

# NOVOROĐENAČKA SEPSA

---

**Knez, Lucija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:439633>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-18**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Lucija Knez

NOVOROĐENAČKA SEPSA

Diplomski rad

Rijeka, 2019.

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

Lucija Knez

NOVOROĐENAČKA SEPSA

Diplomski rad

Rijeka, 2019.

Mentor rada: doc.dr.sc. Ana Milardović, dr.med.

Diplomski rad ocjenjen je dana 21. lipnja 2019. na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci

pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Goran Palčevski, dr. med.
2. doc. dr. sc. Srećko Severinski, dr. med.
3. izv. prof. dr. sc. Gordana Blagojević Zagorac, dr. med.

Rad sadrži 47 stranica, 0 slika, 2 tablice, 47 literaturnih navoda.

## **ZAHVALA**

Prije svega zahvalila bih se svojim roditeljima i bratu koji su mi kroz godine pružali neizmjernu podršku i pratili me u svim pothvatima, kako akademskim tako i životnim.

Zahvaljujem se prijateljima koji su mi uljepšali godine studiranja i pretvorili ih u nezaboravno iskustvo.

Zahvaljujem se i mentorici doc. dr. sc. Ani Milardović, dr. med koja mi je pomogla u izradi ovog rada.

## TABLICA SADRŽAJA

1.	UVOD .....	1
2.	SVRHA RADA.....	2
3.	PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU .....	2
3.1.	DEFINICIJE I KLASIFIKACIJA .....	2
3.2.	EPIDEMIOLOGIJA .....	6
3.3.	PATOFIZIOLOGIJA.....	7
3.4.	ETIOPATOGENEZA.....	8
3.4.1.	ČIMBENICI RIZIKA .....	8
3.4.1.1.	Čimbenici rizika za ranu novorođenačku sepsu .....	8
3.4.1.2.	Čimbenici rizika za kasnu novorođenačku sepsu.....	10
3.4.2.	PATOGENI.....	10
3.4.2.1.	Patogeni rane novorođenačke sepse .....	10
3.4.2.2.	Patogeni kasne novorođenačke sepse.....	11
3.5.	DIJAGNOSTIKA.....	12
3.5.1.	KLINIČKI ZNAKOVI I SIMPTOMI.....	13
3.5.2.	LABORATORIJSKI NALAZI.....	14
3.5.2.1.	Mikrobiološke kulture .....	15
3.5.2.2.	Krvna slika.....	16
3.5.2.3.	Biomarkeri upale.....	17
3.5.2.4.	Molekularna dijagnostika .....	20
3.6.	LIJEČENJE.....	21
3.6.1.	ANTIMIKROBNA TERAPIJA.....	22
3.6.1.1.	Empirijska terapija .....	22
3.6.1.1.1.	Empirijsko liječenje rane novorođenačke sepse .....	22
3.6.1.1.2.	Empirijsko liječenje kasne novorođenačke sepse .....	23
3.6.1.2.	Usmjerena terapija .....	24
3.6.2.	DODATNA TERAPIJA.....	26
3.6.3.	POTPORNA TERAPIJA .....	26
4.	RASPRAVA.....	27
5.	ZAKLJUČAK.....	32
6.	SAŽETAK.....	33
7.	SUMMARY.....	34
8.	LITERATURA .....	35
9.	ŽIVOTOPIS.....	40

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

ARDS - engl. acute respiratory distress syndrome. akutni respiratorni distres sindrom

CD11 $\beta$  - engl. cluster of differentiation 11 $\beta$ , klaster diferencijacije 11 $\beta$

CD64 - engl. cluster of differentiation 64, klaster diferencijacije 64

CNS - engl. central nervous system, središnji živčani sustav

CRP - engl. C-reactive protein, C-reaktivni protein

CSL - cerebrospinalni likvor

ECMO - engl. extracorporeal membrane oxygenation, izvantjelesna membranska oksigenacija

EOS - engl. early-onset sepsis, rana novorođenačka sepsa

FiO<sub>2</sub> - engl. fraction of inspired oxygen, frakcija udahnutog kisika

G-CSF - engl. granulocyte-colony stimulating factor, faktor stimulacije granulocitnih kolonija

GBS - engl. group B streptococcus, streptokok grupe B

GM-CSF - engl. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, faktor stimulacije granulocitno-makrofagnih kolonija

GSC - engl. Glasgow coma scale, glasgowska skala kome

IAP - engl. , engl. intrapartum antibiotic prophylaxis. intrapartalna antibiotska profilaksa

ICAMs - engl. intercellular adhesion molecules, unutarstanični markeri adhezije

IgG - imunoglobulin G

IL-6 - interleukin 6

IL-8 - interleukin 8

IVIg - engl. intravenous immunoglobulin, intravenske infuzije imunoglobulina

KMB - krvno-moždana barijera

LBW - engl. low birth weight, nedonošćad niske rodne mase

LOS - engl. late-onset sepsis, kasna novorođenačka sepsa

MAP - engl. mean arterial pressure, srednji arterijski tlak

NICU - engl. neonatal intensive care unit, neonatalna jedinica intenzivnog liječenja

NPV - engl. negative predictive value, negativna prediktivna vrijednost

P-MODS - engl. pediatric multiple organ dysfunction score

PaO<sub>2</sub> - engl. partial pressure of oxygen, parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi

PELOD - engl. pediatric logistic organ dysfunction score

PELOD-2 - engl. pediatric logistic organ dysfunction score - 2

PCR - engl. polymerase chain reaction, test lančane reakcije polimeraze

PPV - engl. positive predictive value, pozitivna prediktivna vrijednost

pSOFA score - engl. pediatric sequential organ failure assessment score, pedijatrijska sekvencijska procjena zatajenja organa

RT - PCR - engl. real-time PCR, PCR u realnom vremenu

SD - engl. standard deviation, standardna devijacija

SIRS - engl. systemic inflammatory response syndrome, sindrom sistemskog upalnog odgovora

SOFA score - engl. sequential organ failure assessment score, sekvencijskoj procjeni oštećenja organa

SpO<sub>2</sub> - engl. saturation of peripheral oxygen, periferna kapilarna saturacija kisikom;

TNF- $\alpha$  - engl. tumor necrosis factor alpha, faktor nekroze tumora  $\alpha$

VLBW - engl. very low birth weight, nedonošćad vrlo niske rodne mase



## 1. UVOD

Usprkos razvoju novih dijagnostičkih tehnologija i naprecima u liječenju, sepsa je danas i dalje jedan od vodećih uzroka smrti novorođenačke populacije. Povezana je s povećanim mortalitetom i morbiditetom te kasnijim neurorazvojinim posljedicama i produženim boravkom u bolnici. Znakovi i simptomi sepse su nespecifični i iz tog se razloga mogu lako zamijeniti za druga stanja ili proći nezamijećeno. Izrazito je važno pravovremeno uvidjeti da je novorođenče teško bolesno i bez odgađanja započeti s liječenjem. Jedino se brзом i pravilnom reakcijom zdravstvenih djelatnika može povećati preživljenje takve novorođenčadi. Danas se intenzivno radi na razvijanju novih dijagnostičkih metoda i otkrivanju biomarkera koji bi omogućili da se novorođenčad sa sepsom odmah prepozna. Napravljena su različita istraživanja kojima se ispituje adekvatnost, do sada poznatih markera, u dijagnostici sepse i predviđanju smrtnog ishoda. Međutim, idealan marker još nije identificiran i nisu odlučene vrijednosti i smjernice koje bi se univerzalno pratile. Antimikrobna terapija primjenjuje se što je ranije moguće, a u praksi je to odmah nakon uzimanja potrebnih uzoraka za mikrobiološku dijagnostiku. Međutim, kod primjene antibiotika treba postojati oprez. Produžena i nepotrebna uporaba antibiotika loše utječe kako na samu novorođenčad tako i na okoliš. Naime, istraživanja su pokazala da je uporaba velikih doza antibiotika u novorođenčadi povezana s većim rizikom smrtnog ishoda, nekrotizirajućeg enterokolitisa i novorođenačke kandidijaze. Utjecaj antibiotika na okoliš vidi se kroz uništavanje mikrobioloških ekosistema važnih u poljoprivredi i preradi otpadnih voda te kroz razvoj gena rezistencije u bakterijama koje nas okružuju. [1, 2] Posljedično će razvoj antibiotske rezistencije dovesti do primjene sve jačih i štetnijih antibiotika u populaciji koja je ranjiva i nalazi se u fazi prilagodbe na vanmaternični život. Nadalje, pretpostavlja se da će prekomjerna uporaba antibiotika dovesti do postupnog iscrpljenja svih antimikrobnih opcija i da ćemo ući u postantibiotsku eru. Predviđa se da će u postantibiotskoj eri ljudi umirati zbog uobičajenih infekcija i malih ozljeda iz razloga što će mikroorganizmi biti rezistentni na sve

poznate antibiotike. Iz tih je razloga izuzetno važno utvrditi dobre dijagnostičke metode kako bi se brzo i točno prepoznala te pravilno liječila novorođenčad sa sepsom.

## **2. SVRHA RADA**

Novorođenačka sepsa je, usprkos velikom trudu, i dalje važan globalni problem s malo ostvarenog napretka. Rano postavljena dijagnoza i liječenje novorođenčeta sa sumnjom na sepsu ključni su u prevenciji životno ugrožavajućih komplikacija. Dijagnoza novorođenačke sepse je izazov zbog nespecifičnih kliničkih znakova i činjenice da je markere infekcije teško interpretirati u prvoj i kritičnoj fazi sepse. Svrha ovog rada je pregled recentne literature na temu novorođenačke sepse, kako bih navedenim objedinila trenutne dostupne stručne i znanstvene stavove/kontroverze te osvijestila potrebu usuglašavanja istih. Namjera mi je napraviti mali korak prema boljem razumijevanju ovog stanja s ciljem smanjenja ukupnog broja, ranijeg prepoznavanja te kvalitetnijeg liječenja novorođenčadi sa sepsom.

## **3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU**

### **3.1.DEFINICIJE I KLASIFIKACIJA**

Novorođenačka sepsa je ozbiljan i životno ugrožavajući klinički sindrom koji se manifestira općim znakovima infekcije i izolacijom bakterijskog patogena iz krvi. [3,4] Nastaje prodorom bakterija i njihovih toksina u krvotok gdje oni osim opće reakcije izazivaju upale u raznim organima. [3] U svijetu i dalje nedostaje konsenzusna definicija novorođenačke sepse. [4] Infekcija se definira kao invazija i razmnožavanje mikroorganizama koji nisu normalno prisutni u tijelu. Infekcija može biti suspektna ili dokazana, a uključuje i kliničke sindrome povezane s velikom vjerojatnošću infekcije, kao što su petehije i purpura kod djeteta s hemodinamskom nestabilnošću i sl. Prisustvo uzročnika se može dokazati pozitivnom kulturom, tkivnim bojenjem ili testom lančane reakcije polimeraze (PCR, engl. Polymerase chain reaction) . [5] Sepsa je klinički sindrom koji komplicira tešku infekciju i karakterizira je Sindrom sistemskog upalnog odgovora (SIRS, engl. Systemic inflammatory response

syndrome), imunološka disregulacija, poremećaj mikrocirkulacije i disfunkcija krajnjeg organa.

U ovom sindromu, tkiva udaljena od izvorne povrede pokazuju znakove upale, uključujući vazodilataciju, povećanu mikrovaskularnu propustljivost i akumulaciju leukocita. [5]

SIRS je široko rasprostranjen upalni odgovor koji može ili ne mora biti povezan s infekcijom.

