toksina u cirkulaciju i posljedičnog općeg upalnog odgovora. Javlja se u svim životnim razdobljima. Češća je u novorođenčadi i starijih osoba. Učestalost progresivno raste sa životnom dobi. Sepsa je jedan od važnih uzroka smrti (1). Bolnička smrtnost u slučaju sepse globalno se procjenjuje na 17%, a u slučaju teške sepse na 26% (2).

1.1. Novorođenačka sepsa-definicija

Novorođenačka sepsa je sindrom obilježen općim znakovima infekcije uz bakterijemiju u prvim danima života (do 28. dana života). Nastaje prodorom bakterija ili njihovih toksina u krvotok gdje uz opću reakciju mogu izazvati upale u raznim organima te se manifestira raznim bolestima kao što su: meningitis, pneumonija, pijelonefritis, osteomijelitis i druge (3). Novorođenačku sepsu dijelimo prema vremenu nastanka na ranu i kasnu. Postoje različite definicije rane i kasne sepse jer je klinički jako teško odrediti kada jedna počinje, a druga završava. Tako se u nekim radovima ranom sepsom smatra ona sepsa koja nastane unutar prva 72 sata života (4). U drugima radovima granica je postavljena na četiri dana pa se sepsa unutar prva četiri dana naziva ranom, a ona od četiri do 30 dana kasnom sepsom (5). Prema tradicionalnoj definiciji, ranom sepsom nazivamo onu koja nastane unutar sedam dana od rođenja. Kasna sepsa se javlja od sedmog do 28. dana života kad završava razdoblje novorođenčeta (6).

1.2. Epidemiologija

Sepsa je treći uzrok smrti u novorođenčadi, iza komplikacija vezanih uz preuranjeno rođenje i komplikacija koje nastaju tijekom samog poroda (7). Incidencija neonatalne sepse se na populacijskoj razini procjenjuje kao 2202 na 100000 živorođenih (8). Incidencija se u jedinicama intenzivne terapije penje i do 14% (3). Postoje razlike u incidenciji s obzirom na spol. Veća je incidencija novorođenačke sepse kod muškog spola, kad govorimo o donošenoj novorođenčadi. Ta razlika u incidenciji s obzirom na spol nešto je manja kod nedonoščadi (<2500 g) (9). Općenito, incidencija rane neonatalne sepse iznosi 1-2/1000 slučajeva godišnje, ali ta brojka može biti i do deset puta veća kod nedonoščadi vrlo niske porođajne mase. Smrtnost kod rane neonatalne sepse donošene novorođenčadi (37-42 tjedna gestacije) iznosi 2,6%, a među nedonoščadi (<37 tjedana gestacije) 19,9% (10).

1.3. Etiologija

Uzročnici i način prijenosa u ranoj i kasnoj sepsi se razlikuju. Kod rane sepse govorimo uglavnom o vertikalnom prijenosu s majke na dijete do kojeg može doći *in utero* ili češće u tijeku samog poroda. Porođajni kanal koloniziran je brojnim aerobnim i anaerobnim bakterijama. Izvor infekcije može biti plodna voda kontaminirana bakterijama iz majčinog spolovila, a tijekom poroda često dolazi do aspiracije sekreta u porodnom kanalu (3). Postoje i određeni faktori rizika za nastanak rane neonatalne sepse, a to su: niska porođajna masa, nedonošenost (<37 tjedana), korioamnionitis, vrućica majke tijekom poroda te preuranjeno prsnuće plodovih ovoja, osobito ono koje traje više od 12 sati (11, 12). Jedan od najvažnijih faktora rizika je korioamnionitis. Simptomi i znakovi korioamnionitisa su: vrućica i tahikardija (>100/min) majke, tahikardija fetusa (>160/min), bolna osjetljivost maternice, purulentna amnionska tekućina te leukocitoza majke (>12 000/mm^3). Maternalni faktori rizika za razvoj neonatalne sepse vezani uz korioamnionitis uključuju: dulje trajanje trudova, brojne vaginalne preglede, uređaje koji prate vitalne funkcije fetusa, spontani početak trudova te mekonijsku amnionsku tekućinu (13). Glavni uzročnici rane neonatalne sepse su β-hemolitički streptokok skupine B te *Escherichia coli* (u čak 70% slučajeva). Ostale uzročnike čine druge skupine streptokoka (*Streptococcus Viridans, Streptococcus Pneumoniae), Staphylococcus Aureus, Enterococcus* spp., a od gram negativnih: *Enterobacte*r spp. *Haemophilus influenzae* i *Listeria monocytogenes* (14).

Kasna sepsa nastaje kao posljedica kontakta s okolinom. Glavni izvor infekcije gram-pozitivnim bakterijama (*Streptococcu*s spp, *Staphiylococcus* spp, *Pneumococcus* spp) jest sekret iz nosa, ždrijela ili kontaminirane ruke bolesnika ili kliconoša. Izvor infekcije gram-negativnim bakterijama (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *Pseudomonas* spp.) na novorođenačkim odjelima su ruke osoblja, kontaminirani aparati za vlaženje zraka, pribori za oživljavanje, inkubator, a osobito trajno postavljeni endovaskularni kateteri (3). Među brojnim faktorima rizika za razvoj kasne novorođenačke sepse osobito se ističu: niska porođajna masa, uporaba središnjeg venskog katetera, duljina hospitalizacije u jedinici za intenzivno liječenje novorođenčadi. Osim toga, potpuna parenteralna prehrana i mehanička ventilacija pokazale su se kao značajan faktor rizika kod kateterom uzrokovanih sepsi, osobito rezistentnim sojevima kao što su MRSE (meticilin rezistentni *Staphylococcus epidermidis*) i MRSA (meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus*) (15).

1.4. Patogeneza

Kao reakcija na infekciju uzrokovanu određenim uzročnikom nastaje SIRS (*engl.* Sisttemic inflamatory response syndrome). Kad infektivni uzročnik uđe u organizam pokreću se brojne reakcije potaknute citokinima. Te reakcije imaju i svoje mehanizme povratne sprege kojima se povećava proizvodnja prouplnih čimbenika poput IL-1 (*engl.* Interleucin-1) i TNF-α (*engl.* Tumor necrosis factor-α). Mnoge su reakcije koje citokini posreduju kaskadne (primjerice aktivacija komplementa, kininskog sustava ili sustava koagulacije). Na svakom idućem stupnju takvih reakcija eksponencijalno se povećava broj molekula koje nastaju. Na taj način nastaje sindrom sustavnog upalnog odgovora (SIRS). Razvojem SIRS-a upalni procesi gube svoju biološku svrhu i postaju dominantno štetni. U razvoju SIRS-a postoje tri stupnja. Prvi stupanj obuhvaća lokalnu ozljedu ili infekciju, drugi stupanj je odgovor akutne faze, a treći obuhvaća pojačanje odgovora akutne faze i gubitak homeostaze (16). Sepsa je SIRS u prisustvu infekcije ili sumnje na infekciju. Ona može progredirati u tešku sepsu i septični šok koji posljedično mogu dovesti do multiorganskog zatajenja i smrti. Patofiziološki mehanizmi navedenih stanje su slični.

Prvo dolazi do ulaska infektivnog uzročnika (superantigen ili toksin) u organizam. On može oštetiti stanice (osobito stanice vaskularnog endotela) na više načina, kao što su: aktiviranje makrofaga, izravno djelovanje na endotelne stanice krvnih žila, aktiviranje posrednika iz plazme (komplement, kalikrein-kinin sustav) te oslobađanje posrednika iz stanice (histamin, metaboliti arahidonske kiseline). Nakon aktivacije makrofaga dolazi do oslobađanja raznih posrednika upale. Među njima se osobito ističu TNF-α i IL-1 koji potiču lučenje daljnjih proinflamatornih i antinflamatornih čimbenika. Utjecaj tih čimbenika na organizam je raznolik. Oni povećavaju vaskularnu permeabilnost, dovode do kapilarnog curenja, smanjuju vaskularni tonus te uzrokuju neravnotežu između perfuzije i metaboličkih potreba tkiva. Lučenje IL-1 i metabolita arahidonske kiseline dovodi do nastanka vrućice. Osim toga, lučenje metabolita arahidonske kiseline može dovesti do tahipneje, ventilacijsko- perfuzijskih poremećaja i mliječne acidoze (odraz prelaska iz aerobnog u anaerobni metabolizam). Dušični oksid, kojeg luči ili endotel ili sami posrednici upale, dovodi do hipotenzije. Postoje i posrednici upale koji oštećuju funkciju miokarda. Tu se osobito ističu TNF i neki interleukini, a daljnjem oštećenju doprinosi i trošenje kateholamina, povećano lučenje beta endorfina i proizvodnja miokardijalnog dušikovog oksida (17, 18).

Septični šok u patogenetskom smislu primarno se svrstava u vazohipotoničke šokove. Razlikujemo dvije faze u razvoju septičnog šoka. Prva je hiperkinetska faza u kojoj prevladava vazodilatacija praćena smanjenim sustavnim žilnim otporom i povećanim (ili normalnim) srčanim minutnim volumenom. Krvni tlak se počinje smanjivati kad je povećanje minutnog volumena nesrazmjerno smanjenju perifernog otpora. Velika količina tekućine i bjelančevina gubi se u intersticij, smanjuje se cirkulirajući volumen krvi, udarni i minutni volumen (18). To je druga, hipovolemična faza septičnog šoka. Smanjenju minutnog volumena doprinose i različiti encefalini i endorfini (kardiodepresori), hipoksija tkiva i acidoza. Zbog skupnog djelovanja gubitka tekućine iz krvotoka i teške depresije miokarda može doći do teške hipotenzije i posljedičnog smrtnog ishoda (17, 18).

1.5. Klinička slika

Simptomi i znakovi neonatalne sepse uglavnom su nespecifični. Simptomi mogu biti vezani uz samo jedan organski sustav (npr. tahipnea) ili više sustava (fulminantni tijek nakon kojeg slijedi multiorgansko zatajenje i smrt). Prvi simptomi obično uključuju odbijanje hrane, povraćanje, napetost trbuha, nemir ili letargiju te marmoriziranu ili blijedu kožu (3). Simptomi vezani za respiratorni sustav obično uključuju tahipneu (i to broj udaha >60/min), stenjanje, uvlačenje prsnog koša (kao znak dispneje), centralnu cijanozu. Cirkulatorni simptomi su: slaba perfuzija, slab i ubrzan puls, snižen tlak, produljeno vrijeme kapilarnog punjenja, hladne ruke i noge. Od gastrointestinalnih simptoma se ističu žutica i abdominalna distenzija, moguć je i paralitički ileus. Sepsa može započeti i kao edem i crvenilo određenih zglobnih područja. Moguće su i razne kožne promjene: od pustula do periumbilikalnog eritema. Neurološki možemo naći hipotoniju, pospanost ili gubitak svijesti, konvulzije, bezvoljnost te ispupčenu fontanelu (19, 3).

Vrućica, kao opći simptom infekcije kod novorođenčadi je tek u 50% slučajeva viša od 37,8°C. Sama pojava vrućice ne znači nužno infekciju. Dijagnostički vrijednim smatramo vrućice u trajanju duljem od jednog sata. Vrućica najčešće ne dolazi sama već uz nju obično imamo znakove infekcije nekog organskog sustava (npr. meningitis, pneumonija, osteomijelitis, pijelonefritis) (9).

1.5.1. Meningitis

Meningitis je česta popratna pojava koja ide uz sepsu. Pojavljuje se u otprilike 20% slučajeva sepse novorođenačke dobi. Uzročnici meningitisa u novorođenačkoj dobi su: *Streptococcus agalactiae, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Listeria monocytogenes,*

Seratia marcescens, Pseudomonas aeruginosa te *Salmonella* spp (20). Beta-hemolitički streptokok skupine B i *Escherichia coli* uzročnici su novorođenačkog meningitisa u čak dvije trećine slučajeva. Osobitu pažnju treba posvetiti djeci vrlo niske porođajne mase koja su dugo vremena bila hospitalizirana. Kod njih u obzir kao uzročnici dolaze enterokoki i gentamicin-rezistentni gram-negativni bacili. Kod bolesnika koji su imali vaskularni kateter treba obratiti pozornost na *Staphylococcus aureus* i koagulaza-negativne stafilokoke (21). Simptomi meningitisa nisu specifični. Ističu se poremećaji svijesti, konvulzije, vrućica i letargija. Ispupčena fontanela i meningealni znaci rijetko se pojavljuju. Ventrikulitis i subduralni empijem, kao komplikacije meningitisa, češći su u novorođenčadi (3). Uzročnik meningitisa u 75-80% terminske novorođenčadi može se izolirati iz hemokulture (jer je isti kao i uzročnik sepse) (9). Međutim, treba naglasiti da u čak jedne trećine djece niske porođajne mase (<1500 g) postoji dokazani meningitis bez sepse (22).

1.6. Dijagnostika

Sepsa se može dijagnosticirati na nekoliko razina. Tako razlikujemo kliničku dijagnostiku, laboratorijsku dijagnostiku i mikrobiološku dijagnostiku. Ipak, zlatnim standardom u dijagnozi sepse smatra se pozitivan nalaz hemokulture.

1.6.1. Klinička dijagnostika

Dijagnozu SIRS-a u pedijatrijskoj dobi možemo postaviti kad su ispunjena minimalno dva od četiri moguća kriterija. Prvi kriterij je tjelesna temperatura koja mora biti <36°C ili > 38,5°C. Drugi kriterij je frekvencija pulsa, pa ja značajan znak tahikardija, odnosno frekvencija pulsa koja je veća za dvije standardne devijacije od normale za dob ili bradikardija (kod djece mlađe od godinu dana) koja iznosi manje od desete percentile od prosjeka za određenu dob. Treći kriterij je frekvencija disanja koja mora biti veća od dvije standardne devijacije od normale za dob ili akutna potreba za mehaničkom ventilacijom koja u podlozi nema neuromuskularnu bolest. Četvrti kriterij je leukocitoza ili leukopenija ili >10% nezrelih neutrofila u krvnoj slici (23).

