

Analiza odnosa različitih upalnih obilježja u perinatalnim infekcijama

Šarić, Antonela

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:530937>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-20**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Antonela Šarić

ANALIZA ODNOSA RAZLIČITIH
UPALNIH OBILJEŽJA U
PERINATALNIM INFEKCIJAMA

Diplomski rad

Osijek, 2023.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Antonela Šarić

ANALIZA ODNOSA RAZLIČITIH
UPALNIH OBILJEŽJA U
PERINATALNIM INFEKCIJAMA

Diplomski rad

Osijek, 2023.

Rad je ostvaren na Odjelu za neonatologiju i dojenačke bolesti Opće županijske bolnice u Požegi.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Andrea Šimić Klarić, dr. med.

specijalist pedijatrije, Odjel za pedijatriju s neonatologijom, Opća županijska bolnica Požega

izv. prof. dr. sc. na Katedri za pedijatriju, Medicinski fakultet Osijek

Rad ima 50 stranica, 11 tablica i jednu sliku.

Velike zahvale mentorici, izv.prof.dr.sc. Andrei Šimić Klarić, na pruženoj pomoći i konstruktivnim savjetima tijekom izrade ovoga diplomskoga rada.

Veliko hvala i prof. Kristini Kralik na nesebično pruženoj pomoći tijekom izrade statističkih podataka.

Iznimno sam zahvalna i prof.prim.dr.sc. Silviji Pušeljić na velikodušnoj, bezuvjetnoj pomoći i savjetima tijekom izrade ovoga diplomskoga rada.

Najveća zahvala ide onima koji su uz mene bili neprestano, od početka do kraja, od sretnih do tužnih trenutaka – mojim roditeljima, braći i sestri te mojim nećacima koji su mi u teškim trenucima uvijek bili podrška.

Hvala Franji, koji me uvijek najviše razumio, bio uz mene i davao najbolje savjete te mi uvelike olakšao pisanje ovoga rada. Hvala ti na pruženoj ljubavi i strpljenju.

Hvala mojim kolegama i mojim prijateljima koji su mi uljepšali studentske dane, dijelili zajedničke teškoće i podržavali me.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Definicija	1
1.2. Incidencija	1
1.3. Etiopatogeneza	2
1.5. Klinička slika	5
1.6. Dijagnoza	7
1.6.1. Kompletna krvna slika i diferencijalna krvna slika	8
1.6.2. C-reaktivni protein	10
1.6.3. Prokalcitonin	10
1.7. Liječenje	11
2. CILJEVI	14
3. ISPITANICI I METODE	15
3.1. Ustroj studije	15
3.2. Ispitanici	15
3.3. Metode	15
3.4. Statističke metode	16
4. REZULTATI	18
5. RASPRAVA	27
6. ZAKLJUČAK	38
7. SAŽETAK	39
8. SUMMARY	40
9. LITERATURA	41
10. ŽIVOTOPIS	49

POPIS KRATICA

ARDS	Akutni respiratorni distres sindrom (prema engl. <i>Acute respiratory distress syndrome</i>)
BHSB	Beta hemolitički streptokok grupe B
CD11b	Klaster diferencijacije molekule 11B (prema engl. <i>Cluster of differentiation molecule 11B</i>)
CD40	Klaster diferencijacije molekule 40 (prema engl. <i>Cluster of differentiation molecule 40</i>)
CD64	Klaster diferencijacije molekule 64 (prema engl. <i>Cluster of differentiation molecule 64</i>)
CRP	C-reaktivni protein (prema engl. <i>C-reactive protein</i>)
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
ESBL	Beta laktamaze proširenog spectra (prema engl. <i>Extended Spectrum Beta Lactamase</i>)
E - selektin	Selektin endotelnih stanica (prema engl. (<i>selectin in endothelial cells</i>))
G-CSF	Granulocitni faktor stimulacije rasta neutrofila (prema engl. <i>Granulocyte colony stimulating factor</i>)
GM-CSF	Granulocitno-makrofagni faktor stimulacije rasta neutrofila (prema engl. <i>Granulocyte-macrophage colony stimulating factor</i>)
HIV	Virus humane imunodeficijencije (prema engl. <i>Human immunodeficiency virus</i>)
IAP	Intrapartalna antibiotska profilaksa (prema engl. <i>intrapartum antibiotic</i>)

	<i>chemoprophylaxis</i>)
ICAM - 1	Intracelularna adhezijska molekula 1 (prema engl. <i>Intercellular Adhesion Molecule 1</i>)
IFN - γ	Interferon gama (prema engl. <i>Interferon gamma</i>)
IgG	Imunoglobulin G (prema engl. <i>Immunoglobulin G</i>)
IL - 1	Interleukin-1
IL - 6	Interleukin-6
IL - 8	Interleukin-8
I/T	Omjer broja nezrelih i ukupnih neutrofila (prema engl. <i>Immature to Total neutrophil ratio</i>)
IVIG	Intravenski imunoglobulin (prema engl. <i>Intravenous immune globulin</i>)
JIL	Jedinica intenzivnog liječenja
<i>L. monocytogenes</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>
L - selektin	Selektin leukocita (prema engl. <i>Selectin in leukocytes</i>)
NF - κ b	Nuklearni faktor kapa-lakih lanaca-pojačivač aktiviranih B stanica (prema engl. <i>Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>)
NLR	Omjer neutrofila i limfocita (prema engl. <i>neutrophil-to-lymphocyte ratio</i>)
NO	Dušikov oksid (prema engl. <i>Nitric oxide</i>)
PCR	Polimerazna lančana reakcija (prema engl. <i>Polymerase Chain Reaction</i>)
PCT	Prokalcitonin (prema engl. <i>Procalcitonin</i>)
PLR	Omjer ukupnog broja trombocita i ukupnog broja limfocita (prema engl. <i>Platelet-to-lymphocyte ratio</i>)