Prisutnost dva ili više od sljedećih kriterija definira SIRS:

- Temperaturna nestabilnost:  $> 38,5^{\circ}\text{C}$  ili  $< 35^{\circ}\text{C}$ ,
- Kardijalna disfunkcija:
  - tahikardija - srednja brzina otkucaja srca više od 2SD (standardne devijacije) iznad normale za dob,
  - produljeno kapilarno punjenje  $> 3$  s,
  - hipotenzija - krvni tlak više od 2SD ispod srednje vrijednosti za dob,
- Respiratorna disfunkcija:
  - tahipneja - više od 2SD iznad normale za dob,
  - hipoksija - parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi ( $\text{PaO}_2$ )  $< 70$  mmHg na atmosferskom zraku,
- Abnormalnosti perfuzije:
  - oligurija -  $< 0,5$  mL/kg/h,
  - laktična acidoza – povišeni laktati u plazmi i/ili arterijski pH  $< 7,25$ ,
  - promijenjeni mentalni status. [6]

Prema zadnjem konsenzusu iz 2016. godine, sepsa je definirana kao životno ugrožavajuća disfunkcija organa uzrokovana disreguliranim odgovorom domaćina na infekciju. [7]

Disfunkcija organa se definira kao porast za 2 ili više boda u Sekvencijskoj procjeni oštećenja organa (SOFA score, engl. Sequential Organ Failure Assessment Score). Taj porast je povezan s 10 %-tnim ukupnim rizikom od smrtnog ishoda u populaciji hospitaliziranih pacijenata za

koje se sumnja da imaju infekciju. SOFA score je 2017.godine prilagođen i pedijatrijskoj populaciji te se naziva Pedijatrijska sekvencijska procjena zatajenja organa (pSOFA score, engl. Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score).

Tablica 1. Pedijatrijska sekvencijska procjena zatajenja organa

	<b>Bodovi</b>				
<b>Varijable</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>RESPIRACIJSKE</b>					
<b>PaO<sub>2</sub>* : FiO<sub>2</sub>*</b> iii	≥ 400	300 - 399	200 - 299	100 - 199 s respiratornom podrškom	< 100 s respiratornom podrškom
<b>SpO<sub>2</sub>* : FiO<sub>2</sub></b>	≥ 292	264 - 291	221 - 264	148 - 220 s respiratornom podrškom	< 148 s respiratornom podrškom
<b>KOAGULACIJSKE</b>					
<b>Broj trombocita, x 10<sup>3</sup>/μL</b>	≥ 150	100 - 149	50 - 99	20 - 49	< 20
<b>JETRENE</b>					
<b>Bilirubin, mg/dL</b>	< 1,2	1,2 - 1,9	2,0 - 5,9	6,0 - 11,9	> 12,0
<b>KARDIOVASKULARNE</b>					
<b>MAP s obzirom na dob ili primjenu vazoaktivnih lijekova, mmHg ili μg/kg/min</b>					
<b>&lt; 1 mjesec</b>	≥ 46	< 46	Dopamin	Dopamin	Dopamin
<b>1 - 11 mjeseci</b>	≥ 55	< 55	hidroklorid ≤	hidroklorid > 5	hidroklorid >
<b>12 - 23 mjeseci</b>	≥ 60	< 60	5 ili	ili adrenalin ≤	15 ili adrenalin
<b>24 - 59 mjeseci</b>	≥ 62	< 62	dobutamin	0,1 ili	> 0,1 ili
<b>60 - 143 mjeseci</b>	≥ 65	< 65	hidroklorid	noradrenalin	noradrenalin
<b>144 - 216 mjeseci</b>	≥ 67	< 67		bitartarat ≤ 0,1	bitartarat > 0,1
<b>&gt; 216 mjeseci</b>	≥ 70	< 70			
<b>NEUROLOŠKE</b>					
<b>GCS*</b>	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
<b>BUBREŽNE</b>					
<b>Kreatinin s obzirom na dob, mg/Dl</b>					
<b>&lt; 1 mjesec</b>	< 0,8	0,8 - 0,9	1,0 - 1,1	1,2 - 1,5	≥ 1,6

<b>1 - 11 mjeseci</b>	< 0,3	0,3 - 0,4	0,5 - 0,7	0,8 - 1,1	≥ 1,2
<b>12 - 23 mjeseci</b>	< 0,4	0,4 - 0,5	0,6 - 1,0	1,1 - 1,4	≥ 1,5
<b>24 - 59 mjeseci</b>	< 0,6	0,6 - 0,8	0,9 - 1,5	1,6 - 2,2	≥ 2,3
<b>60 - 143 mjeseci</b>	< 0,7	0,7 - 1,0	1,1 - 1,7	1,8 - 2,5	≥ 2,6
<b>144 - 216 mjeseci</b>	< 1,0	1,0 - 1,6	1,7 - 2,8	2,9 - 4,1	≥ 4,2
<b>&gt; 216 mjeseci</b>	< 1,2	1,2 - 1,9	2,0 - 3,4	3,5 - 4,9	≥ 5

\* PaO<sub>2</sub> parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi; FiO<sub>2</sub> frakcija udahnutog kisika; SpO<sub>2</sub> periferna kapilarna saturacija kisikom; MAP (engl. mean arterial pressure) srednji arterijski tlak; GCS (engl. Glasgow coma scale) glasgowska skala kome [8]

Uz pSOFU postoje i drugi načini ocjenjivanja disfunkcije organa npr. PELOD (engl. Pediatric Logistic Organ Dysfunction Score), PELOD-2 i P-MODS (engl. Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score). [8] Međutim, za ovaj rad nije potrebno detaljnije raščlanjivanje. Dakle, u sepsi odgovor tijela na infekciju ozljeđuje vlastita tkiva. Sepsa je sindrom oblikovan faktorima patogena i domaćina (spol, rasa i druge genetičke odrednice, dob, komorbiditeti, okoliš) te joj se značajke razvijaju tijekom vremena. Ono što sepsu razlikuje od infekcije je aberantni ili disregulirani odgovor domaćina i prisustvo disfunkcije organa. [7] Septički šok definiramo kao podstanje sepse u kojem su cirkulatorni i stanični/metabolički poremećaji toliko duboki da se povezuju s većim rizikom smrtnog ishoda u usporedbi sa samom sepsom. Pacijente sa septičkim šokom identificiramo tako što uz zadovoljene kriterije za sepsu imaju perzistentnu hipotenziju, koja zahtjeva primjenu vazopresora kako bi se srednji arterijski tlak (MAP, engl. mean arterial pressure) održao > 65 mmHg, te povišene vrijednosti laktata > 2 mmol/L (> 18 mg/dL) u serumu usprkos volumnoj restituciji. Ako su svi navedeni kriteriji za septički šok zadovoljeni, smrtnost se povećava na više od 40 %. [7]

Sepsa se klasificira prema dobi novorođenčeta kod pojave simptoma pa razlikujemo ranu novorođenačku sepsu (EOS, engl. Early-onset sepsis) i kasnu novorođenačku sepsu (LOS, engl. Late-onset sepsis). Rana novorođenačka sepsa definira se kao početak simptoma u

novorođenčeta u prvih 7 dana života. Neki stručnjaci ograničavaju definiciju na infekcije koje se javljaju unutar prva 72 sata. [4] Ta je novorođenčad u pravilu proživjela neku komplikaciju u porodu, npr. prijevremeni raskid vodenjaka, prijevremeno rođenje, korioamnionitis ili je majka imala vrućicu tijekom poroda. [3] Kasna novorođenačka sepsa definira se kao početak simptoma u novorođenčeta dobi 7 dana ili više. Slično kao i kod rane sepse postoji varijabilnost u definiciji te se već govori o kasnoj sepsi kod pojave simptoma u novorođenčeta starijeg od 72 sata. [6] Infekcija novorođenčeta je u slučaju LOS-a najčešće nastala nakon rođenja, tijekom boravka na novorođenačkom odjelu. [3]

### **3.2.EPIDEMIOLOGIJA**

Novorođenačka sepsa još uvijek predstavlja važan uzrok mortaliteta i morbiditeta dojenčadi. [9] U 2015. godini, od 5 941 milijuna svih smrtnih slučajeva djece mlađe od pet godina, 45 % je umrlo u novorođenačkom razdoblju. [10] Novorođenačka sepsa je treći vodeći uzrok novorođenačke smrtnosti, u pojavnosti je premašuju samo nedonošenost i komplikacije za vrijeme poroda. Ona je odgovorna za 13 % svih novorođenačkih smrti i 42 % smrtnih slučajeva u prvom tjednu života. [11] Incidencija novorođenačke sepse varira 1 - 4 na 1000 živorođenih, s geografskim varijacijama i promjenama kroz vrijeme. [6] U retrospektivnoj opservacijskoj studiji provedenoj u SAD-u između 1995. i 2005. godine, učestalost teške sepse kod novorođenčadi više je nego udvostručena, s 4,5 na 9,7 slučajeva na 1000 rođenih. Međutim, za to vrijeme stopa smrtnih slučajeva smanjena je s 10,3 % na 8,9 %, što se tumači napretkom u kvaliteti medicinske skrbi. [12] Incidencija EOS-a u razvijenim zemljama iznosi 0,9 - 1,5 na 1000 živorođenih, a incidencija LOS-a 3 – 3,7 na 1000 živorođenih. [11] Procijenjene stope incidencije razlikuju se ovisno o definiciji slučaja i ispitanoj populaciji. U opservacijskoj kohortnoj studiji koja je trajala od 1996. do 2007. promatrana je kasna nedonoščad primljena u neonatalnu jedinicu intenzivnog liječenja (NICU). Kumulativna incidencija EOS-a tijekom razdoblja ispitivanja bila je 4,42, a LOS-a 6,30 slučajeva na 1000 prijema u NICU. Nadalje, 1,3

% novorođenčadi s EOS-om i 7 % novorođenčadi s LOS-om je umrlo. [13] Ukupna smrtnost terminske novorođenčadi i kasne nedonoščadi s novorođenačkom sepsom iznosi približno 2 - 4 %. [14] Procjene mortaliteta razlikuju se ovisno o gestacijskoj dobi djeteta, patogenu i definiciji sepse. Tako da je niža gestacijska dob povezana s većom smrtnošću, a kada govorimo o patogenu, infekcija *Escherichia coli* je povezana s većom smrtnošću u usporedbi s infekcijom streptokokom grupe B (GBS, engl. Group B streptococcus). Nadalje, smanjena stopa smrtnosti se obično prijavljuje ako je novorođenčad sa sepsom negativne bakteriološke kulture uključena u istraživanje u usporedbi sa istraživanjima gdje je uključena samo novorođenčad sa sepsom pozitivne kulture. [14] Nedonoščad niske rodne mase (LBW - low birth weight) ima 3 - 10 puta veću incidenciju infekcije od terminske novorođenčadi normalne težine što govori u prilog tome da se rizik od sepse povećava sa smanjenjem gestacijske dobi i porodne mase. Nadalje, incidencija ovisi i o spolu te studije pokazuju da terminska muška novorođenčad ima veću incidenciju od ženske. Navedena razlika u spolu je manje naglašena u LBW nedonoščadi. [15,6]

### **3.3.PATOFIZIOLOGIJA**

Sepsa je upalni odgovor organizma u kojem organizam preburno reagira na infekciju te posljedično oštećuje samog sebe. Proupalni posrednici nisu uravnoteženi odgovarajućom sintezom protuupalnih. [16] Novorođenčad, posebice nedonoščad, osjetljivija je na infekcije od djece u bilo kojem drugom razdoblju života. [11] Visoka učestalost i težina novorođenačke sustavne infekcije mogu se pripisati nezrelosti obrambenih mehanizama i interakciji između patogena i domaćina. [16] Zbog nezrelog imunološkog sustava novorođenčad se nije u stanju suprotstaviti polimikrobnoj flori kojoj je izložena tijekom poroda i nakon rođenja. Obrana se temelji gotovo isključivo na urođenom imunološkom odgovoru i na pasivnoj zaštiti majčinim antitijelima koja se prenose kroz posteljicu. [16] Stanice nespecifičnog, urođenog imunološkog sustava obuhvaćaju prvenstveno mijeloidne stanice kao što su makrofagi, neutrofil, bazofili, eozinofili, monociti i urođene limfoidne stanice. Urođeni imunološki sustav smatra se brzim,

prvim redom obrane. Međutim, urođeni imunitet je pod utjecajem smanjene proizvodnje citokina, smanjene ekspresije adhezijskih molekula na neutrofilima i smanjenog odgovora na kemotaktične čimbenike i nije sposoban adekvatno odgovoriti na patogen. [11] Nadalje, transplacentalni prolaz antitijela počinje tijekom drugog tromjesečja i postiže maksimalnu brzinu tijekom trećeg tromjesečja. Kao rezultat toga, većina nedonoščadi ima značajno smanjen humoralni odgovor. [11] Stanice stečenog imunološkog sustava prvenstveno su sastavljene od B i T limfocita. Stečeni imunološki sustav ima sposobnost stjecanja imunološke memorije za širok raspon antigena, što rezultira poboljšanim imunološkim odgovorima tijekom kasnijih susreta s patogenom. Stečeni imunitet osigurava znatno poboljšanu imunološku zaštitu od infekcija, međutim, kod ljudi je potrebno nekoliko godina izloženosti višestrukim formama patogena kako bi se razvio kod ljudi. Aktivnost citotoksičnih T-stanica također je smanjena tijekom novorođenačkog razdoblja. Stoga, u usporedbi s odraslima, slabiji imunološki sustav novorođenčeta mora se više oslanjati na prirodenu imunološku obranu. [11]

### **3.4. ETIOPATOGENEZA**

#### **3.4.1. ČIMBENICI RIZIKA**

Čimbenici rizika za infekciju i posljedični razvoj sepse razlikuju se s obzirom na to radi li se o ranoj ili kasnoj sepsi.