Sepsa se definira kao SIRS u prisustvu infekcije ili sumnje na infekciju. Ona može početi kao sistemna infekcija (npr. bakterijemija, viremija ili fungemija) ili kao lokalna infekcija (npr. meningitis, pneumonija, pijelonefritis). Sepsa može progredirati u tešku sepsu i septični šok. Ta stanja mogu progredirati do multiorganskog zatajenja te dovesti do smrti (17). Teška sepsa se definira kao sepsa uz jedan od tri sljedeća kriterija. Prvi kriterij je kardiovaskularna disfunkcija, drugi je akutni respiratorni distres sindrom, a treći disfunkcija dva ili više organskih sustava. Kardiovaskularnom disfunkcijom smatramo onu koja traje i

nakon primjene >40 ml/kg izotonične tekućine u vremenu od jednog sata. Hipotenzija u kojoj su vrijednosti tlaka manje od pete percentile prosjeka za dob ili sistolički tlak manji od dvije standardne devijacije od prosjeka za dob te postojanje potrebe za vazoaktivnim lijekovima kako bi se održao odgovarajući tlak znakovi su teškog zatajenja cirkulacije. Kardiovaskularnom disfunkcijom smatramo i pojavu barem dva kriterija iz Tablice 1 (23).

Tablica 1. Dijagnostički kriteriji za kardiovaskularnu disfunkciju

Dijagnostički kriterij	**Vrijednosti**
Metabolička acidoza nepoznatog uzroka	Deficit baza >5 mEq/L
Laktati u arterijskoj krvi	2 puta veći od normale
Oligurija	<0,5 ml/kg/h
Produljeno rekapilarizacijsko vrijeme	>3 sekunde
Razlika između centralne i periferne temperature	>3°C

Za dijagnozu ARDS-a (*engl.* Acute respiratory distress syndrome) potreban je jedan od dva kriterija. Prvi kriterij je omjer parcijalnog tlaka kisika u krvi naspram frakciji udahnutog kisika koji mora biti ≤300 mg/Hg. Drugi kriterij je postojanje bilateralnih infiltrata na radiogramu pluća, a bez znakova zatajenja lijevog srca (23).

Za dijagnozu septičnog šoka potrebna je sepsa uz znakove kardiovaskularne disfunkcije. Septički šok posljedično može dovesti do MODS-a (*engl.* Multiorgan disorder syndrome) koji je definiran kao poremećaj homeostaze u organima čija funkcija može biti održana jedino medicinskom intervencijom (23).

1.6.2. Laboratorijska dijagnostika

U laboratorijsku dijagnostiku spadaju hematološki pokazatelji sepse i biokemijski pokazatelji sepse. Hematološke pokazatelje čine: ukupan broj leukocita, ukupan broj neutrofila, udio nezrelih u ukupnom broju neutrofila, broj trombocita. U biokemijske pokazatelje spadaju CRP (C-reaktivni protein) i prokalcitonin kao reaktanti akutne faze.

Od laboratorijskih pretraga u dijagnostici neonatalne sepse ističe se ukupni broj leukocita. Istraživanja su pokazala kako ukupan broj leukocita može biti prediktor rane neonatalne sepse. Ukupan broj leukocita manji od 5000/mm^3, a osobito manji od 1000/mm^3 ima visoku specifičnost, ali malu osjetljivost kod dijagnosticiranja rane neonatalne sepse. Za

razliku od toga, ukupan broj leukocita veći od 20000/mm^3 nije pokazao dijagnostički značajnu vrijednost kod rane neonatalne sepse (24). Postoje i istraživanja koja su izračunala osjetljivost i specifičnost ukupnog broja leukocita u dijagnosticiranju rane sepse. Specifičnost za broj leukocita manji od 5000/mm^3 je 94%, a osjetljivost svega 50% (25).

U kasnoj neonatalnoj sepsi leukopenija, ali i leukocitoza mogu biti dijagnostički značajne. Istraživanja su pokazala da su kod većine oboljele, ali i kod zdrave djece vrijednosti leukocita između 5000/mm^3 i 20000/mm^3. Leukopenija ispod 1000/mm^3 i leukocitoza viša od 50000/mm^3 pokazale su visoku specifičnost (99%) u dijagnosticiranju kasne neonatalne sepse (26).

U dijagnozi rane sepse, osim ukupnog broja leukocita, važan je i ukupan broj neutrofila te udio nezrelih neutrofila u ukupnom broju. Ukupan broj neutrofila manji od 1000/mm^3 pokazao je visoku specifičnost, ali nisku osjetljivost kod rane neonatalne sepse (27). Međutim, ovaj podatak moramo uzeti s dozom rezerve jer je za djecu jako niske porođajne mase (<1500 g) karakteristična neutropenija u prvim danima života koja ne mora imati veze sa sepsom (28). S druge strane, za kasnu neonatalnu sepsu karakteristična je neutrofilija (26). Udio nezrelih neutrofila u ukupnom broju neutrofila >0,2, a osobito >0,5 imao je nisku osjetljivost (54,6%, odnosno 21,9%), a visoku specifičnost (73,7%, odnosno 95,7%) i visoku negativnu prediktivnu vrijednost (99,2%, odnosno 99,0%) u ranoj sepsi (24). Kod kasne sepse se udio nezrelih neutrofila veći od 0,2 pokazao dijagnostički zanimljivim, ali je osjetljivost i tu bila niska (26).

Trombocitopenija se može javiti i u ranoj i u kasnoj neonatalnoj sepsi. Uglavnom je povezana s gram-negativnom sepsom, ali i visokim mortalitetom. Istraživanja su pokazala da se trombocitopenija javlja u 50% neonatalnih sepsi (<150 x10^9/L), a u 20% neonatalnih sepsi javlja se teška trombocitopenija (<50 x10^9/L). U nekim istraživanjima nađena je povezanost između trombocitopenije i hipertenzije majke (29).

CRP (C-reaktivni protein) reaktant je akutne faze koji proizvodi jetra. Poluvrijeme mu je 24-48 sati, a u prosjeku treba 10-12 sati da se promijeni koncentracija CRP-a u plazmi nakon infekcije (30). Osjetljivost CRP-a kao parametra upale, prema pojedinim istraživanjima, iznosi 60% dok njegova specifičnost i pozitivna prediktivna vrijednost iznose 93-100%. Međutim serijska mjerenja CRP-a povećavaju osjetljivost na 82%, odnosno 84% (31). U obzir valja uzeti i stanja kod nedonoščadi koja mogu izazvati povećanje CRP-a, a nisu povezana sa sepsom poput hemolize, korioamnionitisa majke, aspiracije mekonija (32). Novija istraživanja su pokazala da povećanje CRP-a u ranoj sepsi ima osjetljivost 65,6%, a specifičnost 82,7%. Kad govorimo o kasnoj sepsi osjetljivost CRP-a je 77,4%, a specifičnost 81,7% (33).

Prokalcitonin je reaktant akutne faze koji proizvode hepatociti i makrofagi. On se povećava 4-6 sati nakon što infektivni uzročnik uđe u organizam i ostaje povećan iduća 24 sata (34). Prokalcitonin pokazuje veću osjetljivost i specifičnost od CRP-a u dijagnozi neonatalne sepse (osjetljivost do 87%, a specifičnost do 100%) (31). Kada govorimo o ranoj sepsi nova istraživanja su pokazala da prokalcitonin ima osjetljivost 73,6%, a specifičnost 82,8%. U kasnoj sepsi osjetljivost je 77,4%, a specifičnost 75,6% (33). Za razliku od CRP-a, prokalcitonin nije povišen u novorođenčadi čije su majke imale korioamnionitis ili u novorođenčadi s aspiracijom mekonija ili virusnom infekcijom pa možemo zaključiti da je u dijagnostičkom smislu pouzdaniji (35).

Ostale biokemijske pokazatelje upale možemo podijeliti u dvije skupine. Prvu skupinu čine citokini, a drugu markeri stanične površine. Od citokina u dijagnostici se ističu interleukin-1β, interleukin-6, interleukin-8, SILR-2 (*engl.* Interleucin-2 solubile receptor) i TNF-α (30). Navedeni citokini često znaju biti povišeni i prije reaktanata akutne faze, što bi ih činilo idealnim za ranu dijagnozu neonatalne sepse. Međutim, njihova vrijednost se i brzo spusti. Stoga se smatra da bi uporaba interleukina i nekog od reaktanata akutne faze (CRP ili prokalcitonin) bila optimalna opcija (36).

Markeri stanične površine CD-11β i CD-64 (*engl.* cluster of diferentiation) pokazali su se visoko osjetljivim i specifičnim u dijagnostici neonatalne sepse. CD-64 ima najveću osjetljivost (97%), specifičnost (90%) i negativnu prediktivnu vrijednost (99%) od svih biokemijskih parametara upale. CD-11β kao dijagnostički parametar precizniji je u dijagnostici rane nego kasne sepse (31). Ako u dijagnostici koristimo kombinaciju IL-6, CRP-a i CD-64, negativna prediktivna vrijednost takvog testa može doći do 100% uz visoku specifičnost (37).

1.6.3. Mikrobiološka dijagnostika

Zlatnim standardom u dijagnostici novorođenačke sepse smatra se pozitivna hemokultura. Uz nju se još uzima lumbalna punkcija i urinokultura. Pojedinačna hemokultura ne mora uvijek biti pozitivna, unatoč tome što infekcija postoji. Istraživanja su pokazala kako je incidencija rane sepse dokazane hemokulturom niska. Tako čak šest do šesnaest puta više novorođenčadi koja boluje od rane sepse prima antibiotsku terapiju bez dokazanog uzročnika (38). Postoje brojni razlozi zašto nalaz hemokulture može biti nepouzdan, a to su: mali volumen krvi koji se uzme, prethodno korištenje antibiotika te razine bakterijemije. Definirano je da se za hemokulturu mora uzeti minimalno 1 ml krvi, međutim često se uzme manji uzorak (39). Istraživanja su pokazala kako kod bakterijemija niske razine (≤10 CFU- *engl.* Colony Forming

Units/ml) postoji šansa da čak 60% kultura bude lažno negativno ako se uzimaju uzorci krvi od 0,5 ml (40).

Lumbalna punkcija izvodi se u novorođenčadi kod koje sumnjamo na meningitis. Često se radi i kultura likvora kako bi se izolirao mogući uzročnik. Kod meningitisa, ovisno o uzročniku imamo različite nalaze likvora. Budući da je kod meningitisa povezanog sa sepsom uzročnik najčešće bakterija, nalaz likvora pokazuje snižene vrijednosti glukoze, a povišene vrijednosti proteina i ukupnog broja leukocita. Od leukocita dominiraju neutrofili (70-90%) te uglavnom imamo neutrofiliju (>1000/mm^3), a rjeđe je moguća i neutropenija (<100/mm^3). Jako je bitno uzeti kulturu likvora jer nekad broj leukocita i razina proteina u likvoru mogu biti u granici normalnih vrijednosti, a dijete svejedno može imati meningitis (9).

1.7. Terapija

Osim specifične terapije koja djeluje na uzročnika (antimikrobna terapija), u liječenju novorođenačke sepse jako je bitna i suportivna terapija.

1.7.1. Antimikrobna terapija

U liječenju novorođenačke sepse iznimno je bitno djelovati što je prije moguće. Empirijsku antimikrobnu terapiju potrebno je primijeniti već u prvom satu nakon postavljene sumnje na moguću sepsu (41). Kako se terapija uključuje i prije pozitivnog nalaza hemokulture događa se da od sepse budu liječena i djeca koja sepsu uopće nisu imala. Omjer nepotrebno liječenih iznosi 15-28 naspram jednog oboljelog. Kod antibiotske terapije treba uzeti u obzir radi li se o ranoj ili kasnoj sepsi. Budući da rana i kasna sepsa imaju različite potencijalne uzročnike ni antibiotici kojima se započinje liječenje nisu identični. Kod rane sepse sumnjamo na β-hemolitički streptokok skupine B ili na gram-negativne bakterije (prvenstveno *E.coli*). U skladu s tim obično počinjemo s antibioticima prvog reda, a to su ampicilin i aminoglikozid (npr.gentamicin). Možemo upotrijebiti i kombinaciju aminoglikozida i cefalosporina treće generacije (npr. ceftriakson). Antibiotici se daju intravenski. Ako sumnjamo na meningitis doza ampicilina ili penicilina G u terapiji mora se udvostručiti, u terapiju se treba uključiti i cefalosporin. Trajanje antibiotske terapije ovisi o kliničkoj slici i kontrolnim mikrobiološkim nalazima (3).

Kod kasne sepse u obzir treba uzeti *Staphylococcusa aureusa* kao uzročnika, stoga u terapiji uz ampicilin treba dodati i penicilin rezistentan na penicilazu poput kloksacilina. Ako sumnjamo na bolnički soj stafilokoka u terapiju treba uvrstiti vankomicin (antibiotik rezerve). U liječenju pseudomonasa postoje dvije mogućnosti. Koristimo ili kombinaciju antipseudomonasnog cefalosporina (npr. ceftazidim) s aminoglikozidom ili karbapeneme.

Anaerobi također mogu biti uzročnici neonatalne sepse. Njih liječimo metronidazolom ili klindamicinom. Ne smijemo zaboraviti ni gljivične uzročnike. Tu se osobito ističe Candida koju liječimo primarno flukonazolom, a u slučaju rezistencije amfotericinom B. Postoje i slučajevi kad se bakteriološki uzročnik ne može izolirati, a drugi uzročnici (virusi) se isključe. Tada ovisi o kliničkom stanju djeteta hoćemo li nastaviti antibiotsku terapiju ili ne. Ako je kliničko stanje djeteta loše, potrebno je nastaviti antimikrobnu terapiju usprkos negativnim kulturama, i to u trajanju od dva tjedna (3).

1.7.2. Suportivna terapija

Uz antibiotsku terapiju koju je potrebno započeti odmah čim se prepozna teška sepsa ili septički šok, bitna je i suportivna terapija, primarno nadoknada tekućine. Stanje šoka liječi se bolusima kristaloida, i to 20 ml/kg. Preporučena vrijednost hemoglobina ne bi smjela biti ispod 7-9 g/l. Nakon primjene bolusa tekućine za liječenje šoka potrebno je dati ionotropne lijekove (noradrenalin, dopamin, dobutamin). Hidrokortizon je također lijek izbora u teškoj sepsi. Nekad je potrebno dati i albumine (41). Cilj ovih mjera je postizanje: kapilarnog punjenja $\leq$2 sekunde, palpabilnog perifernog pulsa, izlučivanja urina u količini ne manjoj od 2 ml/kg/h te normalan mentalni status kao znak oporavka (42). S obzirom da u patogenezi septičnog šoka bitnu ulogu ima hipoksija u perifernim tkivima i hipermetaboličko stanje, nužno je primijeniti kisik te smanjiti potrošnju energije (mehanička ventilacija, sedacija, antikonvulzivna terapija, termoneutralna sredina u inkubatoru). Primjenom kateholamina ili eventualnom transfuzijom krvi mogla bi se poboljšati doprema kisika tkivima (3).

1.8. Prognoza

Smrtnost od neonatalne sepse procjenjuje se između 11% i 19% (8). Smrtnost u jedinicama intenzivnog liječenja može biti i do 30%. Kod onih koji prežive, osobito ako se radi i o meningitisu, moguće su neurološke posljedice (3).

1.9. Prevencija

U prevenciji rane neonatalne sepse razlikujemo opće i specifične mjere. U opće mjere spada pranje ruku. Osoblje bi se trebalo presvlačiti pri ulasku u jedinicu intenzivnog liječenja, a aktivno bolesnima ulaz u jedinicu intenzivnog liječenja treba biti zabranjen. Uz pranje ruku u opće mjere spada i redovita sterilizacija medicinske opreme kao i održavanje inkubatora te njega pupkovine (potencijalni izvor infekcije) (3). Bitno je naglasiti da je veća incidencija sepse u bolesnika sa središnjim venskim kateterom kao i kod onih na potpunoj parenteralnoj prehrani (15).

Od specifičnih mjera prevencije ističe se kemoprofilaksa streptokoka skupine B. Ona se preporuča trudnicama koje su nositeljice streptokoka skupine B u vagini ili rektumu, kod kojih je streptokok skupine B dokazan u urinu te trudnicama koje su već rodile dijete s dijagnosticiranom infekcijom streptokokom. Te trudnice bi tijekom poroda trebale primati antibiotsku terapiju ampicilnom. Početna doza ampicilina je 2 g intravenski, a zatim se nastavi s 1 g svaka 4 sata do rođenja djeteta (3). Osim toga preporuča se i prevencija gljivičnih infekcija flukonazolom u trajanju 1-6 tjedana kod nedonoščadi jako niske porođajne mase. Na ovaj se način pokušava smanjiti incidencija gljivičnih sepsi u neonatalnim jedinicama intenzivnog liječenja (9).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Ispitati učestalost te ishod novorođenčadi liječene od sepse u Zavodu za intenzivnu pedijatriju Klinike za dječje bolesti KBC-a Split u razdoblju od 1. siječnja 2003. do 31. prosinca 2018.

2. Ispitati utjecaj spola, porodne mase i duljine, dobi, poroda po redu, gestacijske dobi pri rođenju, Apgar zbroja u 1. i 5. min, perinatalne anamneze, pridruženih dijagnoza, upalnih parametara (CRP, prokalcitonin, leukociti, trombociti), mikrobioloških uzoraka (hemokultura, kultura likvora), načina liječenja (konvencionalna strojna ventilacija, HFOV- *engl.* High frequency oscillatory ventilation, n-CPAP- *engl.* nasal Continuous possitive airway pressure, surfaktant, NO-dušikov oksid, antibiotici, ionotropi), duljine hospitalizacije te duljine preživljenja u odnosu na vrstu sepse (rana ili kasna).

Hipoteze:

1. Veći je udio nedonoščadi nego donošene novorođenčadi oboljele od sepse.

2. Među oboljelima veći je udio novorođenčadi s kasnom sepsom.

3. U djece koja su dulje hospitalizirana češći je smrtni ishod.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Organizacija studije

Provedeno je retrospektivno presječno istraživanje. Istraživanje je prema ustroju kvalitativno, a po intervenciji i obradi podataka radi se o istraživanju deskriptivnog tipa.

3.2. Ispitanici

Ispitanici su novorođenčad (djeca od rođenja do 28. dana života) liječena od sepse u Zavodu za intenzivnu pedijatriju Klinike za dječje bolesti KBC-a Split u razdoblju od 1. siječnja 2003. do 31. prosinca 2018.

Kriteriji uključenja:

1. Novorođenčad oba spola u dobi od 0 do 28 dana koja je liječena od sepse.

Kriteriji isključenja:

1. Novorođenčad koja je starija od 28 dana.

3. Bolesnici koji su imali nepotpunu dokumentaciju.

3.3. Mjesto studije

Istraživanje je provedeno u Zavodu za intenzivnu pedijatriju Klinike za dječje bolesti KBC-a Split.

3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka

Izvor podataka je bolnička medicinska dokumentacija.

3.4.1. Primarne mjere ishoda

Primarne mjere ishoda su ispitati pojavnost sepse u šesnaestogodišnjem razdoblju u Zavodu za intenzivnu pedijatriju Klinike za dječje bolesti KBC-a Split te ishod oboljele novorođenčadi.

3.4.2. Sekundarne mjere ishoda

Sekundarne mjere ishoda su usporedba oboljele novorođenčadi po dobi, spolu, porodnoj masi i dužini, Apgar zbroju u 1. i 5. minuti, perinatalnoj anamnezi, pridruženim dijagnozama, laboratorijskim parametrima upale, mikrobiološkim uzorcima, načinu liječenja, duljini hospitalizacije i duljini preživljenja u odnosu na vrstu sepse (rana ili kasna).

3.4.3. Statistička obrada podataka

Prikupljeni podaci uneseni su u Microsoft Excel program za tablični prikaz. Podaci su obrađeni u statističkom programu Med Calc (MedCalc Software Inc., Ostend, Belgija). Kvantitativni podaci su prikazani uz pomoć medijana i interkvartilnog raspona (IQR). Za usporedbu kvantitativnih podataka između dviju skupina korišten je Mann-Whitney test.

Kvalitativni podaci prikazani su uz pomoć tablica kontigencije, a za njihovu statističku obradu korišten je Hi-kvadrat test. Log-rank test korišten je za usporedbu preživljenja između dviju skupina. Rezultati su interpretirani na razini značajnosti $p<0,05$.

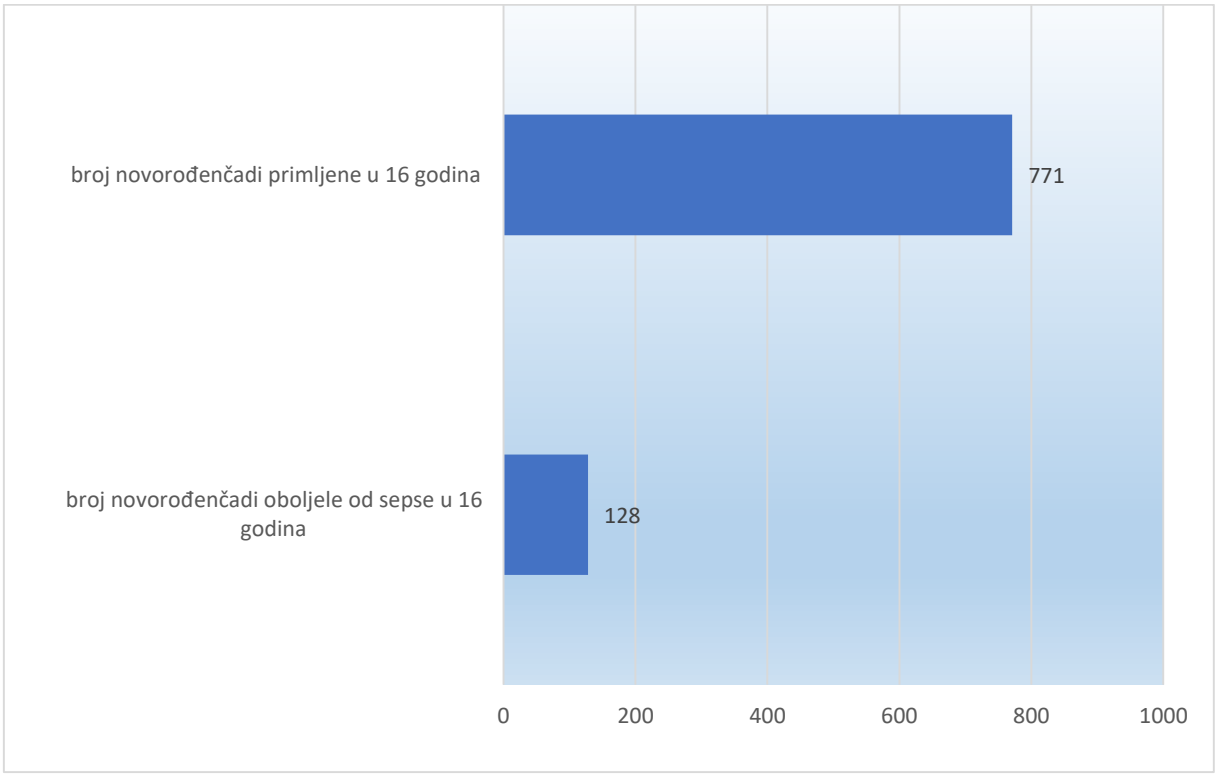
3.5. Opis istraživanja

Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine u odnosu na vrstu sepse: rana (do 7. dana života), kasna (od 8. do 28. dana života). Ispitanike smo kategorizirali s obzirom na:

a) demografske podatke (spol, dob)
b) antropometrijske podatke (porođajna masa i dužina, gestacijska dob, Apgar zbroj u 1. i 5. minuti)
c) majčinu porodnu anamnezu (broj poroda, perinatalna anamneza)
d) pridružene dijagnoze
e) dijagnostičke postupke (laboratorijska dijagnostika: vrijednosti leukocita, trombocita, CRP-a, prokalcitonina; mikrobiološka dijagnostika: hemokultura, kultura likvora)
f) terapijske postupke (način ventilacije: konvencionalna strojna ventilacija, HFOV, NO, n-CPAP; primjena surfaktanta, ionotropnih lijekova, antibiotika)
g) ishod (duljina hospitalizacije, duljina preživljenja)

4. REZULTATI

Od 1. siječnja 2003. do 31. prosinca 2018. god. u Zavodu za intenzivnu pedijatriju Klinike za dječje bolesti KBC-a Split liječeno je 771 novorođenče. Od ukupnog broja njih 128 (16,6%) imalo je sepsu, što prikazuje Slika 1.



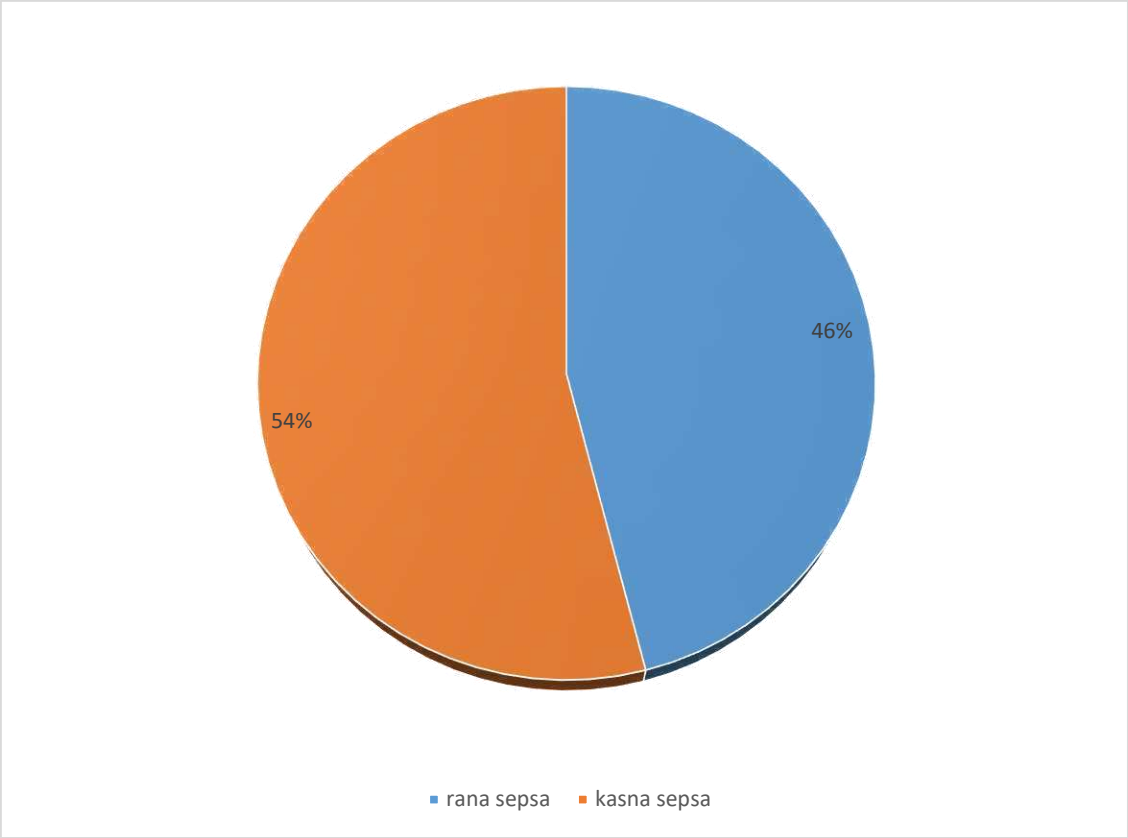
Slika 1. Odnos ukupnog broja primljene novorođenčadi i novorođenčadi sa sepsom u 16 godina

Raspodjela broja slučajeva sepse po godinama nalazi se u Tablici 2. Najveća učestalost sepse među djecom liječenom u Zavodu za intenzivnu pedijatriju Klinike za dječje bolesti KBC-a Split zabilježena je 2016. godine, a iznosila je 28% (14 slučajeva od ukupno 50 hospitalizirane novorođenčadi). Najmanja učestalost bila je 2012. godine, i to 7,57% (4 slučaja od 53 hospitalizirane novorođenčadi).