##### **3.4.1.1. Čimbenici rizika za ranu novorođenačku sepsu**

Čimbenici rizika za EOS uključuju čimbenike majke i novorođenčeta.

U čimbenike rizika majke, snažno povezane s EOS-om, spadaju nedonošenost, prerano i produljeno vrijeme ruptur fetalnih ovojnica, peripartalna infekcija majke i nizak socioekonomski status. [9] Rizik od EOS-a povećava se za 10 puta i raste na 1 % kada ovojnice rupturiraju više od 18 sati prije porođaja. [4] Tijekom porođaja, čimbenici rizika uključuju vrućicu majke, vaginalnu kolonizaciju sa *Streptococcus agalactiae* (GBS) i GBS bakteriuriju. [17] Faktor rizika za daljnje trudnoće je anamneza prethodnog porođaja nakon kojeg je



novorođenče imalo GBS infekciju. [17] Učestalost GBS infekcije je smanjena, ali nije potpuno iskorijenjena uvođenjem intraportalne antibiotske profilakse (IAP, engl. Intrapartum antibiotic prophylaxis) za kolonizirane žene 1990. godine. [18] Daljnji čimbenici rizika majke jesu cervikalna serklaža i amniocenteza iz razloga što oštećuju integritet amnionske šupljine te određeni opstetrički postupci kao što je invazivni fetalni monitoring, amniotomija i učestali vaginalni pregledi tijekom poroda. [9] Korioamnionitis je vrlo važan čimbenik rizika za novorođenačku sepsu. [17] Rizik od EOS-a kod novorođenčadi majki s dokazanim korioamnionitisom procjenjuje se na između 1 i 4%. Visoku učestalost sepse novorođenčadi majki s korioamnionitisom može objasniti unutar maternična aspiracija ili gutanje zaražene amnionske tekućine. Alternativno, kolonizacija kože i sluznice patogenima uključenim u korioamnionitis može uzrokovati infekciju ubrzo nakon rođenja, kada te barijere izgube svoj integritet. [17] U čimbenike rizika majke spada i unos kontaminirane hrane kao što su npr. mesne prerađevine zaražene bakterijom *Listeria monocytogenes*. [17] Dodatni etnički i društveni čimbenici povezani s novorođenačkom sepsom su loša ili kasna prenatalna skrb, nizak socioekonomski status majke, loša prehrana majke, zlouporaba supstanci majke i majka afroameričkog podrijetla. [17]

Čimbenici rizika novorođenčeta povezani s EOS-om uključuju prijevremeni porod i nisku porođajnu težinu, prirodene anomalije, kompliciran ili instrumentalno dovršen porod i niski APGAR score (rezultat od  $\leq 6$  u 5. min). [17] Nedonoščad, osobito nedonoščad vrlo niske rodne mase (VLBW, engl. Very low birth weight), pokazala je stope incidencije sepse i preko 10 puta veće od terminske novorođenčadi, a ukupna smrtnost od sepse iznosila je otprilike jednu trećinu slučajeva. [9] Ostali čimbenici rizika uključuju muški spol, akutni respiratorni distres sindrom (ARDS, engl. Acute respiratory distress syndrome), fetalni distres, anemiju, intraventrikularno krvarenje, hipotermiju, metaboličke poremećaje i žuticu. [9] Rizik od sepse povećava i nezrelost imunološkog sustava nedonoščeta te niske razine imunoglobulina

povezane sa smanjenim transplacentarnim prijenosom IgG (imunoglobulin G) majke. Funkcije kože i sluznice, kao barijera, smanjena je kod nedonoščadi i dodatno je ugrožena kod bolesne nedonoščadi višestrukim invazivnim postupcima kao što su centralni intravenski pristup i intubacija. [17]

#### **3.4.1.2. Čimbenici rizika za kasnu novorođenačku sepsu**

Kasna novorođenačka sepsa se obično javlja nakon poroda i uzrokovana je horizontalnim prijenosom patogena. Zaraza dolazi od strane okolinskih faktora ili kontakta sa zdravstvenim djelatnicima i skrbnicima. Međutim, LOS može biti uzrokovan i kasnom manifestacijom vertikalno prenesene infekcije. [18] Sa smanjenjem porođajne mase i gestacijske dobi dolazi do povećanja učestalosti LOS-a, dakle postoji obrnuto proporcionalni odnos između porođajne mase i gestacijske dobi. U studiji The National Institute of Child Health (NICHD) and Human Development Neonatal Research Network pokazalo se da je novorođenčad s nižom porođajnom masom imala značajno veći rizik za razvoj sepse te je zabilježen i porast incidencije sepse s smanjenjem gestacijske dobi. [19] Novorođenčad koja zahtijeva ugradnju intravaskularnih katetera ili druge invazivne postupke, kao što su mehanička ventilacija ili totalna parenteralna prehrana, ima povećan rizik za razvoj LOS-a. [18, 19, 20] Nedonoščad je izložena većem riziku od terminske novorođenčadi, jer u usporedbi s njima, zahtijeva više invazivnih postupaka. [18]

#### **3.4.2. PATOGENI**

Novorođenačka sepsa može biti posljedica infekcije bakterijskim, virusnim ili gljivičnim mikroorganizmima. [21]

##### **3.4.2.1. Patogeni rane novorođenačke sepse**

EOS je općenito uzrokovan vertikalnim prijenosom patogena iz ženskog urogenitalnog sustava. Ti patogeni mogu ascendirati do vagine, cerviksa i maternice, a mogu zaraziti i plodnu tekućinu. Novorođenčad se može zaraziti unutarmaternično ili tijekom poroda kod prolaska kroz vaginalni kanal. [18] Klasični bakterijski patogeni za EOS su *Streptococcus agalactiae* tj.

GBS, E. coli, koagulaza-negativni stafilokoki (CoNS, engl. Coagulase-negative staphylococci), Haemophilus influenzae ili Listeria monocytogenes. [18] Najčešći mikroorganizmi povezani s EOS-om su GBS i E. coli. U studiji provedenoj u SAD-u na 400 000 živorođenih u razdoblju od 2006. do 2009. dobiveno je da od 389 novorođenčadi koja je imala ranu infekciju u 43 % slučajeva uzročnik bio GBS s incidencijom od 0,41 na 1000 živorođenih, a u 29 % slučajeva uzročnik je bila E. coli s incidencijom od 0,28 na 1000 živorođenih. Većina novorođenčadi s GBS infekcijom, točnije 73 %, je bila rođena u terminu, dok je 81 % onih s infekcijom E. coli bilo nedonošeno. Ova prospektivna studija pokazala je da iako GBS ostaje najčešći uzročnik rane infekcije, došlo je do pomaka od GBS do E. coli kao najvažnijeg patogena povezanog s EOS-om u nedonoščadi i VLBW novorođenčadi. [21] Učestalost EOS-a uzrokovanog GBS-om u SAD-u se smanjila za 80 % uz korištenje IAP-a. [4] Gram-negativni crijevni bacili izuzev E. coli također su uključeni u EOS kao i Candida spp. [21]

#### **3.4.2.2. Patogeni kasne novorođenačke sepsse**

LOS je uzrokovana uzročnicima iz okoliša kojima se novorođenče inficira postnatalno. LOS se uglavnom javlja kod VLBW novorođenčadi. [11] Oko 70 % prvih epizoda LOS-a uzrokovano je Gram-pozitivnim bakterijama, a Gram-negativni organizmi odgovorni su za 18 % LOS-a. Preostalih 12 % uzrokovano je gljivičnim organizmima, od kojih je najzastupljenija Candida albicans. CoNS su najčešći uzročnici te su odgovorni za 68 % Gram-pozitivnih infekcija i 48 % svih infekcija. Staphylococcus aureus je izoliran u 8 %, Enterococcus vrste u 3% i GBS u 2 % infekcija. [9] CoNS su glavni patogeni LOS-a, a u toj skupini se ističe Staphylococcus epidermidis koji je u industrijaliziranim zemljama povezan s 77,9 %, a u regijama u razvoju s 46,5 % svih slučajeva LOS-a. VLBW novorođenčad s postavljenim invazivnim medicinskim uređajima je najosjetljivija na S. epidermidis sepsu. [22] E. coli, Klebsiella spp i Candida spp zajedno uzrokuju trećinu slučajeva LOS-a. [11] Učestalost novorođenačke listerioze značajno se smanjila u posljednjih nekoliko godina. S. aureus se

najčešće javlja kao uzročnik u novorođenčadi s vaskularnim kateterima. [21] LOS uzročnici su otporniji na antibiotike od EOS uzročnika. [11]

Ostali rijetki uzročnici i EOS-a i LOS-a su *Streptococcus pyogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Enterococcus faecalis* te u novorođenčadi zaraženoj u zajednici *Streptococcus pneumoniae*. Osim toga, *Neisseria meningitidis*, *Ureaplasma spp* i *Mycoplasma hominis* povezane su s EOS-om, meningitisom, upalom pluća, osteomijelitisom i moždanim apscesom. [21]

Najčešći virusni uzroci sepse su Herpes simplex virus (HSV), Enterovirus i Parechovirus. Virusi su povezani su s kasnijim prezentacijama. Neonatalne HSV infekcije povezane su sa značajnim morbiditetom i mortalitetom. [21, 4]

Gljive, osobito kvasci, uključene su u sve veći broj sistemskih infekcija koje se obično dobivaju tijekom produženog boravka nedonošćadi u bolnici. *Candida spp* treći su najčešći uzrok LOS-a kod LBW novorođenčadi sa sve većom pojavom *Candida parapsilosis* kao glavnog patogena. [21]

U zemljama u razvoju uzročnici koju su izolirani u prva 72 sata iz krvi novorođenčeta gotovo su jednaki onima koji su izolirani kasnije. To se može pripisati nesterilnom izvođenju poroda ili porodu kod kuće koji su česti u takvim sredinama. *Klebsiella spp* je najčešći uzročnik te je odgovorna za 16 - 28 % infekcija, slijedi *S. aureus* koji uzrokuje 8 - 22 % te *E. coli* koja uzrokuje 5 - 16 % infekcija. [11]

### **3.5.DIJAGNOSTIKA**

Anamneza i fizikalni pregled čine temelj kliničke medicine, međutim, kada se radi o novorođenčadi nisu svi klinički znakovi pouzdan indikator bolesti. U novorođenčadi su mnogi rani znakovi infekcije nespecifični i mogu se povezati s nedonošenošću i prijelazom na život izvan materništa. [23]

Tablica 2. Predloženi dijagnostički kriteriji za novorođenačku sepsu

<b>Kliničke varijable</b>	Temperaturna nestabilnost
	Srčana frekvencija: SD* iznad normale za dob, > 180 otkucaja u minuti, < 100 otkucaja u minuti
	Frekvencija disanja: > 60 udaha u min, sa stenjanjem/uvlačenjem interkostalnih prostora i juguluma ili desaturacijom
	Letargija/promijenjeni mentalni status
	Intolerancija glukoze: glukoza u plazmi > 10 mmol/L
	Intolerancija hrane
<b>Hemodinamske varijable</b>	Krvni tlak 2SD ispod normale za dob
	Sistolički tlak < 50 mmHg (1 dan)
	Sistolički tlak < 65 mmHg (1 mjesec)
<b>Varijable tkivne perfuzije</b>	Kapilarno punjenje > 3 sekunde
	Laktati u plazmi > 3 mmol/L
<b>Upalne varijable</b>	Leukocitoza > 34 000 x 10 <sup>9</sup> /L
	Leukopenija < 5 000 x 10 <sup>9</sup> /L
	Nezreli neutrofilni > 10 %
	I/T omjer > 0,2
	Trombocitopenija < 100 000 x 10 <sup>9</sup> /L
	CRP* > 10 mg/dL ili 2SD iznad normalne vrijednosti
	Prokalcitonin > 8,1 mg/dL ili 2SD iznad normalne vrijednosti
	IL-6* ili IL-8* > 70 pg/mL
	16S PCR* pozitivan