Tablica 2. Raspodjela ukupnog broja novorođenčadi i novorođenčadi sa sepsom po godinama

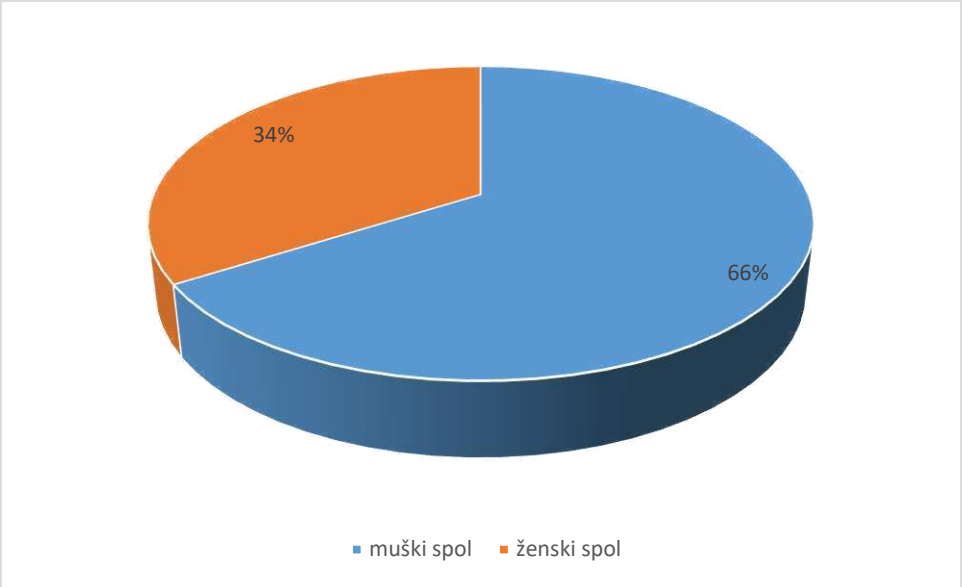
godina	Novorođenčad ukupno	Novorođenčad oboljela od sepse	Učestalost n (%)
2003.	52	7	13,46
2004.	42	6	14,29
2005.	46	10	21,74
2006.	47	9	19,15
2007.	62	10	16,13
2008.	44	7	15,91
2009.	34	4	11,76
2010.	51	7	13,73
2011.	44	4	9,1
2012.	53	4	7,57
2013.	59	12	20,34
2014.	65	9	13,85
2015.	41	10	24,39
2016.	50	14	28,0
2017.	44	8	18,18
2018.	37	7	18,92

Od ukupnog broja novorođenčadi 59 (46%) imalo je ranu sepsu, a 69 (54%) kasnu sepsu, što prikazuje Slika 2.



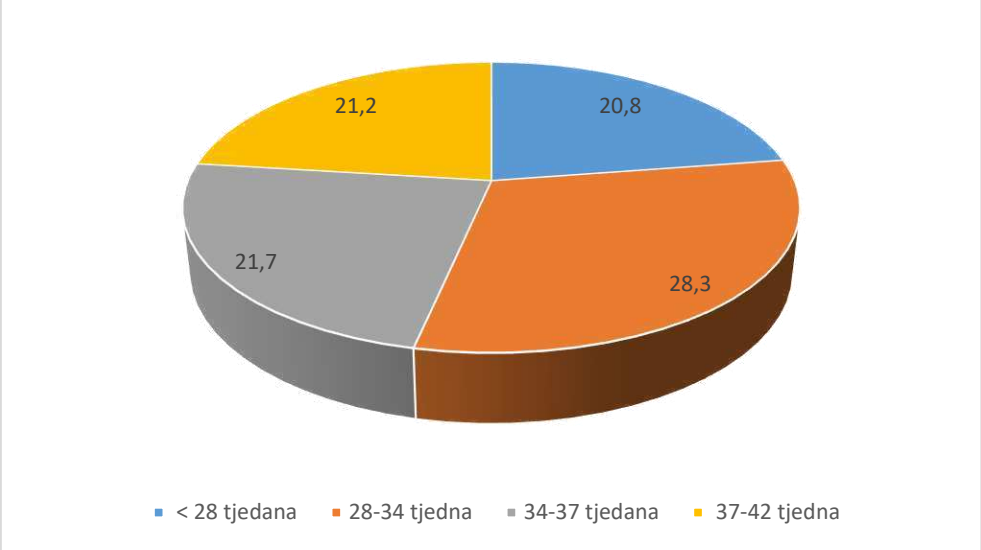
Slika 2. Raspodjela novorođenčadi prema vrsti sepse

Podatke o porođajnoj masi imali smo za 119 ispitanika. Medijan mase djece sa sepsom iznosi 2255 g (IQR: 1447,5-3125). Podatke o porođajnoj duljini imali smo za 98 novorođenčadi, a medijan duljine iznosi 46,5 cm (IQR: 40-50). Od ukupnog broja novorođenčadi njih 82 (66%) bilo je muškog spola, a njih 43 (34%) ženskog spola. Raspodjelu ispitanika po spolu prikazuje Slika 3. Među oboljelima od rane sepse bila su 34 (59%) dječaka i 24 (41%) djevojčice. U skupini kasne sepse bilo je 48 (72%) dječaka i 19 (28%) djevojčica. Nije nađen statistički značajan utjecaj spola u odnosu na vrstu sepse (p=0,180).



Slika 3. Raspodjela novorođenčadi prema spolu

Novorođenčad smo prema gestacijskoj dobi podijelili u 4 skupine. Podatke smo imali za 120 ispitanika**.** Unutar prve skupine (<28 tjedana) bilo je 25 (20,8%) novorođenčadi. Od toga ih je 10 (17,9%) bilo oboljelih od rane sepse, a 15 (23,4%) od kasne sepse. Unutar druge skupine (28-34 tjedna) bila su 34 ispitanika (28,3%). Njih 13 (23,2%) imalo je ranu sepsu, a njih 21 (32,8%) kasnu sepsu. Unutar treće skupine (34-37 tjedana) bilo je 26 ispitanika (21,7%). Od toga 15 (26,8%) je bolovalo od rane sepse, a 11 (17,2%) od kasne sepse. U četvrtoj skupini (37-42 tjedna) bilo je 35 djece (21,2%), 18 (32,1%) je imalo ranu sepsu, a 17 (26,6%) kasnu sepsu (Slika 4, Tablica 3). Ukupno je bilo 35 (21,2%) donošene novorođenčadi i 85 (78,8%) nedonoščadi (<37 tjedana gestacije).



Slika 4. Raspodjela novorođenčadi prema gestacijskoj dobi

Razdioba novorođenčadi prema gestacijskoj dobi nije se statistički značajno razlikovala u odnosu na vrstu sepse (p=0,391).

Podatke o broju poroda majke imali smo za 121 ispitanika. Ovisno o broju poroda podijelili smo ih u tri kategorije. U prvoj kategoriji su bile majke koje su imale samo 1 porod. Njih je bilo 57 (48,7%). Unutar skupine rane sepse bilo ih je 26 (47,3%), a unutar skupine kasne sepse 31 (50%). Druga kategorija obuhvaćala je majke koje su imale dva poroda. Ukupno ih je bilo 31 (26,5%). U skupini rane sepse bilo ih je 18 (32,7%), a u skupini kasne sepse 13 (21%). Treća kategorija obuhvaćala je majke koje su imale više od dva poroda. Bilo ih je 29 (24,8%), od toga u skupini rane sepse 11 (20%), a u skupini kasne sepse 18 (29%). Nismo našli statistički značajnu razliku u odnosu na vrstu sepse (p=0,283). Ti su podaci prikazani u Tablici 3.

Podatke o dobi prijema imali smo za sve ispitanike. Medijan dobi pri primitku je 1 dan (IQR: 1-8). Za ranu sepsu medijan dobi pri primitku bio je 1 dan (IQR: 1-2). Za kasnu sepsu medijan dobi pri primitku bio je 2 dana (IQR: 1-15). Kod dobi prijema smo našli statistički značajnu razliku u odnosu na vrstu sepse ($p < 0,001$). Podaci su prikazani u Tablici 3.

Analizirali smo i Apgar zbroj u 1. i 5. minuti. Imali smo podatke za 111 ispitanika o Apgar zbroju u 1. minuti, a za 81 ispitanika o Apgar zbroju u 5. minuti. Medijan za Apgar zbroj u prvoj minuti iznosio je 8 (IQR: 5,5-9). Za ranu sepsu medijan je bio 8 (IQR: 6-9), a za kasnu također 8 (IQR: 3,5-9). Medijan za Apgar zbroj u petoj minuti iznosio je 8 (IQR: 7-9). Za ranu sepsu medijan je bio 8 (IQR: 7-10), a za kasnu isto 8 (IQR: 6-9). Apgar zbroj u 1. i 5. minuti nije pokazao statistički značajnu razliku u odnosu na vrstu sepse (p=0,309; odnosno p=0,242). Ti su podaci prikazani u Tablici 3.

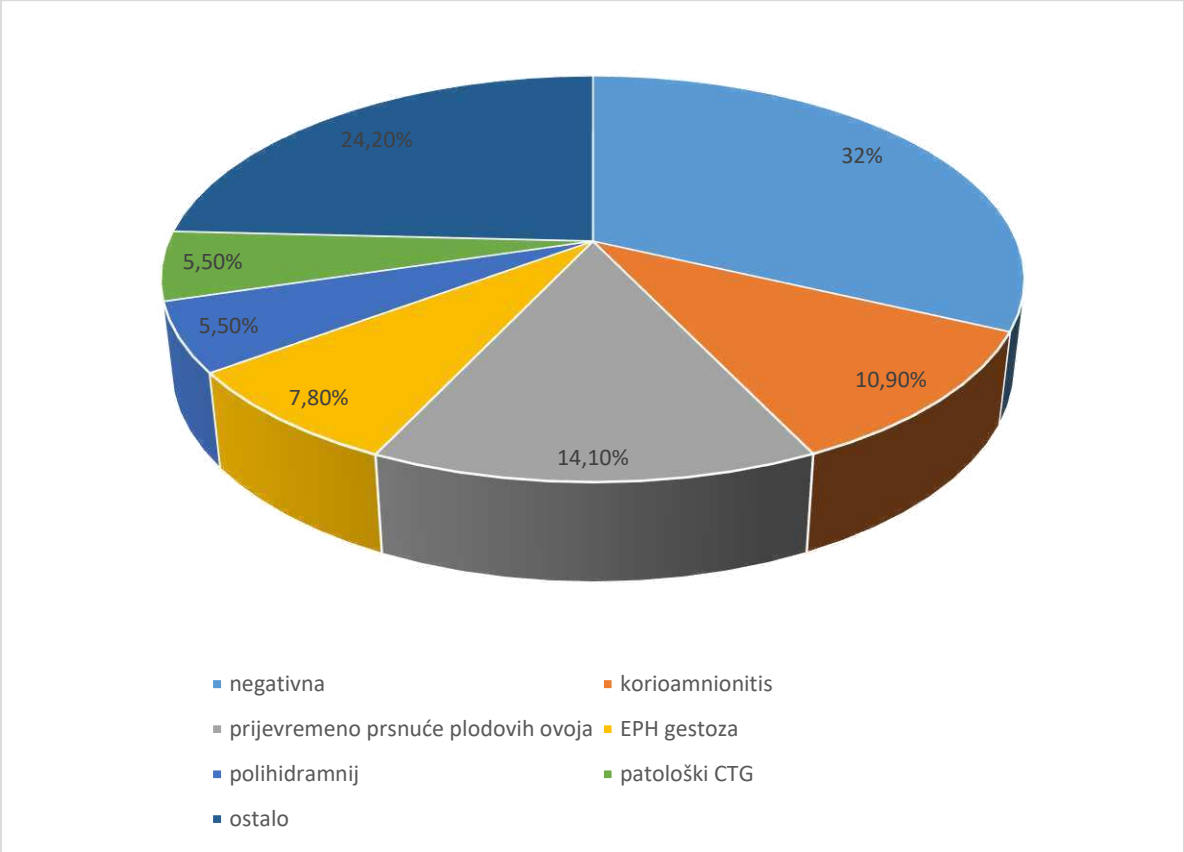
.