\* SD, standardna devijacija; I/T omjer, omjer nezreli/ukupni neutrofilni; CRP, C-reaktivni protein; IL-6, interleukin 6; IL-8, interleukin 8; PCR, lančana reakcija polimeraze [24]

### 3.5.1. KLINIČKI ZNAKOVI I SIMPTOMI

Kliničke manifestacije sepse vrlo su varijabilne, ovise o virulenciji patogena i mehanizmima obrane domaćina te se kreću rasponu od vrlo blagih simptoma do septičkog šoka. Kad su u pitanju nedonoščad i LBW novorođenčad, dijagnozu posebno otežava nezrelost imunološkog sustava iz razloga što čini znakove i simptome varljivima. [9, 4] Početni simptomi sepse mogu biti malobrojni i mogu uključivati samo apneju, tahikardiju ili tahipneju s

uvlačenjem prsnog koša, širenjem nosnica, stenjanjem. [23] Temperatura tijela novorođenčeta u sepsi može biti povećana, normalna ili smanjena. [4] Djecu s temperaturom od 38 °C može se smatrati febrilnom, međutim, temperatura viša od 38,5 °C poboljšava specifičnost i kao takva se više koristi kao granična vrijednost u kliničkoj praksi jedinica intenzivne njege. O hipotermiji govorimo kod temperature < 36 °C te ona može ukazivati na ozbiljnu infekciju. [25] Termiska novorođenčad sa sepsom u većini će slučajeva biti febrilna, dok će nedonoščad češće biti hipotermna. [4] Motorne funkcije novorođenčeta u sepsi karakteristično su smanjene i često se primjećuju odgođeni porast tjelesne težine, blijeda koža i smanjenje aktivnosti. Cijanoza, apneja, tahikardija, bradikardija i hipotenzija predstavljaju znakove upozorenja za teške i brzo razvijajuće oblike sepse koji se mogu smatrati pretečama šoka. Žutica može ponekad biti jedina manifestacija koja u teškim slučajevima prethodi encefalopatiji. Zahvaćanje središnjeg živčanog sustava može se prezentirati kao pospanost, razdražljivost, letargija, konvulzije i povećana napetost fontanele. [9] Anoreksija, regurgitacija, distenzija trbuha, povraćanje i proljev uobičajeni su simptomi gastrointestinalnih lezija. Lezije kože su česte, a one uključuju petehije kože i sluznice, impetigo, celulitis i apscese. [9] S obzirom da su znakovi i simptomi sepse nespecifični, u situacijama visokog rizika za razvoj sepse, moguća asimptomatska prezentacija ne isključuje potpuno infekciju. Iz tog je razloga važno identificirati novorođenčad s čimbenicima rizika i uvijek imati na umu moguću sepsu kada se stanje takve novorođenčadi odmakne od normale. [23, 4] Također, ne smijemo zaboraviti da neinfektivne prezentacije zatajenja organa mogu oponašati kliničku sliku novorođenačke sepse te da infektivni i neinfektivni uzroci mogu postojati istovremeno u istom domaćinu. [23]

### 3.5.2. LABORATORIJSKI NALAZI

Novorođenčad sa znakovima i simptomima koji upućuju na sepsu treba što prije proći dijagnostičku obradu i primiti antibiotsku terapiju. [4] Dijagnostiku novorođenačke sepse možemo podijeliti na dijagnostiku temeljenu na kulturama (engl. culture-based diagnostics) u

koju spadaju mikrobiološke pretrage i onu koja nije temeljena na kulturama (engl. non-culture-based diagnostics) u koju spadaju serumski biomarkeri upale i identifikacija uzročnika putem tehnika molekularne dijagnostike. [6, 23]

Kada govorimo o dijagnostici temeljenoj na kulturama govorimo o konvencionalnim mikrobiološkim metodama u kojima ponajprije koristimo uzorke krvi i cerebrospinalnog likvora, međutim, mogu se koristiti urin, trahealni aspirat i dr. [6]

### **3.5.2.1. Mikrobiološke kulture**

Hemokultura je mikrobiološka analiza krvi bolesnika koja se radi kod suspektnog prodora mikroorganizama u krvnu struju. Termin hemokultura se prvenstveno odnosi na ispitivanje prisustva bakterija u krvi, a osim bakterija, u krvi se mogu naći i gljivice, virusi i paraziti. Pozitivna hemokultura je zlatni standard za dijagnostiku novorođenačke sepse. [23] U većini slučajeva novorođenačke sepse, krvne kulture postaju pozitivne unutar 24 do 36 sati. [4] Osjetljivost hemokulture u dijagnostici sepse je u rasponu 11 - 38 %, a specifičnost 68 % - 100 %. Pozitivna prediktivna vrijednost (PPV) joj je 90 - 100 %, a negativna prediktivna vrijednost (NPV) 72 - 100 %. [24] U novorođenčadi s visokom kliničkom sumnjom na sepsu najčešće je prije početka empirijske antibiotske potrebno uzeti jedan uzorak krvi, a u nekim ustanovama, s obzirom na lokalnu praksu, i dva. Optimalan volumen za detekciju bakterijemije je 1 mL, međutim, uzimanje većih volumena kao što je 3 mL povećava osjetljivost testa na 70 - 80 %. [4, 24]

Lumbalna punkcija je indicirana kod novorođenčadi s kliničkim nalazima koji odgovaraju sepsi, zatim kod novorođenčadi s pozitivnom hemokulturom, laboratorijskim podacima koji snažno ukazuju na sepsu ili kod pogoršanja kliničkog stanja tijekom terapije antibioticima. Kod potonjeg, analiza cerebrospinalnog likvora (CSL) služi kako bi se optimizirao izbor i duljina primjene antimikrobne terapije. [4, 6] Lumbalna punkcija se može odgoditi kada je dijete kritično bolesno ili je vjerojatno da će zbog samog postupka biti

kardiovaskularno ili respiratorno ugroženo. Postupak se izvrši kada se status pacijenta stabilizira. [4] Tumačenje CSL-a treba uzeti u obzir varijacije zbog gestacijske dobi, kronološke dobi i tjelesne mase. Hemokultura može biti negativna u čak 38 % novorođenčadi s meningitisom. [4]

Urinokulturu dobivenu kateterom ili suprapubičnom aspiracijom treba uključiti u procjenu sepse kod novorođenčadi starije od 7 dana. [4] Urin se uzima samo u novorođenčeta starijeg od 72 sata jer se infekcije urotrakta ne javljaju u prva 72 sata života. [6,21] Dakle, nije korisna u procjeni EOS-a, ali može poslužiti u procjeni LOS-a. [6]

U bolesnika s kasnom pojavom infekcije, kulture treba dobiti iz bilo kojeg drugog potencijalnog žarišta infekcije npr. drenaža purulentnog oka ili pustule. Aspirat dušnika može biti koristan ako se dobije odmah nakon intubacije. Međutim, on je najčešće odraz kolonizacije donjeg respiratornog trakta, umjesto da ukazuju na uzročnika. Kod dojenčadi s ranom infekcijom, bojenje želučanog aspirata po Gramu ima ograničenu vrijednost, kao i bakterijske kulture uzoraka uzetih s mjesta na površini tijela npr. aksile, prepone i vanjski slušni kanal. [4]

U dijagnostiku koja nije utemeljena na kulturama spadaju krvna slika i njezini dijelovi, biomarkeri upale i tehnike molekularne dijagnostike.

### **3.5.2.2.Krvna slika**

Kompletna krvna slika se koristi kako bi se procijenila vjerojatnost sepse u novorođenčeta koje ima faktore rizika za razvoj sepse ili pokazuje znakove infekcije. U dijagnostici novorođenačke sepse važni su nam ukupan broj leukocita, apsolutan broj neutrofila, broj nezrelih neutrofila, I/T omjer (omjer nezrelih i ukupnih neutrofila) i broj trombocita. [23] Osjetljivost leukocitoze definirane kao broj leukocita  $> 30\ 000 \times 10^9$  i leukopenije definirane kao broj leukocita  $< 5\ 000 \times 10^9$  iznosi 17 - 90 %, dok im je specifičnost 31 - 100 %. Nadalje, PPV iznosi 50 - 86 %, a NPV 60 - 89 %. [24] I/T omjer kod neinficirane novorođenčadi u prva 24 sata iznosi 0,16 i postepeno se kroz sljedećih 5 dana spušta na 0,12.



[26] I/T omjer  $> 0,2$  ukazuje na sepsu te je u istraživanjima pokazao osjetljivost od 81 %, specifičnost od 45 % te PPV 23 % i NPV 92 %. [26, 24]

Rodwell je formulirao hematološki sustav bodovanja (HSS), koji je ekonomičan i jednostavan za izvođenje. HSS se temelji na sljedećih sedam kriterija: visoka vrijednost ukupnog broja leukocita, povišen broj neutrofila, povišen broj nezrelih neutrofila, povišen I/T omjer, I/M omjer (omjer nezrelih i zrelih neutrofila)  $\geq 0,3$ , broj trombocita  $\leq 150,000 /\text{mm}^3$  i naglašene degenerativne promjene neutrofila. Što je viša ocjena, veća je vjerojatnost sepse. S ocjenom manjom ili jednakom 2 postoji 99 %-tna vjerojatnost da nije riječ o sepsi. [27]

Niske vrijednosti broja leukocita, niske vrijednosti apsolutnog broja neutrofila i visoki I/T omjer povezani su s EOS-om. U EOS-u visoke vrijednosti leukocita i visok apsolutni broj neutrofila nisu korisni. Visok ili nizak broj leukocita, visok ukupan broj neutrofila, visok I/T i smanjen broj trombocita povezani su s LOS-om. [28]

### **3.5.2.3. Biomarkeri upale**

Biomarkeri koji potencijalno mogu biti korišteni za dijagnozu novorođenačke sepse mogu se podijeliti u 4 skupine: proteini akutne faze, površinski antigeni stanica, citokini i kemokini te topljive adhezijske molekule. [29]

Proteini akutne faze najviše istraživani, u studijama vezanim uz novorođenačku sepsu, su C-reaktivni protein (CRP), prokalcitonin (PCT), serumski amiloid A (SAA) i hepcidin. [29] C-reaktivni protein (CRP) je protein akutne faze koji se sintetiziraju hepatociti. Marker je humoralnog odgovora na bakterijsku infekciju. [21] Najviše je proučavan, lako je dostupan i najčešće korišten laboratorijski test u dijagnostici sepse. Sinteza je stimulirana citokinima, posebice IL-6, interleukinom 1 (IL-1) i faktorom nekroze tumora  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , engl. Tumor necrosis factor alpha). [26] CRP  $> 10$  mg/L ili 2 SD iznad normalne vrijednosti smatra se povišenim. [11] Poluživot mu je 24 - 48 sati, a potrebno je 10 - 12 sati da mu se koncentracija u krvi poveća. [26] Osjetljivost CRP-a  $> 10$  mg/L u dijagnostici novorođenačke infekcije je 37

%, specifičnost 95 %, PPV 63 %, a NPV 87 %. [24] CRP visoke osjetljivosti (hs-CRP, engl. High sensitivity CRP) osjetljiviji je od konvencionalnog CRP-a u dijagnostici novorođenačke sepse. Granična vrijednost zasada najviše korištena u istraživanjima je 1 mg/L. Međutim, potrebna su daljnja istraživanja ovog biomarkera. [26]