Tablica 3. Prikaz općih varijabli ukupno i u odnosu na vrstu sepse u novorođenčadi

			Vrsta sepse		
		Ukupno	**Rana (n=59)**	**Kasna (n=69)**	**p**
Spol, n (%)	dječaci	82 (66)	34 (59)	48 (72)	0,180*
	djevojčice	43 (34)	24 (41)	19 (28)	
Broj poroda, n (%)	1	57 (48,7)	26 (47,3)	31 (50)	0,283*
	2	31 (26,5)	18 (32,7)	13 (21)	
	>2	29 (24,8)	11 (20)	18 (29)	
Gestacijska dob (tj.), n (%)	≤28	25 (20,8)	10 (17,9)	15 (23,4)	0,391*
	28,1-34	34 (28,3)	13 (23,2)	21 (32,8)	
	34,1-37	26 (21,7)	15 (26,8)	11 (17,2)	
	37,1-42	35 (21,2)	18 (32,1)	17 (26,6)	
Dob prijema (dan)	Medijan (IQR)	1 (1-8)	1 (1-2)	2 (1-15)	<0,001†
Apgar 1. min	Medijan (IQR)	8 (5,5-9)	8 (6-9)	8 (3,5-9)	0.309†
Apgar 5. min	Medijan (IQR)	8 (7-9)	8 (7-10)	8 (6-9)	0.242†

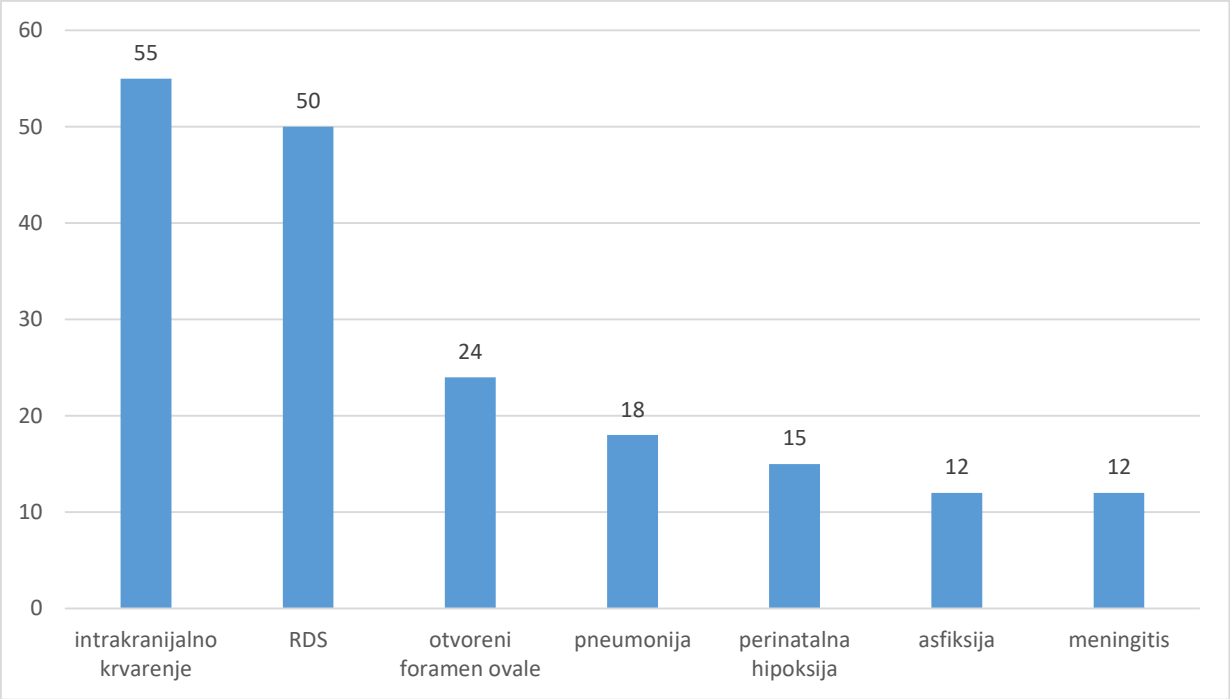
*Hi-kvadrat test; †Mann-Whitney U test

Podatke o perinatalnoj anamnezi imali smo za 124 ispitanika. Perinatalna anamneza bila je u 41 slučajeva negativna (32%). U 18 (14,1%) slučajeva radilo se o prijevremenom prsnuću plodovih ovoja, a u 14 (10,9%) o korioamnionitisu. EPH (edem-proteinurija-hipertenzija) gestoza u perinatalnoj anamnezi bila je prisutna kod 10 ispitanika (7,8%). Po 7 ispitanika u perinatalnoj anamnezi imalo je patološki CTG (*engl.* Cardiotocography) i polihidramnij (5,5%). Ostale dijagnoze su bile prisutne u 31 ispitanika (24,2%), što prikazuje Slika 5.



Slika 5. Raspodjela novorođenčadi prema perinatalnoj anamnezi

Prikaz pridruženih dijagnoza nalazi se na Slici 6. Među pridruženim dijagnozama najčešće su bile: intrakranijalno krvarenje u 55 slučajeva (43,1%), RDS (respiratorni distres sindrom) u 50 slučajeva (39,1%) i otvoreni foramen ovale u 24 slučaja (18,1%).



Slika 6. Prikaz pridruženih dijagnoza

U Tablici 4 nalazi se prikaz upalnih parametara (CRP, prokalcitonin, leukociti, trombociti) i nalaz lumbalne punkcije. Podatke o vrijednosti CRP-a imali smo za 126 ispitanika. Medijan za vrijednost CRP-a iznosio je 80 mg/L (IQR: 21-154). Medijan za ranu sepsu iznosio je 56,3 mg/L (IQR: 19,7-125), a medijan za kasnu sepsu 132 mg/L (IQR: 34-188). Dokazali smo statistički značajnu razliku u vrijednosti CRP-a u odnosu na vrstu sepse. Medijan vrijednosti CRP u skupini kasne sepse za 76 mg/L je veći nego u skupini rane (p=0,013). CRP nije bio povišen u svega 5 slučajeva, od toga su 3 bila u skupini rane, a 2 u skupini kasne sepse.

Od 52 novorođenčadi za koje smo imali podatke o prokalcitoninu (PCT) njih 46 (88,5%) imalo je vrijednosti prokalcitonina >2. U skupini rane sepse vrijednost prokalcitonina >2 imalo je njih 90,3%, a u skupini kasne 85,7 %.

Podatke o vrijednosti leukocita imali smo za 125 ispitanika. Leukopeniju smo ustanovili u 39 ispitanika (31,2%), a leukocitozu u 52 ispitanika (41,6%). Od toga je leukopeniju imalo 18 ispitanika (32,1%) u skupini rane sepse i 16 ispitanika u skupini kasne sepse (24,2%). Leukocitozu su imala 23 ispitanika iz skupine rane sepse (41,1%) i 29 ispitanika iz skupine kasne sepse (63,9%). Nije nađen statistički značajan utjecaj vrijednosti leukocita u odnosu na vrstu sepse (p=0,934).

Podatke o vrijednosti trombocita imali smo za 126 djece. Trombocitopenija (<150 x 10^9/L) je bila zabilježena u 79 ispitanika (63%). 38 ispitanika (67%) imalo je trombocitopeniju u skupini rane sepse, a 41 (60%) u skupini kasne sepse. Nije nađena statistički značajna razlika u vrijednosti trombocita s obzirom na vrstu sepse (p=0,563).

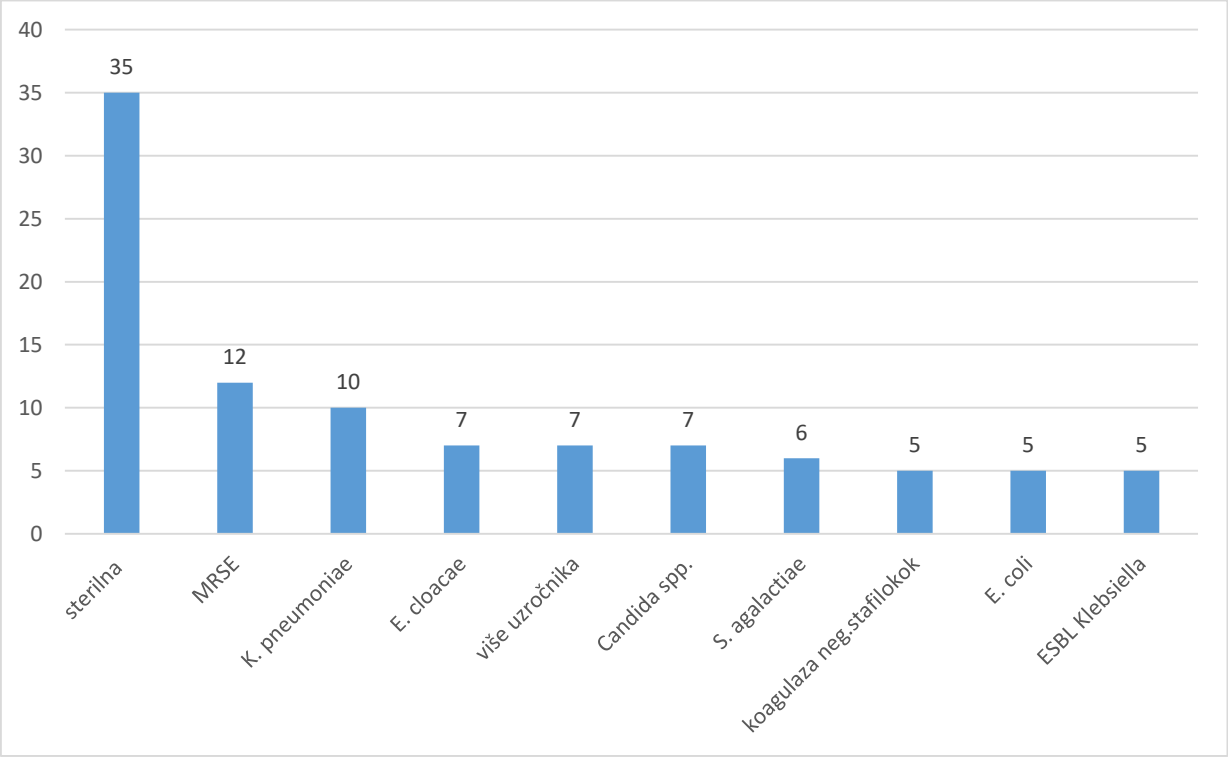
U 35 novorođenčadi napravljena je lumbalna punkcija, od ukupnog broja njih 12 (34,3%) imalo je pozitivan nalaz. U odnosu na ukupan broj od 128 sepsi meningitis je bio prisutan u 9,38%. Između rane i kasne sepse nije bilo statistički značajne razlike prema nalazu lumbalne punkcije (p=0,481).

Tablica 4. Upalni parametri i lumbalna punkcija (LP)

			Vrsta sepse		
		Ukupno	**Rana (n=59)**	**Kasna (n=69)**	**p**
CRP (mg/L)	Medijan (IQR)	80,8 (21-154)	56,3 (19,7-125)	132 (34-188)	0,013*
PCT (ng/ml), n (%)	≤0,5	4 (7,7)	2 (6,5)	2 (9,5)	
	0,51-2	2 (3,8)	1 (3,2)	1 (4,8)	
	>2	46 (88,5)	28 (90,3)	18 (85,7)	
Leukociti (x10^9/L), n (%)	<6,2†	39 (32)	18 (32,1)	21 (31,8)	0,934**
	<6,9††				
	6,2-17,8†	31 (25,4)	15 (26,8)	16 (24,2)	
	6,9-19,6††				
	>17,8†	52 (42,6)	23 (41,1)	29 (43,9)	
	>19,6††				
Trombociti (x10^9/L), n (%)	<150	79 (63)	38 (67)	41 (60)	0,563**
	150-450	46 (37)	18 (33)	27 (40)	
LP, n (%)	sterilno	23 (65,7)	10 (76,9)	13 (59,1)	0,481**
	bakterijska	11 (31,4)	3 (23,1)	8 (36,4)	
	gljivična	1 (2,9)	0	1 (4,5)	

*Mann-Whitney U test, **Hi-kvadat test; napomena:†za dob ≤14 dana; ††za dob ≥ 15 dana

Analizirali smo i uzročnike sepse prema nalazu hemokultura (3 uzastopne hemokulture). Podaci o uzetoj hemokulturi su postojali za 124 ispitanika. Najviše hemokultura je bilo sterilno (sva tri uzorka), i to njih 35, odnosno 28,2%. Bitno je naglasiti da je u prvoj od 3 uzete hemokulture čak 65 uzoraka (52,4%) bilo sterilno. Od uzročnika je prednjačio MRSE. Ta bakterija je izolirana u 12 ispitanika (9,7%). *Klebsiella pneumoniae* izolirana je u 10 ispitanika (8,1%), 7 ispitanika (5,6%) imalo je izoliran *Enterobacter cloace*, kao i *Candidu* spp. Ukupno, što se uzročnika tiče u 39 slučajeva (31,2%) izolirane su bile gram-negativne bakterije, u 35 slučajeva (28,2%) gram-pozitivne, a u 8 slučajeva (6,5%) radilo se o gljivičnom uzročniku, 7 ispitanika (5,6%) imalo je izolirano više od jedne bakterije (u 3 serijski uzete hemokulture). Podaci o nalazima hemokulture prikazani su na Slici 7.



Slika 7. Prikaz nalaza hemokulture

U Tablici 5. prikazana je terapija novorođenčadi. Od terapije smo obradili podatke za upotrebu invazivne strojne ventilacije, surfaktanta, ionotropa i antibiotika.

Od ukupnog broja novorođenčadi samo troje je bilo na terapiji n-CPAP-om (2,3%), 100 (78,1%) je imalo invazivnu ventilaciju, a 25 (19,5%) je bilo bez respiratorne potpore. Od toga je u skupini i rane i kasne sepse jednak postotak novorođenčadi imao invazivnu ventilaciju, njih 78%. Od 100 novorođenčadi s invazivnom ventilacijom njih 79 je imalo samo konvencionalnu

strojnu ventilaciju. Jedan ispitanik je imao konvencionalnu strojnu ventilaciju i NO, 9 ih je imalo konvencionalnu strojnu ventilaciju, HFOV i NO, 11 ih je imalo HFOV i konvencionalnu strojnu ventilaciju. Nismo našli statistički značajan utjecaj u primjeni invazivne ventilacije u odnosu na vrstu sepse (p=1,0).

Izračunali smo i medijan duljine primjene invazivne ventilacije u danima. Imali smo podatke za 125 ispitanika. Rezultati su pokazali da je medijan duljine primjene invazivne ventilacije bio 9 dana (IQR: 5-21). Za ranu sepsu medijan duljine primjene invazivne ventilacije bio je 7 dana (IQR: 4-14), a za kasnu sepsu 15 dana (IQR: 5-25). Dobili smo statistički značajnu razliku u duljini primjene invazivne ventilacije u odnosu na vrstu sepse. Medijan primjene invazivne ventilacije za 7 dana je duži kod novorođenčadi s kasnom sepsom nego s ranom (p=0,030).

Surfaktant je primijenjen u 74 ispitanika (58%). Od toga u 42 novorođenčadi s ranom sepsom (71%) i 32 (46%) s kasnom sepsom. Dokazali smo statistički značajnu razliku u primjeni surfaktanta u odnosu na vrstu sepse. Udio novorođenčadi koji su dobili surfaktant u skupini rane sepse (71%) za 1,5 put je veći nego udio novorođenčadi koji su dobili surfaktant u skupini s kasnom (46%) sepsom (p=0,008).

Analizirali smo primjenu ionotropa u ukupnog broja djece i u odnosu na vrstu sepse. 61 (48%) dijete ukupno primalo je ionotrope. U skupini rane sepse bilo ih je 32 (54%), a u skupini kasne sepse 29 (42%). Nismo dokazali statistički značajnu razliku u primjeni ionotropa u odnosu na vrstu sepse (p=0,230).

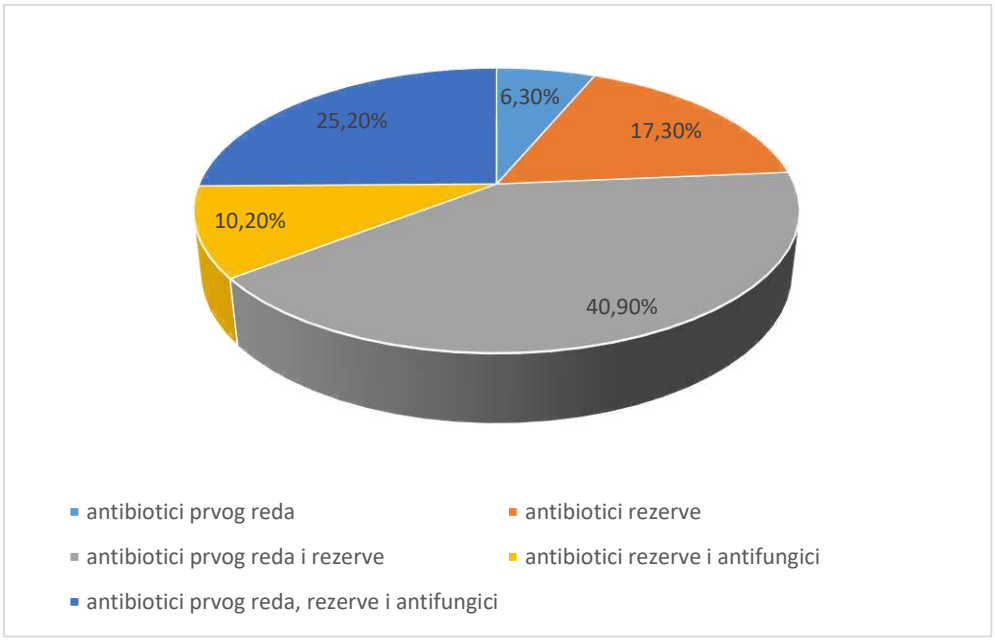
Podatke o antimikrobnoj terapiji imali smo za 127 ispitanika. Antimikrobnu smo terapiju podijelili u 5 skupina. U prvoj skupini bili su antibiotici prvog reda (penicilinski antibiotici, aminoglikozidi, cefalosporini). Tim antibioticima liječeno je 8 (6,3%) novorođenčadi. Od toga je 5 novorođenčadi (8,5%) imalo dijagnozu rane sepse, a 3 (4,4%) kasne sepse. U drugoj skupini bili su antibiotici rezerve: vankomicin i karbapenemi. Njima su liječena ukupno 22 ispitanika (17,3%). Od toga 7 (11,9%) s ranom sepsom i 15 (22,1%) s kasnom sepsom. Treću skupinu je činila kombinacija antibiotika prvog reda i antibiotika rezerve. Tom kombinacijom je liječeno ukupno 52 djece (40,9%). Od tog broja je 28 (47,5%) s dijagnosticiranom ranom sepsom i 24 (35,3%) s kasnom sepsom. U četvrtoj skupini bili su antibiotici rezerve i antifungici (AF). Njima je liječeno ukupno 13 ispitanika (10,2%). Od tog ih je bilo 6 (10,2%) s ranom sepsom i 7 (10,3%) s kasnom sepsom. U petoj skupini bili su antibiotici prvog reda i antibiotici rezerve s antifungicima. Tom kombinacijom liječeno je ukupno 32 djece (25,2%). Od toga 13 (22%) ih je imalo ranu sepsu, a 19 (27,9 %) kasnu sepsu.

Raspodjelu novorođenčadi po primijenjenoj terapiji prikazuje Tablica 5, a po vrsti antibiotske terapije Slika 8.

Tablica 5. Prikaz novorođenčadi prema terapiji ukupno i u odnosu na vrstu sepse

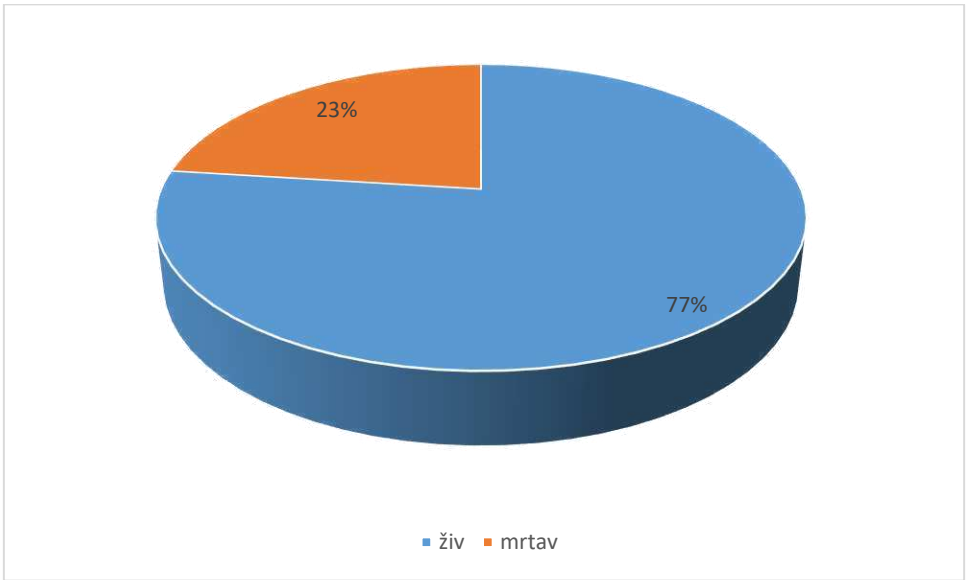
			Vrsta sepse		
		Ukupno	**Rana (n=59)**	**Kasna (n=69)**	**p**
Invazivna ventilacija, n (%)	ne	28 (22)	13 (22)	15 (22)	1,0*
	da	100 (78)	46 (78)	54 (78)	
Duljina invazivne terapije (dani)	Medijan (IQR)	9 (5-21)	7 (4-14)	15 (5-25)	0.030†
Surfaktant, n (%)	ne	54 (42)	17 (29)	37 (54)	0,008*
	da	74 (58)	42 (71)	32 (46)	
Ionotropi, n (%)	ne	67 (52)	27 (46)	40 (58)	0,230*
	da	61 (48)	32 (54)	29 (42)	
Antibiotik, n (%)	1. reda	8 (6,3)	5 (8,5)	3 (4,4)	
	rezerve	22 (17,3)	7 (11,9)	15 (22,1)	0,367*
	1. reda i rezerve	52 (40,9)	28 (47,5)	24 (35,3)	
	rezerve i AF**	13 (10,2)	6 (10,2)	7 (10,3)	
	1. reda, rezerve i AF**	32 (25,2)	13 (22)	19 (27,9)	

* Hi-kvadrat test, † Mann-Whitney U test, **AF- antifungici



Slika 8. Prikaz novorođenčadi u odnosu na vrstu antibiotske terapije

Analizirali smo i ishod novorođenčadi liječene od sepse. To je prikazano na Slici 9 i u Tablici 6. Od ukupnog broja liječene djece preživjelo je njih 99 (77%), a umrlo 29 (23%). U skupini rane sepse umrlo ih je 16 (27%), a u skupini kasne sepse 13 (19%). Nismo dokazali statistički značajnu razliku u smrtnosti u odnosu na vrstu sepse (p=0,366).



Slika 9. Prikaz ishoda novorođenčadi liječene od sepse

Tablica 6. Prikaz novorođenčadi prema ishodu, duljini hospitalizacije i duljini preživljenja

			Vrsta sepse		
		Ukupno	**Rana (n=59)**	**Kasna (n=69)**	**p**
Ishod n(%)	umrli	29 (23)	16 (27)	13 (19)	0,366*
	živi	99 (77)	43 (73)	56 (81)	
Duljina hospitalizacije-živi (dan)	Medijan (IQR)	19 (10-39)	13 (9-29)	23 (14-43)	0,024†
Duljina preživljenja (dan)	Aritmetička sredina (SE; 95% CI)	121 (18; 85-157)	128 (18; 93-164)	107 (9; 90-124)	0,054**

*Hi-kvadrat test, †Mann-Whitney U test, **Log-rank test

Izračunali smo duljinu hospitalizacije u danima, što prikazuje Tablica 6. Medijan duljine hospitalizacije ukupno bio je 19 dana (IQR: 10-39). Za ranu sepsu medijan duljine hospitalizacije bio je 13 dana (IQR: 9-29), a za kasnu 23 dana (IQR: 14-43). Dokazali smo statistički značajan utjecaj u duljini hospitalizacije u odnosu na vrstu sepse. Medijan duljine boravka preživjele novorođenčadi s kasnom sepsom za 10 dana je veći nego u novorođenčadi s ranom sepsom (p=0,024).

Analizirali smo duljinu preživljenja novorođenčadi u danima. Prosječna duljina preživljenja ukupno je bila 121 dan (SE: 18; 95% CI: 85-157). Prosječna duljina preživljenja kod djece s ranom sepsom bila je 128 dana (SE: 18; 95% CI: 93-164), a kod djece s kasnom sepsom 107 dana (SE: 9; 95% CI: 90-124). Nismo dokazali statistički značajnu razliku u duljini preživljenja s obzirom na vrstu sepse (p=0,054). To je prikazano u Tablici 6.

5. RASPRAVA

Sepsa je jedan od vodećih uzroka smrti u novorođenačkoj dobi. Budući da posljedice mogu biti fatalne, neonatalna sepsa predstavlja ozbiljan zdravstveni problem. U literaturi se mogu pronaći raznoliki podaci o incidenciji sepse u novorođenačkoj dobi u jedinicama intenzivne terapije, tako se navode podaci o incidenciji od 14% (140 na 1000 primljene novorođenčadi) (3). U našem istraživanju, u šesnaestogodišnjem razdoblju 128 (16,6%) od 771 novorođenčadi liječeno je od sepse. Tako visoki postotak može se objasniti činjenicom da je istraživanje rađeno u jedinici intenzivne terapije gdje se liječi najteže bolesna novorođenčad koja je najčešće rođena u okolnim centrima niže razine skrbi te su liječena zbog teške bolesti ili nakon operacijskih zahvata prirođenih malformacija. Rijetkima od njih sepsa je jedina dijagnoza, a brojni su nedonoščad. U našem istraživanju 46% novorođenčadi imalo je ranu sepsu, a 64% kasnu sepsu. U istraživanju koje su proveli Jiang i suradnici u desetogodišnjem razdoblju incidencija rane sepse bila je 21,2%, a kasne 78,8% (43). Wu i suradnici u petogodišnjem razdoblju našli su da je incidencija rane sepse 28%, a kasne 72% (44). U velikoj retrospektivnoj studiji o neonatalnoj sepsi koju su proveli Hornik i suradnici incidencija rane sepse bila je 7,8%, a kasne 92,2% (45). Ova studija obrađivala je samo novorođenčad jako niske porodne mase, stoga se ne može usporediti s našim istraživanjem. Razlike u incidenciji rane i kasne sepse u našem istraživanju u odnosu na rezultate iz literature mogu se objasniti i relativno malim uzorkom (svega 128 ispitanika).

Naši rezultati su pokazali da je veći postotak muške djece (66%) obolio od sepse, što se slaže s rezultatima iz literature (9). Međutim, nismo pronašli statistički značajnu razliku u odnosu na spol i vrstu sepse (rana ili kasna).

Medijan tjelesne mase ispitivane novorođenčadi iznosio je 2255 g, a medijan tjelesne dužine bio je 46,5 cm. Navedeni rezultati se mogu objasniti činjenicom da je od sepse obolio velik broj nedonoščadi (78,8%) za koju se očekuje da će imati manju masu i tjelesnu dužinu pri rođenju. U literaturi se navodi kako su niska tjelesna masa i nedonošenost glavni predisponirajući čimbenici za nastanak novorođenačke sepse (9). Poznajući te činjenice, bitno je naglasiti kako je u našem istraživanju 58% novorođenčadi bilo tjelesne mase <2500 g.

Ispitanike smo prema gestacijskoj dobi podijelili u četiri kategorije. U našem istraživanju najviše ispitanika ukupno (28,3%) i onih s kasnom sepsom (32,8%) bilo je gestacijske dobi 28-34 tjedna. U skupini rane sepse najviše ispitanika bilo je gestacijske dobi 37-42 tjedna. Nismo dobili statistički značajnu razliku u gestacijskoj dobi u odnosu na vrstu sepse. Ukupno je bilo više nedonoščadi (78,8%) u odnosu na donošenu novorođenčad. U istraživanju koje su proveli Jiang i suradnici bilo je 76,7% nedonoščadi, u skupini rane sepse

bilo ih je 57,9%, a u skupini kasne sepse 83% (43). U našem istraživanju bilo je 67,9% nedonoščadi s ranom sepsom, a s kasnom 73,4%. Budući da je nedonošenost jedan od glavnih predisponirajućih čimbenika u nastanku sepse, naši rezultati slažu se s rezultatima iz literature (9).