Prokalcitonin (PCT) je peptidni prekursor kalcitonina, a stvaraju ga monociti i hepatociti kao odgovor na sistemsku upalu. [4, 9] Otpušta se u cirkulaciju unutar 3 sata od injekcije endotoksina i dostiže plato za 6 sati te ostaje povišen 24 sata. [29] Poluživot mu je 24 - 30 sati. [26] Sve navedeno čini PCT obećavajućim markerom za ranu fazu infekcije i senzitivnim identifikatorom inficirane dojenčadi. Međutim, u novorođenčadi se vrijednosti fiziološki povećaju u prvom danu života, što ograničava njegovu korisnost. [29] PCT > 8.1 mg/dl ili 2 SD iznad normalne vrijednosti se smatra povišenim. [11] Kod novorođenčadi normalne mase granična vrijednost PCT-a > 0,5 ng/mL ukazuje na dvostruko veću vjerojatnost bolničke sepse, dok vrijednost > 2,4 ng/mL kod zaražene VLBW dojenčadi ukazuje na potrebu za empirijskom antibiotskom terapijom. [9] Njegova ukupna osjetljivost je 81 %, a specifičnost 79 %. [11] Chiesa i sur. analizirali su PCT u dijagnostici EOS-a te je dobiveno da je njegova osjetljivost 92 %, specifičnost 97 %, PPV 94 % i NPV 96 %. [30]

Serumski protein amiloid A (SAA) spada u skupinu proteina akutne faze. On je apolipoprotein koji proizvodi jetra. Koncentracija SAA u krvi raste kod infekcije i tkivnog oštećenja te je pod utjecajem proupalnih citokina, posebice TNF- $\alpha$ , IL-1 i IL-6. [26] Pokazao je povećanje koncentracije u krvi do 1000 puta u infekciji. Koncentracija mu se povećava 8 - 20 sati od infekcije. [29] Studija Arnon i sur. pokazala je da SAA kod vrijednosti 10 mg/L pokazuje najveću osjetljivost i NPV. U procjeni EOS-a SAA je u početku infekcije imao osjetljivost 96 %, specifičnost 95 %, PPV 85 % i NPV 99 %. [31]

Hepcidin je antimikrobni peptidni hormon koji proizvodi jetra. Ima važnu ulogu u upali i homeostazi željeza te je jedan od kasnih markera za dijagnozu novorođenačke sepse. [29] U

sepsi se bilježi i četverostruko povećanje koncentracije hepcidina u krvi. Koristan je u dijagnostici EOS-a i LOS-a. [32]

U grupi antigena koji se nalaze na površini stanice klaster diferencijacije 64 (CD64, engl. Cluster of differentiation 64) i klaster diferencijacije 11 $\beta$  (CD11 $\beta$ , engl. Cluster of differentiation 11 $\beta$ ) najviše su istraživani u studijama o novorođenačkoj sepsi. [29]

CD64 je receptor visokog afiniteta koji je normalno eksprimiran na monocitima i makrofagima te u manjoj mjeri neutrofilima. Kod bakterijske infekcije neutrofilna ekspresija CD64 unutar 4 - 6 sati značajno poraste. [29, 26] Ima ulogu u urođenoj imunosti tako što promovira neutrofilnu fagocitozu. Vrijednosti se vraćaju u normalu nekoliko dana nakon što je eliminiran uzročnik. [26] CD64 ima potencijal rane diferencijacije između inficirane i neinficirane novorođenčadi. [29]

CD11 $\beta$  je  $\alpha$ -podjedinica  $\beta$ 2-integrina i izražen je u niskoj koncentraciji kod aktiviranih neutrofila. Uključen je u adheziju, dijapedezu i fagocitozu neutrofila u upalnoj reakciji. Kod bakterijske infekcije koncentracija u krvi mu se povećava unutra 5 minuta. [26] U istraživanju Weirich i sur. CD11 $\beta$  je u dijagnostici novorođenačke infekcije imao osjetljivost 96 %, specifičnost 100 %, PPV 99 % i NPV 100 %. [33]

U grupi citokina i kemokina interleukin 1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8) i faktor nekroze tumora  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) su najviše istraživani za korištenje u dijagnostici novorođenačke sepse. Biološka funkcija citokina i kemokina je između ostalog induciranje vrućice te privlačenje i aktivacija neutrofilocita. IL-6, TNF-  $\alpha$  i IL-1 igraju važnu ulogu u indukciji proteina akutne faze kao što je sinteza CRP-a u jetri, tako da se oni mogu naći ranije u krvi. [29]

IL-6 ponajprije produciraju monociti i makrofagi. U sepsi ima više učinaka među kojima su stimulacija B i T limfocita, sekrecija proteina akutne faze i indukcija vrućice. [34] Nakon što nastupi bakterijemija IL-6 pokazuje brzi porast koncentracije u krvi. Ima kratak poluživot < 10

minuta, a vrijednosti mu se normaliziraju unutar 24 sata od primjene antimikrobne terapije. [26, 34] Studije pokazuju da plazmatska koncentracija IL-6 kolerira s težinom i ishodom sepse. [34] U meta-analizi Hou i sur. IL-6 je u dijagnostici novorođenačke sepse imao osjetljivost 77 % i specifičnost 91 %. [35]

IL-8 je proupalni citokin, a produciraju ga monociti, makrofagi, fibroblasti i endotelne stanice. IL-8 ima ulogu u migraciji i aktivaciji neutrofila. Koristi se kao marker infekcije, ali i kao prediktor težine infekcije i ishoda. Koncentracija IL-8 u krvi povećava se kroz 2 - 4 sata od početka infekcije, nakon čega unutar 4 sata slijedi nagli pad. S obzirom na navedeno može se jednako kao i IL-6 koristiti kao rani marker infekcije. Granična vrijednost koja se pokazala najboljom u istraživanjima iznosi 60,05 pg/ml. IL-8 ima osjetljivost 80 - 91 % i specifičnost 76 - 100 % u dijagnostici novorođenačke infekcije [26]

TNF- $\alpha$  je proupalni citokin, Izvor su mu aktivirani fagociti i koncentracija mu se povećava unutar 2 - 4 sata u sistemske infekciji i upali. Vrijednost od 12 pg/mL pokazala se optimalnom u diferencijaciji inficirane od neinficirane novorođenčadi. [26]

U grupi solubilnih markera adhezije E-selektin i unutarstanični markeri adhezije (ICAMs, engl. intercellular adhesion molecules) su najvažniji biomarkeri za dijagnostiku novorođenačke sepse. Ekspresija E-selektina i ICAM-a stimulirana je citokinima IL-1 i TNF. Funkcija tih markera je adhezija i regrutiranje leukocita na stanice endotela i agregacija trombocita. [29] Međutim, ti biomarkeri nisu rutinski mjereni zbog troškova testiranja i zato što niti jedan biomarker ili panel nije dovoljno osjetljiv za pouzdano otkrivanje novorođenačke sepse. [4]

#### **3.5.2.4. Molekularna dijagnostika**

Molekularna dijagnostika korištena u dijagnostici sepse uključuje konvencionalni PCR širokog raspona, PCR u realnom vremenu (RT-PCR, engl. Real-time PCR), multiplex PCR, PCR specifičan za vrstu, PCR kojem slijedi post-PCR obrada, hibridizacija i masena

spektrometrija. [23] Tehnike molekularne genetike mogu dodatno pomoći liječnicima u dijagnosticiranju novorođenačke sepse identificiranjem specifičnih gljivičnih, bakterijskih i virusnih gena u krvi pojačavanjem fragmenata ciljne DNA / RNA. [23] U meta-analizi 23 studije o tehnikama molekularne dijagnostike novorođenačke sepse, RT-PCR se pokazao kao najbolja metoda s osjetljivošću od 99 % i specifičnošću od 96 %. [11] Budući da je PCR vrlo osjetljiva i brza tehnika sve se više koristi. Ona se primjenjuje izravno na tjelesne tekućine, bez potrebe za kultivacijom uzročnika. [21] Ove metode imaju visoku osjetljivost, ali veliku učestalost kontaminacije i s njima se ne može ispitati osjetljivost na antibiotike. PCR može detektirati virusnu DNA te se koristi dijagnostici novorođenačke infekcije Herpes simplex virusom (HSV) posebice ako je uključen i CNS. U potonjem je on metoda izbora s osjetljivošću 75 - 100 % i specifičnošću 71 - 100 % te se uvijek treba koristiti kod sumnje na novorođenački HSV. [17] Kvantitativni sustavi amplifikacije u realnom vremenu (qPCR) bazirani na bakterijskoj 16S ribosomalnoj DNA imaju vrlo visoku NPV, a rezultati su obično brzo dostupni. Također, često je dovoljan uzorak malog volumena, a test se može izvesti na kirurškim tkivima i tjelesnim tekućinama kao što su pleuralni izljevi i ascites. [21] Multiplex PCR se može koristiti na pozitivnim kulturama i može unutar nekoliko sati od rasta organizma identificirati česte bakterijske i gljivične patogene te gene antimikrobne rezistencije. [26] Nedostatak novih metoda je taj što zahtijevaju napredne laboratorije i specijalnu opremu koja nije dostupna u mnogim bolničkim okruženjima.

### **3.6. LIJEČENJE**

Liječenje novorođenčadi sa suspektnom ili dokazanom sepsom možemo podijeliti na antimikrobnu, dodatnu i potpurnu terapiju. Ishod liječenja ovisi o temeljnom stanju dojenčeta, trajanju pozitivnih kultura, opsegu bolesti i sposobnosti da se ukloni izvor. [21]

### 3.6.1. ANTIMIKROBNA TERAPIJA

Antimikrobnu terapiju dijelimo na empirijsku terapiju koju primjenjujemo kada uzročnik još nije dokazan i usmjerenu terapiju koja djeluje na određenog, dokazanog uzročnika. [21]

#### 3.6.1.1. Empirijska terapija

Empirijska antimikrobna terapija primjenjuje se odmah nakon uzimanja odgovarajućih mikrobioloških kultura. [36] Liječenje bi trebalo započeti antibioticima širokog spektra čiji se odabir temelji na dobi djeteta, mogućim patogenima, obrascima osjetljivosti organizama u određenom rodilištu i prisutnosti očiglednog izvora infekcije npr. koža, zglobovi ili kosti. [10, 14] Općenito, empirijsku terapiju treba voditi obrascima antimikrobne rezistencije bakterijskih izolata koji se obično nalaze u određenoj NICU ili u zajednici. [21] Nadalje, na izbor antimikrobne terapije utječu i rani ili kasni nastup infekcije te je li do zaraze došlo u zajednici ili za vrijeme hospitalizacije. [21] Iako je idealno uzorke za mikrobiološku kulturu uzorkovati prije početka antimikrobne terapije, kako bi se optimizirao pronalazak bakterijskih organizama, kod teško bolesne novorođenčadi primjena antimikrobne terapije se ne smije odgađati kako bi se prikupili uzorci. [6]

##### 3.6.1.1.1. Empirijsko liječenje rane novorođenačke sepe

Empirijsko liječenje EOS-a započinje se kombinacijom ampicilina i aminoglikozida. [6] Kombinacija ampicilina i gentamicina djelotvorna je u liječenju najčešćih patogena koji uzrokuju EOS uključujući GBS, *L. monocytogenes*, *Enterococcus* spp. i većinu izolata *E. coli*. [14] Ovaj režim ima dodatnu prednost jer ostvaruje sinergističko djelovanje protiv GBS i *L. monocytogenes*. [11] Za terminsku novorođenčad i kasnu nedonoščad dobi 7 dana ili mlađe, doza ampicilina je 100 mg/kg IV (intravenski) svakih 8 sati, a doza gentamicina je 4 mg/kg IV svaka 24 sata. [14] Liječenje traje 10 dana kod bakterijemije, 14 dana kod GBS-a i nekompliciranog meningitisa te 21 - 28 dana kod kompliciranih infekcija. [6] Dodavanje cefalosporina treće generacije opravdano je za dojenčad sa sumnjom na meningitis i u kritično

bolesne novorođenčadi s čimbenicima rizika koji su povezani s infekcijama otpornim na ampicilin kao što su produljena ruptura membrana i/ili produljeni antenatalni tretman majke s ampicilinom. [14]

#### 3.6.1.1.2. Empirijsko liječenje kasne novorođenčke sepse

Empirijska antimikrobna terapija za LOS-a treba obuhvatiti Gram-pozitivne i Gram-negativne organizme [36] Izbor empirijske terapije za LOS ovisi o tome je li dijete inficirano u zajednici ili je hospitalizirano od rođenja. [14]

Novorođenčad inficirana u zajednici ima niži rizik za infekciju uzrokovanu patogenom koji je rezistentan na više lijekova, nego novorođenčad koja je hospitalizirana od rođenja. [14]

Kombinacija ampicilina s gentamicinom ili ampicilina s trećom generacijom cefalosporina (npr. cefotaksim) koriste se za empirijsko liječenje sepse stečene u zajednici bez očitog izvora infekcije. Za terminsku novorođenčad i kasnu nedonoščad stariju od 7 dana, doza ampicilina je 75 mg/kg IV svakih 6 sati. Doziranje gentamicina je 5 mg/kg IV svaka 24 sata. [14]

Novorođenčad koja je u bolnici od rođenja, izložena je većem riziku infekcije organizmima koji su otporni na višestruke lijekove. [14] Infekcije povezane s zdravstvenom skrbi stečene u neonatalnoj jedinici intenzivne njege češće su uzrokovane CoNS, a rjeđe S. aureus-om i Gram-negativnim bakterijama. [21] Empirijska terapija za takvu novorođenčad je kombinacija vankomicina i aminoglikozida. Vankomicin može zamijeniti nafcilin ili oksacilin u slučaju S. aureus-a. [14, 6] Početna doza vankomicina je 20 mg/kg, a naknadno doziranje ovisi o serumskom kreatininu (Scr). [14] Infekcije CoNS rijetko su fulminantne pa neki autori preporučuju započinjanje terapije anti-stafilokoknim penicilinom s aminoglikozidom, kako bi se vankomicin sačuvao za potvrđene slučajeve patogena rezistentnih na meticilin. [6] Ceftazidime ili piperacillin/tazobactam se mogu dodati kod sumnje na Pseudomonas kao uzročnika. Metronidazol ili klindamicin se mogu dodati kako bi se pokrili anaerobi. [10]

Na kandidijazu, aspergilozu i zigomikoze treba agresivno djelovati već kod same sumnje. [21] Kod novorođenčadi s faktorima rizika za kandida sepsu, kao što su središnji vaskularni pristup, endotrahealna intubacija, trombocitopenija, izloženost cefalosporinima širokog spektra ili karbapenemima te ekstremna nedonošenost, može se razmotriti empirijska antifungalna terapija amfotericin deoksikolatom. [21, 11]

Novorođenčad sa sepsom, koja je dokazana pozitivnom hemokulturom, mora primiti antibiotsku terapiju kroz 10 - 14 dana. U odabranim slučajevima kao što su gestacijska dob veća od 32 tjedna, rodna masa veća od 1500 g i S. aureus isključen kao uzročnik, trajanje terapije 7 - 10 dana može biti dovoljno. [36] Antibiotici se mogu sigurno zaustaviti nakon 48 - 72 sata ako novorođenčad ima negativnu hemokulturu i klinički je stabilna. [36]

### **3.6.1.2.Usmjerena terapija**

Nakon što se utvrdi uzročnik i njegova osjetljivost na antimikrobne lijekove, empirijsku terapiju treba zamijeniti odgovarajućim antibiotskim režimom uskog spektra. [10, 6] Protiv GBS-a je učinkovit penicilin, a mogu se koristiti i ampicilin ili gentamicin. Gentamicin osigurava sinergiju sve dok se kultura krvi i CSL-a ne sterilizira i tada se može prekinuti. [21, 6] Za inicijalnu terapiju L. monocytogenes koristi se kombinacija ampicilina i gentamicina. [21, 14] Iako je dovoljan sam ampicilin, aminoglikozid osigurava sinergiju na početku liječenja. [21, 6]

Enterokoke treba liječiti antibioticima koji sadrže penicilin, uz dodatak aminoglikozida ako su sinergija i osjetljivost dokumentirane, kako bi se osigurali baktericidni i post-antibiotski učinci. [21] Aminoglikozid se može prekinuti kada su mikrobiološke kulture sterilne ili klinički status popravio. Infekcije Enterokokima otpornim na ampicilin liječe se vankomicinom bez aminoglikozida. [21] Terapija CoNS infekcije je vankomicin iz razloga što je većina izolata otporna na  $\beta$ -laktamske lijekove. [21, 14] U razvijenim zemljama gotovo tri četvrtine izolata otporno je na meticilin. [11] Slučajevi stalne CoNS bakteriemije, kojoj ne možemo naći izvor,



moгу imati koristi od dodavanja rifampina. Linezolid i daptomicin su alternativne terapije koje bi trebale biti rezervirane za neuspjeh liječenja ili otpornost na lijekove prve linije. [21] Za liječenje infekcija Gram-negativnim crijevnim bakterijama dovoljna je kombinacija ampicilina s aminoglikozidom ili cefalosporinom treće generacije kao što su cefotaksim i ceftazidim ako je potrebno pokriti i *Pseudomonas*. [6] Ako se sumnja ili potvrdi meningitis, preporuča se korištenje cefalosporina treće ili četvrte generacije ili karbapenema. Invazivne infekcije s *Enterobacteriaceae* spp. koje proizvode ESBL najbolje se liječe karbapenemom, premda se može uzeti u obzir uporaba cefepima. [21] Klindamicin i metronidazol su prikladni za anaerobne infekcije. Međutim, metronidazol se preferira za anaerobne infekcije koje uključuju središnji živčani sustav (CNS, engl. Central nervous system) zbog boljeg prolaska kroz krvno-moždanu barijeru (KMB). [6] Kada su rezultati osjetljivosti dostupni i nema dokaza o zahvaćanju CNS-a ili endovaskularnom zahvaćanju, klindamicin može biti prikladna alternativa vankomicinu u terapiji nekomplikiranih bakterijemija te infekcija kože i mekih tkiva pripisanih MRSA-u u novorođenčadi. [21]

Amfotericin deoksikolat ostaje lijek izbora za invazivnu kandidijazu kada se razmatra meningitis. Liposomalni amfotericin ili ehinokandin (kaspofungin ili mikafungin) su opcije za kandidijazu jetre ili slezene. Flukonazol također može biti učinkovita terapija. [21]

Kod sumnje na herpesni meningoencefalitis novovoređenčeta potrebno je intravenski primijeniti aciklovir. Za enterovirusne infekcije zasad još nema dozvoljene terapije u istraživanju je pleconaril. [6]

Terapiju antibioticima treba nastaviti sve dok kulture ne postanu sterilne i ne dođe do kliničkog oporavka. To je obično najmanje 7 dana za infekcije krvotoka, 14 dana za Gram-pozitivni meningitis i 21 dan za Gram-negativan meningitis. [21] U novije vrijeme najčešće serijski prati dinamika PCT-a u krvi te se pomoću njega procjenjuje kada obustaviti antimikrobnu terapiju. [37]

### 3.6.2. DODATNA TERAPIJA

Osiromašenje zaliha neutrofila povezano je s lošom prognozom i većom smrtnošću od novorođenačke sepsse. [21] Proučavane su terapije koje povećavaju broj ili poboljšavaju funkciju neutrofila. [6] Interventne imunoterapijske metode proučavane u neonatalnoj sepsi su intravenske infuzije imunoglobulina (IVIg, engl. Intravenous immunoglobulin), transfuzije granulocita, faktor stimulacije granulocitnih kolonija (G-CSF, engl. Granulocyte-colony stimulating factor) i faktor stimulacije granulocitno-makrofagnih kolonija (GM-CSF, engl. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), pentoksifilin i laktoferin. [14] Pentoksifilin je sredstvo koje poboljšava mikrocirkulaciju i smanjuje koncentracije TNF- $\alpha$  povezanog sa sepsom. [21] IVIG pojačava citotoksičnost ovisnu o protutijelima i poboljšava funkciju neutrofila. Korištenje G-CSF i GM-CSF poništava sepsom induciranu neutropeniju. [6] Za sve navedene terapije nije dokazano da poboljšavaju preživljenje te je potrebno još provesti istraživanja o njihovoj korisnosti. Dakle, one se za to vrijeme, s obzirom na manjak dokaza o značajnoj učinkovitosti, ne bi trebale rutinski primjenjivati. [14, 6]

### 3.6.3. POTPORNJA TERAPIJA

U novorođenčeta sa sepsom potrebno je pratiti respiratorni i kardiovaskularni status. [6] Simptomatsku novorođenčad treba liječiti u ustanovama s punim kardiopulmonalnim praćenjem i podrškom, jer se klinički tijek ove novorođenčadi može brzo pogoršati. Iako ne postoje podaci koji ukazuju na važnost mjera potporne skrbi u novorođenčadi sa sepsom, općenito je prihvaćeno da su mjere potpore, kao što su održavanje odgovarajuće oksigenacije i perfuzije, prevencija hipoglikemije i metaboličke acidoze te održavanje normalnog stanja tekućine i elektrolita, kritične komponente liječenja. [14] Teško bolesni pacijenti mogu zahtijevati ventilacijsku, volumnu i/ili vazopresorsku potporu za održavanje odgovarajuće oksigenacije i perfuzije. [14] Ventilacijska potpora je često potrebna u respiratornom zatajenju uzrokovanom sepsom. Refraktorna hipoksija i šok mogu zahtijevati izvantjelesnu membransku

oksigenaciju (ECMO, engl. Extracorporeal membrane oxygenation). ECMO je uvelike smanjio stope mortaliteta u terminske novorođenčadi s respiratornim zatajenjem. [6] U slučaju da u sklopu sepse dođe do adrenalne insuficijencije potrebno započeti terapiju s kortikosteroidima. Hiperbilirubinemija je također potencijalno opasno stanje koje se treba pratiti i ako je potrebno liječiti fototerapijom i/ili transfuzijom. [6]

#### **4. RASPRAVA**

Dijagnoza novorođenačke sepse mora se postaviti brzo i sigurno. Na raspolaganju nam se nalaze različite metode, međutim, potrebno je odabrati onu koja će nam s najvećom vjerojatnošću dati ispravnu informaciju o postojanju infekcije. [4] Stalno se traga za idealnim markerom sepse koji bi trebao imati visoku osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV. Dobar marker potreban je kako bi se dijagnoza novorođenačke sepse postavila što je prije moguće i kako bi se prikladna antibiotska terapija primijenila. Također, dobar marker bi trebao pomoći oko ukupnog trajanja liječenja antibioticima u slučaju dokazane sepse. [26] Klinički znakovi i simptomi sepse su nespecifični i često suptilni, međutim, u kliničkoj praksi najčešće su korišteni. [4] U istraživanju Hematyar i sur., koje je obuhvaćalo 110 novorođenčadi, dobiveno je da se respiratorni distres najčešće javljao te je zabilježen u 45,5 % novorođenčadi s dokazanom sepsom. Ostale glavne kliničke manifestacije uključivale su žuticu koja se javila u 25,5 % slučajeva, povraćanje u 23,6 % i smanjeno uzimanje hrane u 20,9 %. Letargija je uočena u 10,9 % novorođenčadi, a smanjeni refleks sisanja u 9,1 % novorođenčadi. Nadalje, 3,6 % novorođenčadi je imalo povišenu temperaturu, 3,6 % tremor, 2,7 % abdominalnu distenziju, a 1,8 % konvulzije. [38] U retrospektivnom istraživanju Tewabe i sur., koje je provedeno na 225 novorođenčadi, 70,2 % novorođenčadi je imalo vrućicu te je u ovom istraživanju ona bila najčešći znak sepse. Nadalje, 36,4 % novorođenčadi je imalo respiratorne simptome, 32,9% se slabije hranilo, a 7,6 % je povraćalo. Iritabilno je bilo 14,7 %, a letargično 4,4 % novorođenčadi. Tremor i konvulzije je imalo 0,9% novorođenčadi, a abdominalnu distenziju tek 0,4 %

novorođenčadi. [39] Dakle, klinički znakovi i simptomi izrazito variraju u učestalosti pojavljivanja te se lako mogu zamijeniti za druga stanja. Iz navedenih ih je razloga izrazito teško koristiti u preciznoj dijagnostici sepse. Hemokultura se smatra zlatnim standardom za dijagnostiku sepse, međutim, ima brojne nedostatke. Ona je neosjetljiva metoda te osjetljivost jedne hemokulture za dijagnozu novorođenačke bakterijemije iznosi 90 %. [4] Nedostaci hemokulture su i ti što je za rast mikroorganizma potrebno 24 – 48 sati, a inokulacija male količine krvi (0,5 - 1,0 mL) dovodi do manje vjerojatnosti otkrivanja mikroorganizma. Dakle, novorođenačka sepsa ne može uvijek biti isključena čak ni kada krvne kulture ne pokazuju rast. [26] Također, važno je razlikovati infekciju od kontaminacije. Da bi pozitivna hemokultura bila jednaka dijagnozi sepse mora se izolirati poznati bakterijski patogen. Izolacija kožne flore ukazuje na kontaminaciju, a ne na infekciju. Kontaminacija je također sugerirana kada više vrsta raste u mikrobiološkoj kulturi. Iako CoNS mogu biti patogeni u novorođenčadi s vaskularnim kateterima ili drugim invazivnim sredstvima, u novorođenčadi bez tih rizičnih čimbenika, jedna CoNS pozitivna hemokultura najvjerojatnije je kontaminant. [4] Nadalje, antimikrobno liječenje majke može kod novorođenčadi dovesti do lažno negativnih rezultata. [23] Lumbalnu punkciju i analizu CSL-a potrebno je napraviti u novorođenčadi koja je podvrgnuta procjeni sepse iz razloga što kod novorođenčadi često nedostaju klinički znakovi koji upućuju na meningitis. [11] Također, neki se uzročnici u vrijeme procjene mogu nalaziti samo u CSL-u, a ne i u krvi. [21] Urinokultura ima veoma ograničenu uporabu u procjeni sepse. Pozitivna urinokultura može pomoći samo u procjeni LOS-a. Abnormalni nalazi kompletne krvne slike se ne mogu koristiti za postavljanje dijagnoze sepse. [4] Kompletnu krvnu sliku je teško interpretirati u novorođenačkom razdoblju jer se značajno razlikuje s danom života i gestacijskom dobi. [11] Ukupni broj leukocita ima nisku PPV za sepsu. [17] Leukopenija ima nisku osjetljivost 29 % i visoku specifičnost 91 % za dijagnozu novorođenačke sepse. [26] Abnormalan broj leukocita može biti posljedica unutar materničnoj izloženosti upali, a ne sepse