Dob prijema kao parametar teško je analizirati zato što primarni razlog prijema u najvećem broju slučajeva nije bila sepsa već stanja koja su nastala kao posljedica nedonošenosti (intrakranijalno krvarenje, RDS) ili eventualni operacijski zahvat. Postoji statistički značajna razlika dobi prijema u intenzivnu jedinicu između novorođenčadi s ranom i kasnom sepsom ($p<0,001$). S obzirom na to da je medijan prijema kod rane sepse 1 dan, a kod kasne 2 dana, to klinički nije imalo značajnost. Slične podatke nismo našli u literaturi.

U našem istraživanju medijan za Apgar zbroj u prvoj i petoj minuti bio je 8, ukupno i zasebno u skupinama rane i kasne sepse te time nismo našli statistički značajnu razliku u Apgar zbroju u odnosu na vrstu sepse. U istraživanje o smrtnosti od sepse u neonatalnoj dobi koje su proveli Alves i suradnici Apgar zbroj viši od 7 bio je zastupljeniji u novorođenčadi sa sepsom (46). Zaključak je bio da je to vjerojatno zato što se novorođenčadi s nižim Apgar zbrojem pruža veća medicinska skrb.

U provedenom istraživanju pratili smo i vrijednosti upalnih parametara. Medijan vrijednosti za CRP bio je 80,8 mg/L. U ranoj sepsi je medijan vrijednosti za CRP bio 56,3 mg/L, a u kasnoj sepsi 132 mg/L. Dokazali smo statistički značajnu razliku u vrijednostima CRP-a u odnosu na vrstu sepse, odnosno CRP je kod kasne sepse za 76,1 mg/L bio viši nego kod rane. U našem istraživanju sve vrijednosti CRP-a nisu uzete u istom vremenskom periodu. U istraživanju koje su proveli Resch i suradnici pokazalo se kako može proći 24-48 sati od ulaska uzročnika u organizam do vrhunca razine CRP-a u krvi. Uz to, dokazano je da CRP nije strogo specifičan samo za sepsu te postoje i druga stanja koja povisuju vrijednost CRP-a poput: asfiksije, RDS-a, mekonijske plodne vode, hiperbilirubinemije (47).

Povišene vrijednosti prokalcitonina zabilježene su u 88% slučajeva. Razliku između CRP-a i prokalcitonina, koji bi trebao biti specifičniji u dijagnozi sepse, možemo opravdati malim brojem ispitanika u kojih je mjeren prokalcitonin (samo 52).

Leukopeniju smo pronašli u 32% ispitanika, a leukocitozu u 42,6%. U skupini rane sepse leukopenija je bila prisutna u 32,1% ispitanika, a leukocitoza u 41,1%. U skupini kasne sepse leukopenija je bila zastupljena u 31,8% ispitanika, a leukocitoza u 43,9%. Učestalost je bila slična te nismo našli statistički značajnu razliku u odnosu na vrstu sepse. Istraživanja su

pokazala kako je leukopenija povezana s ranom i kasnom sepsom, dok se leukocitoza smatra specifičnijom za kasnu sepsu (24, 26). Rezultate koje smo dobili možemo povezati s malim brojem ispitanika i činjenicom da djeca oboljela od sepse imaju velik broj drugih dijagnoza koje također mogu izazvati promjene u vrijednostima leukocita.

Trombocitopenija je bila prisutna u 63% ispitanika. I rezultati ostalih radova pokazali su kako je trombocitopenija obično zastupljena u velikom postotku, čak 50% u djece oboljele od novorođenačke sepse (29).

Lumbalna punkcija bila je pozitivna u svega 9,38% ispitanika, tj. 12 ispitanika je imalo i meningitis. U literaturi se ističe kako je u 20% slučajeva uz neonatalnu sepsu prisutan i meningitis (3). S druge strane, postoje istraživanja koja su pokazala kako se lumbalna punkcija radi kod svega 30-50% djece koja boluju od sepse u jedinici intenzivne terapije, a što je također zanimljivo najčešće je rađena tek nakon uvođenja antibiotika širokog spektra (48). Na taj način možda možemo objasniti i naše rezultate koji su dvostruko niži od navedenih u literaturi.

Od pridruženih dijagnoza najčešće su bile: intrakranijalno krvarenje (43,1%), RDS (39,1%) i otvoreni foramen ovale. U istraživanju koje su proveli Kung i suradnici učestalost intrakranijalnog krvarenja bila je 21,5%. Razlog tome je vjerojatno što su Kung i suradnici obrađivali samo kasne sepse. Zaključili su kako je intrakranijalno krvarenje predisponirajući čimbenik za nastanak kasne sepse (49). S druge strane Linder i suradnici su ustanovili kako je rana sepsa jedan od čimbenika rizika za nastanak intrakranijalnog krvarenja (50). Visok postotak intrakranijalnih krvarenja u naše novorođenčadi možemo dijelom objasniti velikim postotkom nedonoščadi koja su sklonija intrakranijalnom krvarenju, osobito nedonoščad koja je morala biti podvrgnuta helikopterskom transportu od mjesta rođenja do Zavoda za intenzivnu pedijatriju, a što je dodatni rizični čimbenik za nastanak intrakranijalnog krvarenja. U istraživanju koje su proveli Rabie Shebab el Din i suradnici neki oblik respiratornog distresa bio je zastupljen u 41,3% novorođenčadi (51). Njihovi rezultati su slični našima (39,1%) što nije neobično jer je većina ispitanika nedonoščad i skloni su razvoju RDS-a. U literaturi nismo našli podatke o povezanosti otvorenog foramena ovale i novorođenačke sepse.

Najčešće dijagnoze u perinatalnoj anamnezi bile su prijevremeno prsnuće plodnih ovoja, i to u 14,1% i korioamnionitis u 10,9% slučajeva. U literaturi se navodi kako su prijevremeno prsnuće plodovih ovoja i korioamnionitis rizični čimbenici za nastanak rane sepse (11,12). Stoga nije neobično što su baš te perinatalne dijagnoze najčešće u našem istraživanju. Ipak, bitno je naglasiti da je u većini slučajeva perinatalna anamneza bila negativna (32%). Moguće

u tim slučajevima prava dijagnoza nije bila prepoznata ili je rezultat posljedica velikog udjela kasne sepse u oboljelih.

Terapijski bolesnici su primali: invazivnu ventilaciju (konvencionalna strojna ventilacija, HFOV), surfaktant, NO i ionotropne lijekove te etiološku (antimikrobnu terapiju). Na invazivnoj ventilaciji bilo je 78% ispitanika, podjednak broj u skupini rane i kasne sepse te tako nismo dokazali statistički značajnu razliku u primjeni invazivne ventilacije s obzirom na vrstu sepse. Medijan duljine primjene invazivne ventilacije ukupno je bio 9 dana. Za ranu sepsu medijan duljine primjene invazivne ventilacije bio je 7 dana, a za kasnu sepsu 15 dana, što je više od dvostruko dulje. Naši rezultati su sukladni s istraživanjem koje su proveli De Suoza Rugolo i suradnici u kojem su pokazali da je mehanička ventilacija i dulja primjene iste rizični čimbenik za nastanak kasne sepse (52).

Surfaktant je primilo 58% ispitanika. Od toga ih je 71% imalo ranu sepsu, a 46% kasnu sepsu. Dokazali smo statistički značajnu razliku u primjeni surfaktanta u odnosu na vrstu sepse te je surfaktant dobilo 1,5 puta više ispitanika u skupini rane sepse. Istraživanje koje su proveli Stritzke i suradnici govori kako primjena surfaktanta kod prematurusa (osobito gestacijske dobi <28 tjedana) može spriječiti kasniji nastanak kasne novorođenačke sepse. (53). Naše rezultate o primjeni surfaktanta možemo dijelom objasniti najvećim brojem nedonoščadi među našim ispitanicima koja su surfaktant dobila zbog nezrelosti pluća odmah, u prvim danima života. Također, veliki postotak rane sepse u toj skupini novorođenčadi može se dijelom opravdati time što su rođeni izvan tercijarnog centra, s pozitivnim perinatalnim anamnezama i s mnogim pridruženim rizičnim čimbenicima za razvoj sepse.

U provedenom istraživanju dokazali smo kako je najviše ispitanika ukupno, a i zasebno u kategoriji rane ili kasne sepse primalo kombinirano antibiotike prvog reda i antibiotike rezerve. To možemo objasniti činjenicom da je navedena novorođenčad boravila na odjelu za intenzivnu terapiju gdje su moguće brojne bakterijske i gljivične infekcije pa tako i one visoko-rezistentnim organizmima. U našem istraživanju najučestalija bakterija bila je MRSE. Osim toga, većina novorođenčadi dobila je antibiotik ili antifungik nakon prvih kliničkih simptoma i laboratorijskih nalaza koji bi ukazivali na sepsu, a tek nakon nalaza hemokulture i eventualne izolacije uzročnika, terapija je modificirana. Ne treba zaboraviti kako su navedena djeca uglavnom nedonoščad s brojnim komplikacijama koje navedeno stanje donosi sa sobom, a koje mogu utjecati na njihov imunološki odgovor i pojačati sklonost različitim infekcijama.

Medijan duljine hospitalizacije ukupno bio je 19 dana, za ranu sepsu 13 dana, a za kasnu 23 dana. Time smo dokazali statistički značajan učinak duljine hospitalizacije u odnosu na vrstu sepse, što se poklapa s rezultatima iz literature (15).

Aritmetička sredina za duljinu preživljenja novorođenčadi iznosila je ukupno 121 dan, u ranoj sepsi 128 dana, a u kasnoj 107 dana. Nismo dokazali statistički značajnu razliku u duljini preživljenja u odnosu na vrstu sepse, međutim p vrijednost je bila granična (p=0,054) i moguće je da bismo uz povećan broj ispitanika uspjeli dokazati statistički značajnu razliku. Duljinu preživljenja možemo povezati s duljinom hospitalizacije te zaključiti da novorođenčad koje je dulje vremena boravila u jedinici intenzivne terapije (u našem slučaju novorođenčad s kasnom sepsom) ima manju duljinu preživljenja od novorođenčadi koja je kraće boravila (novorođenčad s ranom sepsom).

Ukupni mortalitet u našem istraživanju bio je 23%. U istraživanju koje su proveli Wu i suradnici mortalitet je bio 20%, a u istraživanju koje su proveli Jiang i suradnici 16,3% (43, 44). U literaturi se navodi kako mortalitet novorođenačke sepse može biti i do 30% (3). Visoki mortalitet u našem istraživanju možemo objasniti činjenicom da su ispitanici uglavnom nedonošena djeca, teško bolesna i životno ugrožena, kojima je sepsa tek jedna u nizu od mnogobrojnih dijagnoza, pa su stoga, tijekom liječenja u jedinici intenzivne terapije skloniji mnogobrojnim komplikacijama i imaju veće šanse za smrtni ishod.

Glavni nedostatci provedenog istraživanja su: malen broj ispitanika među kojima nije provedena randomizirana usporedba te bolnička dokumentacija kao izvor podataka koja može biti nepotpuna.

6. ZAKLJUČCI

1. Od novorođenačke sepse u razdoblju od 1. siječnja 2003. do 31. prosinca 2018. u Zavodu za intenzivnu pedijatriju KBC-a Split liječeno je 128 djece, što je 16,6% od ukupno hospitalizirane novorođenčadi.

2. Od rane novorođenačke sepse liječeno je 59 djece (46%), a od kasne 69 djece (54%).

3. Udio muške novorođenčadi bio je 66%.

4. Nedonošene djece je bilo 78,8%, a donošene 21,2%.

5. Najučestalija pridružujuća dijagnoza bilo je intrakranijalno krvarenje u 43,1% slučajeva.

6. Najučestalija perinatalna anamneza bilo je prijevremeno prsnuće plodovih ovoja, i to u 14,1% trudnica.

7. Od uzetih hemokultura 28,2% je bilo sterilno. U 31,2% slučajeva izolirane su gram-negativne bakterije, u 28,2% slučajeva gram-pozitivne bakterije, u 6,5% slučajeva gljive, a u 5,6% djece izolirano je više uzročnika, i to u tri serijski uzete hemokulture.

8. U terapiji su najviše korišteni antibiotici prvog reda i antibiotici rezerve zajedno, i to u ukupno 40,9% slučajeva te u 47,5% slučajeva rane sepse i 35,3% slučajeva kasne sepse.

9. Ukupna smrtnost od novorođenačke sepse bila je 23%. Smrtnost od rane sepse iznosila je 27%, a od kasne 19%.

10. Dokazali smo statistički značajnu razliku ($p<0,05$) u dobi novorođenčadi pri prijemu, vrijednosti CRP-a, duljini trajanja invazivne ventilacije, upotrebi surfaktanta i danima hospitalizacije u odnosu na vrstu sepse (rana ili kasna).

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Ivanović D, Baršić B. Sepsa. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, urednici. Interna medicina, 4. izd., Zagreb: Ljevak; 2008. str. 391-6.

2. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, i sur. Assesment of global incidences and mortality of hospital-treated sepsis. Current Estimates and Limitations. Am J Respir Crit Care Med. 2016;193:259-72.

3. Mardešić D, Benjak V. Novorođenče. U: Mardešić D, Barić I, urednici. Pedijatrija. 8. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016. str. 378-82.

4. Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, i sur. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B streptococcal and *E. coli* disease continues. Pediatrics. 2011;127:817–26.

5. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928–2003. Pediatrics. 2005;116:595–602.

6. Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, Filaninno A, De Giorgi E, Schettini F, i sur. Early and late infections in newborns: Where do we stand? A review. Pediatr Neonatol. 2016;57:265-73.

7. Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lown JE, i sur. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. Lancet. 2015;385:430-40.

8. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattman P, Schlapbark LJ, Reinhart K, Kisson N. The global burden of pediatric and neonatal sepsis: a sistematic review. Lancet Respir Med. 2018;6:223-30.

9. Stoll BJ, Shane AL. Infections of the Neonatal Infant U: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF. Nelson textbook of pediatrics. 20. izd. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2016. str. 909-25.

10. Puopolo KM. Epidemiology of neonatal early-onset sepsis. NeoReviews. 2008;9:571-9.

11. Adair CE, Kowalsky L, Quon H, Ma D, Stoffman J, McGeer A, i sur. Risk factors for early-onset group B streptococcal disease in neonates: a population-based case-control study. CMAJ. 2010;169:198-203.