što se često vidi nakon majčinog korioamnionitisa. Čini se da je glavna prednost broja leukocita njegova NPV, jer normalne vrijednosti dobivene serijskim mjerenjem ukazuju na malu vjerojatnost pozitivne hemokulture ili CSL-a. Važno je napomenuti da su vrijednosti leukocita dinamične tijekom prvih 12 sati života, tako da bi serijska mjerenja tijekom 24 sata mogla biti više informativna od jedne procjene. [21] Neutropenija je bolji prediktor novorođenačke sepse od neutrofilije, ali definicija neutropenije ovisi o gestacijskoj dobi, metodi poroda i nadmorskoj visini. Jedna vrijednost I/T omjera  $> 0,3$  ima vrlo visoku NPV od 99 %, ali vrlo nisku PPV od 25 % za novorođenačku sepsu. [17] U studiji Murphy i sur. kombinacija 2 normalna I/T omjera u razmaku 8 - 12 sati i negativna hemokultura unutar prva 24 sata imala NPV od 100 % u dijagnozi novorođenačke sepse. [40] Pravilno tumačenje krvne slike novorođenačeta, na temelju gestacijske dobi u kombinaciji s drugim hematološkim pokazateljima, može pomoći u ranom prepoznavanju sepse, kao i povećati osjetljivost za dijagnozu. Međutim, višestruki čimbenici mogu promijeniti dinamiku neutrofila, čime se ograničava sposobnost konačne dijagnoze na temelju tih markera. [23] CRP se često koristi kao biomarker sepse u novorođenčadi i djece i pokazao se kao najbolji dijagnostički marker novorođenačke sepse s većom osjetljivošću i specifičnošću od apsolutnog broja neutrofila i I/T omjera. [29, 9] Međutim, CRP ima nekoliko nedostataka, a najznačajnije je što se može povisiti tek 12 sati nakon kliničkih manifestacija infekcije, dostiže plato nakon 20 - 72 sata i nedostatne je specifičnosti. [29] Iz razloga što se kasno može detektirati u krvi ne može se koristiti kao marker rane faze infekcije. [29] Jedna izmjerena vrijednost CRP-a ima neprihvatljivo nisku osjetljivost, osobito u ranim fazama infekcije. Serijskim određivanjem 24 – 48 sati nakon pojave simptoma postiže se osjetljivost 74 - 89 % i specifičnost 74 – 95 %. [11] Dakle, serijske procjene poboljšavaju dijagnostičku točnost i korisne su u procjeni odgovora na terapiju. [9] Slično kao i kod broja leukocita nedostatak serijskih abnormalnosti jak su indikator isključenja sepse s NPV 99 %. [21, 26] Mnoga druga neinfektivna stanja kao što su vrućica majke, fetalni distress, stresni porođaj,

perinatalna asfiksija, aspiracija mekonija i intraventrikularno krvarenje mogu prouzročiti povišenje CRP-a pa je on izrazito nespecifičan. [4, 26] Studije su pokazale da u dijagnostici novorođenačke sepsse prokalcitonin ima veću osjetljivost, specifičnost, PPV i NPV od CRP-a i broja leukocita. [41] Međutim, Hahn i sur. su svojim istraživanjem pokazali da je CRP bio bolji od PCT-a u detekciji novorođenčadi sa sepsom kad ih se usporedilo sa zdravim kontrolama. [42] U EOS-u osjetljivost je 70 – 77 %, ali vrijednosti uzete ubrzo nakon rođenja imaju osjetljivost od samo 49 %. Kod LOS-a PCT je osjetljiviji od CRP-a, postižući osjetljivost od 82 - 90 %. Međutim, kao i CRP, PCT značajno ovisi o danu života i gestacijskoj dobi, dakle, te bi čimbenike trebalo uzeti u obzir kod interpretacije njegovih vrijednosti. [11] Prednost PCT-a naspram drugih markera, kao što su TNF- $\alpha$  i IL-6, je ta što zbog dugog poluživota serumske koncentracije dugo ostaju visoke pa je korisniji u procjeni težine infekcije i odgovora na terapiju. Povišenje PCT-a može se vidjeti i u drugim stanjima kao što su nedonošenost, intrakranijalno krvarenje, porodna asfiksija, novorođenačka hipoksija i dr. Zaključno, PCT je najkorisniji u ranoj dijagnozi sepsse u kritično bolesnih pacijenata. [26] SAA je imao visoku osjetljivost i kod početka simptoma i 2 dana poslije. S obzirom da je SAA pokazao visoku osjetljivost i visoku NPV nakon 2 dana, mogao bi biti koristan u praćenju terapije. [26] Cetinkaya i sur. su u svojoj studiji usporedili serumske vrijednosti SAA, CRP-a i PCT-a u dijagnostici i praćenju novorođenačke sepsse kod nedonoščadi. Dobiveno je da SAA u usporedbi s ova 2 markera ima veću osjetljivost i površinu ispod krivulje. [43] Međutim, klinička korisnost SAA je ograničena činjenicom da ga je za sada moguće samo mjeriti skupom i dugotrajnom metodom ELISA. [29] CD64 marker neutrofila ima visoku osjetljivost i specifičnost, a dodatna prednost mu je što zahtijeva male količine krvi. Kombinacija CD64 i ukupnog broja neutrofila ima NPV od 93 % i osjetljivost od 95 %. [26] Yang i sur. su pokazali da kombinacija CD64 s CRP-om, PCT-om i ukupnim brojem leukocita povećava osjetljivost rane dijagnoze novorođenačke sepsse. [26] Adib i sur. su u studiji na 65 nedonoščadi ispitivali CD11 $\beta$  kao

marker novorođenačke sepse te dobili da mu je osjetljivost 75 %, specifičnost 100 %, PPV 100 % i NPV 86 %. Kombinacija CD11 $\beta$  s CRP-om podigla je osjetljivost i NPV na 100 %. [44] IL-6 i IL-8 najčešće su proučavani citokini za dijagnozu novorođenačke sepse. Oni rastu vrlo brzo nakon bakterijske infekcije, ali se normaliziraju prije 24 h što ograničava njihovu kliničku primjenu. [11] Studije su pokazale da kada se IL-6 koristi kao rani marker infekcije, ima veću osjetljivost i NPV u usporedbi s CRP-om. [26] Raynor i sur. su u studiji provedenoj na novorođenčadi dobi više od 3 dana dobili da je kombinacija G-CSF-a, IL-6, IL-8 i TNF- $\alpha$  imala osjetljivost od 100 % i PPV od 69 % u dijagnostici infekcije Gram-negativnim bacilima. Izolirano IL-6 < 130 pg/mL imao je osjetljivost od 100 % i PPV od 52 % u isključenju novorođenačke sepse. [45] Kocabaş i sur. pokazali su da su srednje serumske vrijednosti IL-8 značajno veće u septične novorođenčadi u usporedbi sa zdravom. IL-8 ima umjerenu točnost u dijagnostici sepse. [46] U nedavno provedenoj meta-analizi osjetljivost mu je bila 78 %, a specifičnost 84 %. [26] PCR tehnike se počinju sve više koristiti u dijagnosticiranju novorođenačke sepse. One imaju visoku osjetljivost u usporedbi s hemokulturom i mogu detektirati puno manje koncentracije patogena. [17] U istraživanju Liu i sur. u usporedbi s hemokulturom pojačanje gena 16S rRNA PCR-om pokazalo je 100,0 %-tnu osjetljivost, 95,4 %-tnu specifičnost, 77,2 %-tnu PPV i 100,0 %-tnu NPV. [47] PCR ima potencijal detektirati bakterije u negativnim uzorcima kulture čak i nakon uvođenja intravenskih antibiotika. PCR u kombinaciji s tehnologijom masene spektrometrije doveo je do dodatne identifikacije patogena koji nisu pronađeni konvencionalnim metodama. [23] Same konvencionalne PCR tehnike ne uspijevaju detektirati većinu uzročnika novorođenačke sepse. Korištenjem multiplex PCR-a kod kojeg se DNA potencijalnih bakterijskih i gljivičnih patogena paralelno amplificira, detektira se do 40 uzročnika direktno iz pune krvi. Taj je pristup zbog visoke cijene i ograničenog broja patogena u setu zasada ograničen samo na istraživanja. [17] Nedavna usporedna studija pokazala je da je test 16S rDNA PCR bio osjetljiviji od hemokulture u

dijagnostici EOS-a, a kombinacija hsCRP, PCT i IL-6 bila je bolja od pojedinačnih markera dok je među njima PCT imao najveću dijagnostičku vrijednost. [9]

## 5. ZAKLJUČAK

Nedostatak konsenzusne definicije novorođenačke sepse otežava klinički rad, ali i istraživanja u tom području. S obzirom na neosjetljivost fizikalnog pregleda i kulture, dijagnoza EOS-a i LOS-a, kao i sepsa u dječjoj dobi, ima tendenciju počivati na kombinaciji kliničkih znakova povezanih s laboratorijskim markerima koji uključuju krvnu sliku i reaktante akutne faze. Usprkos opsežnim istraživanjima, nijedan pojedinačni marker nema značajnu prednost u odnosu na druge u određivanju dijagnoze novorođenačke sepse. Intenzivno se razvijaju nove metode, kako bi se poboljšala dijagnostika, a posebice molekularne tehnike multiplex PCR i 16sRNA PCR. Tehnike PCR-a i markeri poput SAA i CD11 $\beta$  imaju neke od značajki idealnih markera, a njihove kombinacije su pokazale odlične rezultate u dijagnostici novorođenačke sepse. Međutim, najveći problem njihove uporabe je taj što im je, zbog visoke cijene i potreba za edukacijom, još uvijek ograničena dostupnost. Konačna dijagnoza sepse za sada je mikrobiološka, jer se mikrobiološke pretrage i dalje smatraju zlatnim standardom za otkrivanje bakterijemije i fungemije, unatoč njihovim ograničenjima poput niske osjetljivosti i potrebnog vremena za rezultate. Navedeno može značajno usporiti početak antibiotske terapije i ugroziti život novorođenčadi. Bolje preživljenje i život bez ozbiljnih posljedica, koje gledamo kao krajnji cilj, mogu se postići samo dobrom kliničkom praksom utemeljenom na dokazima. Iz tog se razloga, daljnja istraživanja s ciljem boljeg razumijevanja novorođenačkog upalnog odgovora u sepsi, trebaju nastaviti kako bi se osjetljivi i specifični markeri upale identificirali te razvili za patogen specifični brzi dijagnostički testovi za rano otkrivanje novorođenačke sepse.