12. Schuchat A, Deaver-Robinson K, Plikaytis BD, Zangwill KM, Mohle-Boetani J, Wegner JD. Multistate case-control study of maternal risk factors for neonatal group B streptococcal disease. The Active Surveilance Study Group. Pediatr Infect Dis J. 1994;13:623-9.

13. Tita ATN, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. Clin Perinatol. 2010;37:339-54.

14. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Dele Davies H. Early-onset neonatal sepsis. Clin Microbiol Rev. 2014;27:21-47.

15. Perlman SE, Saiman S, Larson EL: Risk factors for late-onset health care-associated bloodstream infections in patients in neonatal intensive care units. Am J Infect Control. 2007;35:177-82.

16. Kovač Z, Gamulin S. Cjelovito reagiranje organizma na noksu U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, urednici. Patofiziologija, 8.izd., Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 608-10.

17. Turner DA, Cheufetz IM. Shock. U: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF. Nelson textbook of pediatrics, 20. izd. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2016. str. 520-3.

18. Kovač Z, Sirotković-Skerlev M. Biološki etiološki čimbenici. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, urednici. Patofiziologija, 8.izd., Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 808-10.

19. World Health Organisation. Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses, 2.izd., 2013;45-69.

20. Tešović G. Infekcijske bolesti. U: Mardešić D, Barić I, urednici. Pedijatrija. 8. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016. str. 501-6.

21. Kimberlin DW: Meningitis in the neonate. Cur Treat Options Neurol. 2002;4:239-48.

22. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, i sur. To tap or not to tap: high likelihood of meningitis without sepsis among very low birth weight infants. Pediatrics. 2004;113:1181-6.

23. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr crit care med. 2005;6:2-8.

24. Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, Benjamin Jr DK, Li J, Clark RH, i sur. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis. Pediatr Infect Dis J. 2012;31:799-802.

25. Philip AG, Hewitt JR. Early diagnosis of neonatal sepsis. Pediatrics. 1980;65:1036–41.

26. Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, Benjamin Jr DK, Li J, Clark RH, i sur. Use of the complete blood cell count in late-onset neonatal sepsis. Pediatr Infect Dis J. 2012;31:803-7.

27. Newman TB, Puopolo KM, Wi S, Draper D, Escobar GJ. Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis. Pediatrics. 2010;126:903–9.

28. Teng RJ, Wu TJ, Garrison RD, Sharma R, Hudak ML. Early neutropenia is not associated with an increased rate of nosocomial infections in very-low-birth-weight infants. J Perinatol. 2009;29:219-24.

29. Ree IMC, Fustolo-Gunnik SF, Bekker V, Fijnvandraat KJ, Steggerda SJ, Lopriore E. Trombocitopenia in neonatal sepsis: Incidence, severity and risk factors. PloS One. 2017;12:e0185581.

30. Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis: An old problem with new insights. Virulence. 2014;5:170-8.

31. Ng PC. Diagnostic markers of infection in neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2004;89:229-35.

32. Hoffer N, Zacharis E, Muller W, Rechs B. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. Neonatology. 2012;102:25-36.

33. Eschborn S, Weitkamp JH. Procalcitonin versus C-reactive protein: review of kinetics and performance for diagnosis of neonatal sepsis. J Perinatol. 2019;39:893-903.

34. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, i sur. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab. 1994;79:1605–8.

35. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. Ann Clin Biochem. 2001;38:483-93.

36. Benitz WE. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. Clin Perinatol. 2010;37:421-38.

37. Ng PC, Li K, Wong RP, Chui KM, Wong E, Fok TF. Neutrophil CD64 expression: a sensitive diagnostic marker for late-onset nosocomial infection in very low birthweight infants. Pediatr Res. 2002;51:296-303.

38. Klingenberg C, Kornelisse RF, Buonocore G, Maier RF, Stocker M. Culture-negative early-onset neonatal sepsis-at the crossroad between efficient sepsis care and antimicrobial stewardship. Front Pediatr. 2018;6:1-9.

39. Zea-Vera A, Ochoa TJ. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. J Trop Pediatr. 2015;61:1-13.

40. Schelonka RL, Chai MK, Yoder BA, Hensley D, Brockett RM, Ascher DP. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. J Pediatr. 1996;129:275-8.

41. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, i sur. Surviving sepsis campaign guidelines committee including the Pediatric subgroup surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. Intensive Care Med. 2013;39:165-228.

42. Du Point Thibodeau G, Joyal JS, Lacroix J. Managemnt of neonatal sepsis in term newborns. F1000 Prime Rep. 2014;6:67.

43. Jhiang JH, Chiu FC, Huang JY, Hao HA, Ksu CH, Hung HY, i sur. Neonatal sepsis in the neonatal intensive care unit: characteristics of early versus late onset. J Microbiol Immunol Infect. 2004;37:301-6.

44. Wu JH, Chen CY, Tsao PN, Hsieh WS, Chou HC. Neonatal Sepsis: A 6-years analysis in a neonatal care unit in Taiwan. Paediatr Neonatol. 2009;50:88-95.

45. Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK Jr, Smith PB, i sur. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. Early Hum Dev. 2012;88:69-74.

46. Alves JB, Lopes Gabani F, Pimenta Ferrari RA, Grubisich Mendes Tacla MT, Linck, Júnior A. Neonatal sepsis: mortality in a municipality in southern Brasil, 2000 to 2013. Rev Paul Pediatr. 2018;36:132-40.

47. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. Neonatology. 2012;102:25-36.

48. Ku LC, Boggess KA, Cohen-Wolkowiez M. Bacterial meningitis in infants. Clin Perinatol. 2015;42:29-45.

49. Kunga YH, Hsieh YF, Weng YH, Rien LI, Luo J, Wang Y, i sur. Risk factors of late-onset neonatal sepsis in Taiwan: A matched case-control study. J Microbiol Immunol Infect. 2016;49:430-5.

50. Linder N, Haskin O, Levit O, Klinger G, Prince T, Naor N, i sur. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective casecontrol study. Pediatrics. 2003;111:590-5.

51. Rabie Shehab El-Din EM, Adel El-Sokkary MM, Reda Bassiouny M, Hassan R. Epidemiology of neonatal sepsis and implicated pathogens: A study from Egypt. BioMed Res Int. 2015;2015:509484.

52. Suppo de Souza Rugolo LM, Bentlin MR, Mussi-Pinhata M, Branco de Almeida MF, De Andrade Lopes JM, Martins Marba ST. A Brazilian neonatal research network study. Journal Trop Pediatr. 2014;60:415-21.

53. Stritzke A, Mohammad K, Shah PS, Ye XY, Bhandari V, Akierman A, i sur. Use and timing of surfactant administration: impact on neonatal outcomes in extremely low gestational age infants born in Canadian neonatal intensive care units, J Matern Fetal Neonatal Med. 2018;31:2862-9.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj istraživanja bio je utvrditi učestalost novorođenačke sepse u Zavodu za intenzivnu pedijatriju Klinike za dječje bolesti KBC-a Split kao i kliničke osobitosti te ishod oboljele novorođenčadi u periodu od šesnaest godina (od 1. siječnja 2003. do 31. prosinca 2018.).

Ispitanici i metode: U istraživanje je uključeno 128 novorođenčadi oboljele od sepse. Novorođenčad je podijeljena u dvije skupine, ovisno o vrsti sepse: rana (do 7. dana života) ili kasna (od 8. do 28. dana života). Skupine smo usporedili s obzirom na: demografske i antropometrijske karakteristike, porodnu anamnezu, pridružene dijagnoze, dijagnostičke i terapijske postupke te ishod (duljina hospitalizacije, duljina preživljenja).

Rezultati: Od 771 novorođenčadi primljene u Zavod za intenzivnu pedijatriju, njih 128 (16,6%) liječeno je od sepse. Ranu sepsu imalo je 59 (46%) novorođenčadi, a kasnu sepsu 69 (54%). Medijan porođajne mase bio je 2255 g, a medijan porođajne duljine je bio 46,5 cm. Muškog spola je bilo 85 ispitanika (66%), a ženskog 43 (34%) ispitanika. Među liječenom djecom više je bilo nedonoščadi (78,8%) nego donošene djece (21,2%). Medijan dobi pri prijemu je bio 1 dan. Medijan za Apgar zbroj u 1. i 5. minuti bio je 8. Najčešće pridružene dijagnoze bile su intrakranijalno krvarenje (43,1%), RDS (39,1%) i otvoreni foramen ovale (18,1%). Perinatalna anamneza u najvećem broju slučajeva je bila negativna (32%), a od postavljenih dijagnoza najčešće su bile prijevremeno prsnuće plodovih ovoja (14,1%) i korioamnionitis (10,9%). Medijan vrijednosti za CRP bio je 80,8 mg/L. Prokalcitonin je bio povišen u 88,5% slučajeva. Leukopenija je bila prisutna u 32% ispitanika, a leukocitoza u 42,6%. Trombocitopenija je bila prisutna u 63% ispitanika. Nalaz lumbalne punkcije bio je pozitivan u 12 ispitanika (9,38%). Nalaz hemokulture bio je sterilan u 28,2% slučajeva. U 31,2% slučajeva su izolirane gram-negativne, a u 28,2 % gram-pozitivne bakterije. U 6,5% slučajeva su izolirane gljive, a 5,6% ispitanika imalo je više uzročnika u tri serijski uzete hemokulture. Invazivnu strojnu ventilaciju (konvencionalna strojna ventilacija, HFOV) trebalo je 78% ispitanika, a medijan duljine invazivne ventilacije bio je 9 dana. Surfaktant je primilo 58% ispitanika, a ionotrope 48%. Od antibiotske terapije najviše se koristila kombinirana terapija (osnovni antibiotici i antibiotici rezerve), i to u 40,9% slučajeva. Medijan duljine hospitalizacije bio je 19 dana, a prosječna duljina preživljenja u jedinici intenzivnog liječenja iznosila je 121 dan. Ukupno je umrlo 23% ispitanika. Smrtnost od rane sepse bila je 27%, a od kasne 19%.

Zaključci: Dokazali smo statistički značajnu razliku u dobi prijema, vrijednosti CRP-a, duljini trajanja invazivne ventilacije, upotrebi surfaktanta i duljini trajanja hospitalizacije u odnosu na vrstu sepse.

9. SUMMARY

Diploma Thesis Title: Incidence of sepsis in newborns treated in Pediatrics Intensive Care Unit (PICU), Department of Pediatrics, University Hospital of Split

Objectives: The main objective was to determine incidence of sepsis, clinical characteristics and outcome in newborns treated in the PICU, Department of pediatrics, University Hospital of Split in period of 16 years (from January 1st 2003 to December 31st 2018).

Patients and methods: 128 newborns with sepsis were included in this research. Newborns were divided into two groups depending on the type of sepsis: early-onset (<7 days of life) or late-onset (8-28 days of life). The groups were compared regarding demographic and antropometric characteristics, birth history, associated diagnoses, diagnostic and therapeutic procedures and outcome (lenght of hospitalisation, lenght of survival).

Results: Out of 771 newborns that were treated in the intensive care unit, 128 (16.6%) had sepsis, 59 (46%) had early-onset sepsis and 69 (54%) had late-onset sepsis. Median for birth weight of treated children was 2255 g and median of birth lenght was 46,5 cm. Out of a total number of children 85 (66%) were male. There was 78.8% preterm newborns and 21.2% term newborns. Median of age when affected newborns were admitted was 1 day. Median of Apgar score both in 1st and 5th minute was 8. The most common associated diagnoses were intracranial hemorrhage (43.1%), RDS (39.1%) and patent foramen ovale (18.1%). In most cases perinatal anamnesis was negative (32%), and most commom diagnoses were: premature ruptures of membranes (14.1%) and chorioamnionitis (10.9%). Median of CRP value was 80.8 mg/L. Values of procalcitonin were high in 88.5% patients. Out of a total number of subjects 32% had leucopenia and 42.6% had leucocytosis. Trombocytopenia was found in 63% of patients. The results of lumbar puncture were positive for meninghitis in 12 patients (9.38%). The results of hemoculture were negative in 28.2% subjects, in 31.2% subjects gram-negative bacteria were isolataed, in 28.2% gram-positivne bacteria were isolated. In 6.5% of subjects fungi were isolated and 5.6% subjects had more than one bacteria isolated out of three hemocultures taken. Out of a total number of patients 78% had some form of invasive ventilation (conventional mechanical ventilation, HFOV) as a part of treatment and median of lenght of invasive ventilation was 9 days. 58% of subjects were treated with surfactant and 48% of them had ionotrope as a part of their therapy. Combined antibiotic therapy of common antibiotics and antibiotics for treating multi-drug resistent bacteria was the most common type of antimicrobial therapy, in 40.9% patients. Median of lenght of hospitalisation was 19 days and average lenght of survival in the intensive care unit was 121 days. Out of a total number of

patients, 23% died. Mortality rate in early-onset sepsis group was 27% and in late-onset sepsis group mortality rate was 19%.

Conclusion: Age when affected newborns were admitted in the intensive care unit, values of CRP, lenght of invasive ventilation, use of surfactant and lenght of hospitalisation had stastistically significant effect regarding type of sepsis (early-onset sepsis or late-onset sepsis).

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI:

Ime i prezime: Ivana Čović

*Datum i mjesto rođenja:*10. srpnja 1994., Split, Republika Hrvatska

Državljanstvo: Republike Hrvatske

Adresa stanovanja: Fra Žarka Careva 4, 21213, Kaštel Gomilica

e-mail: ivana.covic5@gmail.com

OBRAZOVANJE:

2001.-2009. Osnovna škola Knez Trpimir, Kaštel Gomilica

2009.-2013. IV. gimnazija Marko Marulić, Split

2013.-2019. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

ZNANJA I VJEŠTINE:

Aktivno znanje engleskog i španjolskog jezika

Pasivno znanje njemačkog jezika

OSTALE AKTIVNOSTI:

Vozačka dozvola B kategorije