## 6. SAŽETAK

Novorođenačka sepsa je klinički sindrom koji se manifestira općim znakovima infekcije i izolacijom bakterijskog patogena iz krvi. Incidencija novorođenačke sepse varira 1 - 4 na 1000 živorodenih. Klasificira se prema starosti novorođenčeta kod pojave simptoma te razlikujemo ranu novorođenačku sepsu (EOS, engl. Early-onset neonatal sepsis) i kasnu novorođenačku sepsu (LOS, engl. Late-onset neonatal sepsis). Visoka učestalost i težina novorođenačke sustavne infekcije mogu se pripisati nezrelosti obrambenih mehanizama i interakciji između patogena i domaćina. Čimbenici rizika za EOS uključuju čimbenike majke i novorođenčeta i najčešće je uzrokovan vertikalnim prijenosom patogena iz ženskog urogenitalnog sustava. LOS se obično javlja nakon poroda i uzrokovan je horizontalnim prijenosom, uglavnom su to patogeni iz okoline. Novorođenačka sepsa može biti posljedica infekcije bakterijskim, virusnim ili gljivičnim mikroorganizmima. Najčešći mikroorganizmi povezani s EOS-om su *Streptococcus agalactiae* i *Escherichia coli*, a glavni patogen LOS-a su Koagulaza-negativni stafilokoki. Kliničke manifestacije sepse su varijabilne, ovise o virulenciji patogena i mehanizmima obrane domaćina te se kreću rasponu od vrlo blagih simptoma do septičkog šoka. Dijagnostiku novorođenačke sepse možemo podijeliti na dijagnostiku temeljenu na kulturama u koju spadaju mikrobiološke pretrage i onu koja nije temeljena na kulturama u koju spadaju serumski biomarkeri upale i identifikacija uzročnika putem tehnika molekularne dijagnostike. Liječenje novorođenčadi sa suspektom ili dokazanom sepsom možemo podijeliti na antimikrobnu, dodatnu i potpurnu terapiju. Antimikrobnu terapiju dijelimo na empirijsku terapiju koju primjenjujemo kada uzročnik još nije dokazan i usmjerenu terapiju koja djeluje na određenog, dokazanog uzročnika.

Ključne riječi: Novorođenačka sepsa ; EOS ; LOS ; Antimikrobna terapija

## 7. SUMMARY

Neonatal sepsis is a clinical syndrome that manifests through general signs of infection and isolation of bacterial pathogens from the blood. The incidence of neonatal sepsis varies from 1 to 4 per 1000 live births. Neonatal sepsis is classified into early-onset neonatal sepsis (EOS) and late-onset neonatal sepsis (LOS), based on the age at which symptoms appear in the newborn. High incidence and severity of newborn systemic infections can be attributed to the immaturity of defense mechanisms and the interactions between pathogen and host. Risk factors for EOS include maternal and newborn risk factors. EOS is caused by vertical transmission of pathogens from the female urogenital system and LOS is caused by horizontal transmission of pathogens from the environment. Neonatal sepsis can be the result of an infection with bacterial, viral or fungal microorganisms. Microorganisms associated with EOS are *Streptococcus agalactiae* and *Escherichia coli* and the major pathogen of LOS are Coagulase-negative *Staphylococci*. Clinical manifestations of sepsis vary from mild symptoms to septic shock, depending on pathogen virulence and host defense mechanisms. The diagnostics of neonatal sepsis can be divided into culture-based, for example, microbiological cultures, and non-culture-based, for example, serum biomarkers of inflammation and molecular diagnostic techniques. Treatment of sepsis is divided into antimicrobial, supplemental and supportive therapies. Antimicrobial therapy which we use when the pathogen has not yet been proven is called empirical therapy and therapy that is specific for a certain pathogen is called directed.

Keywords: Neonatal Sepsis ; EOS ; LOS ; Antimicrobial therapy

## 8. LITERATURA

1. Chirico G, Barbieri F, Chirico C. Antibiotics for the newborn, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2009;22(3):46-49.
2. Larsson DG. Antibiotics in the environment. *Ups J Med Sci*. 2014;119(2):108–112.
3. Mardešić D i sur. *Pedijatrija. Školska knjiga*. 2016:378-79.
4. Edwards MS. Clinical features, evaluation, and diagnosis of sepsis in term and late preterm infants. In: UpToDate, Post TW(Ed). UpToDate, Waltham MA. (Pristupljeno 8.1.2019.).
5. Pomerantz WJ, Weiss SL. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and sepsis in children: Definitions, epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. In: UpToDate, Post TW(Ed). UpToDate, Waltham MA. (Pristupljeno 8.1.2019.).
6. Nelson., Kliegman R, Stanton B, St Geme J, Schor N, Behrman R. *Textbook Of Pediatrics*. 20th ed. Elsevier Saunders; 2015:909-913.
7. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW i sur. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
8. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr*. 2017;171(10):e172352.
9. Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, Filaninno A, De Giorgi E, Schettini F, et al. Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review. *Pediatrics and neonatology*. 2016;57(4):265-73.
10. WHO. Antibiotic Use For Sepsis In Neonates And Children: 2016 Evidence Update.; 2016:1-53.
11. Zea-Vera A, Ochoa TJ. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2015;61:1-13.

12. Hartman ME, Linde-Zwirble WT, Angus DC, Watson RS. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2013 Sep;14(7):686-93.
13. Cohen-Wolkowicz M, Moran C, Benjamin DK, Cotten CM, Clark RH, Benjamin Jr DK, Smith PB. Early and Late Onset Sepsis in Late Preterm Infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28(12):1052–1056.
14. Edwards MS. Management and outcome of sepsis in term and late preterm infants. In: UpToDate, Post TW(Ed). UpToDate, Waltham MA. (Pristupljeno 8.1.2019.).
15. Weisman LE, Pammi M. Clinical features and diagnosis of bacterial sepsis in preterm infants <34 weeks gestation. In: UpToDate, Post TW(Ed). UpToDate, Waltham MA. (Pristupljeno 8.1.2019.).
16. Dessì A, Pravettoni C, Ottonello G, Birocchi F, Cioglia F, Fanos V. Neonatal sepsis. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine*. 2014;3(2):1-7.
17. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair F, Daviesa HD. Early-Onset Neonatal Sepsis. *Clinical Microbiology Reviews*. January 2014; 27(1): 21.– 47.
18. Shermadou E, Mavrogeorgos G. Neonatal Sepsis. StatPearls Publishing LLC;2018:1-7.
19. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA i sur. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002;110(2 Pt 1):285-91.
20. Samanta S, Farrer K, Breathnach A, Heath PT. Risk factors for late onset gramnegative infections: a case-control study. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2011;96(1):F15-8.
21. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet* 2017; 390: 1770–80.

22. Dong Y, Speer CP. The role of *Staphylococcus epidermidis* in neonatal sepsis: guarding angel or pathogenic devil? *International journal of medical microbiology* : IJMM. 2014;304(5-6):513-20.
23. Tam P-YI, Bendel CM. Diagnostics for neonatal sepsis: current approaches and future directions. *Pediatric Research*. 2017;82(4):574-83.
24. Haque KN. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2005;6(3):45-9.
25. Goldstein B, Giroir B, Randolph A i sur. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2005;6(1):2-8.
26. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S and Sharma P. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2018;31(12): 1646-59.
27. Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *The Journal of pediatrics*. 1988;112(5):761-7.
28. Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC i sur. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(8):799–807.
29. Hedegaard SS, Wisborg K and Hvas A-M. Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis – a systematic review. *Infectious Diseases*. 2015;47(3):117-24.
30. Chiesa C, Panero A, Rossi N i sur. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis*. 1998;26:664–672.
31. Arnon S, Litmanovitz I, Regev R i sur. Serum amyloid A protein is a useful inflammatory marker during late-onset sepsis in preterm infants. *Biol Neonate*. 2005;87:105–110.

32. Kali A, Charles MV, Seetharam RS. Hepcidin - A novel biomarker with changing trends. *Pharmacogn Rev.* 2015;9(17):35–40.
33. Weirich E, Rabin RL, Maldonado Y i sur. Neutrophil CD11b expression as a diagnostic marker for early-onset neonatal infection. *J Pediatr.* 1998;132:445–451.
34. Endler G, Marsik C, Joukhadar C i sur. The Interleukin-6 G(174)C Promoter Polymorphism Does Not Determine Plasma Interleukin-6 Concentrations in Experimental Endotoxemia in Humans. *Clinical Chemistry.* 2004;50(1):195–200.
35. Hou T, Huang D, Zeng R i sur. Accuracy of serum interleukin (IL)-6 in sepsis diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8:15238–15245.
36. Sivanandan S, Soraisham AS, Swarnam K. Choice and Duration of Antimicrobial Therapy for Neonatal Sepsis and Meningitis. *International Journal of Pediatrics.* November 2011; 2011(10):712150
37. Bretonnière C1, Leone M, Milési C i sur. Strategies to reduce curative antibiotic therapy in intensive care units (adult and paediatric). *Intensive Care Med.* 2015;41(7):1181-96.
38. Hematyar M, Najibpour R, Bayesh S, Hojjat A, Farshad A. Assessing the Role of Clinical Manifestations and Laboratory Findings in Neonatal Sepsis, *Arch Pediatr Infect Dis.* 2017;5(1):1-5
39. Tewabe T, Mohammed S, Tilahun Y, et al. Clinical outcome and risk factors of neonatal sepsis among neonates in Felege Hiwot referral Hospital, Bahir Dar, Amhara Regional State, North West Ethiopia 2016: a retrospective chart review. *BMC Res Notes.* 2017;10(1):265. Published 2017 Jul 11. doi:10.1186/s13104-017-2573-1.
40. Murphy K, Weiner J. Use of leukocyte counts in evaluation of early-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:16–19.

41. Kordek A, Łoniewska B, Podraza W i sur. Usefulness of estimation of blood procalcitonin concentration versus C-reactive protein concentration and white blood cell count for therapeutic monitoring of sepsis in neonates. *Postepy Hig Med Dosw.* 2014;68:1516–1523.
42. Hahn W-H, Song J-H, Kim H i sur. Is procalcitonin to C-reactive protein ratio useful for the detection of late onset neonatal sepsis? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;0:1–5.
43. Cetinkaya M, Ozkan H, Köksal N i sur. Comparison of serum amyloid A concentrations with those of C-reactive protein and procalcitonin in diagnosis and follow-up of neonatal sepsis in premature infants. *J Perinatol.* 2009;29:225–231.
44. Adib M, Ostadi V, Navaei F i sur. Evaluation of CD11b expression on peripheral blood neutrophils for early detection of neonatal sepsis. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2007;6:93–96.
45. Raynor LL, Saucerman JJ, Akinola MO i sur. Cytokine screening identifies NICU patients with Gram-negative bacteremia. *Pediatr Res.* 2012;71:261–266.
46. Kocabaş E, Sarikçioğlu A, Aksaray N i sur. Role of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in the diagnosis of neonatal sepsis. *Turk J Pediatr.* 2007;49:7–20.
47. Liu CL, Ai HW, Wang WP i sur. Comparison of 16S rRNA gene PCR and blood culture for diagnosis of neonatal sepsis. *Arch Pediatr.* 2014 Feb;21(2):162-9.

## 9. ŽIVOTOPIS

Lucija Knez rođena je 1. svibnja 1994. godine u Varaždinu. 2001. god. upisuje prvi razred Osnovne škole Franje Serte u Bednji koju završava 2009. god. Iste godine upisuje I. gimnaziju u Varaždinu koju završava 2013. kao odlična učenica. Akademske godine 2013./2014. upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine, Sveučilišta u Rijeci. Sve obaveze na studiju medicine obavlja u roku. Tijekom studija bila je aktivni član i lokalni dužnosnik za javno zdravstvo studentske udruge CroMSIC. Kao dio studentske udruge FOSS bila je član organizacijskog odbora studentskog kongresa Prehrana i klinička dijetoterapija, MedRi znanstvenog Piknika te Tjedna mozga. Tijekom druge godine studija radila je kao demonstrator na Zavodu za anatomiju. Tijekom posljednje dvije godine studija sudjeluje u provođenju probira na hepatitis C u Primorsko-goranskoj županiji. Koautor je rada koji je na 7. kongresu debljine u Opatiji osvojio nagradu za najbolji sažetak te je objavljen u časopisu „Medicina fluminensis“. Tečno govori engleski i njemački jezik te bazično francuski i španjolski.