P - selektin	Selektin trombocita i endotelnih stanica (prema engl. <i>Selectin in platelets and endothelial cells</i>)
RDW	Širina distribucije crvenih krvnih stanica (prema engl. <i>red cell distribution width</i>)
Rh	Rezus (prema engl. <i>Rhesus</i>)
RSV	Respiratorni sincicijski virus (prema engl. <i>Respiratory syncytial virus</i>)
RVP	Prijevremeno prsnuće vodenjaka
<i>S.aureus</i>	<i>Stafilokokus aureus</i> (prema engl. <i>Staphylococcus aureus</i>)
TNF- α	Tumorski faktor nekroze (prema engl. <i>Tumor necrosis factor</i>)
TORCH	Toksoplazmoza (prema engl. <i>Toxoplasmosis</i>) Ostali uzročnici (prema engl. <i>Other agents</i>), Rubeola (prema engl. <i>Rubella</i>), Citomegalovirus (prema engl. <i>Cytomegalovirus</i>), Herpes simplex

1. UVOD

1.1. Definicija

Perinatalne infekcije jedan su od najčešćih uzroka obolijevanja i smrti novorođenčadi (1). Definišu se kao infekcije koje se mogu prenijeti s majke na dijete tijekom trudnoće, poroda te neposredno nakon poroda, najčešće unutar 72 sata (2). Spektar uzročnika uključuje najčešće bakterije, ali i viruse, gljive te protozoe, stoga je i spektar pridruženih simptoma vrlo širok. Postavljanje kliničke dijagnoze izuzetno je otežano činjenicom da su simptomi perinatalnih infekcija nespecifični i uglavnom prikriveni ili vrlo slabo izraženi (1). Mnoge perinatalne infekcije kao što su one uzrokovane enterovirusima, parehivirusima i herpes simplex virusima su pri rođenju asimptomatske, ali mogu biti povezane sa značajnim dugotrajnim posljedicama s obzirom da imaju potencijal nepovoljno utjecati na neurorazvojni ishod putem upalnih, destruktivnih, razvojnih ili teratogenih lezija mozga (5, 6). S druge strane, velik broj perinatalnih infekcija se uglavnom prezentira kroz dijagnozu novorođenačke sepse uz pridružene respiratorne simptome, nestabilnu termoregulaciju, promjene ponašanja, teškoće hranjenja te slabu prokrvljenost kože (1). Često su perinatalne infekcije u kliničkoj praksi otkrivane rutinskim mjerenjima upalnih obilježja i prije pojave samih simptoma, što ukazuje na važnost uloge upalnih obilježja i njihovog mjerenja u otkrivanju infekcije prije nego se klinička slika razvije u teške i fulminantne oblike bolesti.

1.2. Incidencija

Perinatalna infekcija javlja se u 1 : 1000 do 1 : 2000 sve novorođenčadi diljem svijeta i u do 2 % novorođenčadi vrlo male porođajne težine. Obdukcijom novorođenčadi 20 – 70 % njih pokazivalo je znakove infekcije, sukladno tome, perinatalne infekcije su jedan od najčešćih i najvažnijih uzroka novorođenačke smrtnosti. Objasnjeno je da su novorođenčad i nedonoščad u najvećem riziku od bakterijske sepse. Stoga je i incidencija novorođenačke sepse vrlo visoka, iznosi od 1 do 10 na 1000 novorođenčadi, a u jedinicama intenzivnog liječenja incidencija raste i na 14 %, što govori u prilog utjecaja primjene endovenjskih katetera kao čimbenika rizika za razvoj novorođenačke sepse (1). Epidemiologija novorođenačke sepse mijenjala se s

vremenom. Učestalost rane novorođenačke sepse smanjila se od 1990-ih zbog uvođenja univerzalnog probira na streptokoke skupine B (BHSB) u trudnica i intraportalne antibiotske profilakse (IAP). Međutim, stope kasne novorođenačke sepse ostale su relativno iste. *Escherichia coli* jedan je od uvjerljivo vodećih uzročnika rane novorođenačke sepse, ali možemo je naći i kao uzročnika kasne novorođenačke sepse (8). Svakako treba naglasiti kako je novorođenčad češće pogođena infekcijama u zemljama s niskim i srednjim dohotkom te s visokom prevalencijom zaraznih bolesti i slabim pristupom adekvatno opremljenim zdravstvenim ustanovama s educiranim osobljem (13). Incidencija novorođenačkih sepsi izuzetno raste i s pridruženim čimbenicima rizika kako od strane majke tako i od novorođenčeta.

1.3. Etiopatogeneza

Perinatalne infekcije dijele se s obzirom na način stjecanja infekcije na infekcije stečene tijekom poroda odnosno pri prolasku kroz porođajni kanal nastale aspiracijom ili gutanjem sekreta, infekcije nastale širenjem bakterija ascendentno iz majčina genitourinarnog sustava uz prijevremenu rupturu vodenjaka, infekcije nastale transplacentarno i hematogenim putem od zaražene majke te infekcije nastale neposredno nakon poroda u kontaktu djeteta s okolinom odnosno majkom ili odjelnim osobljem. Uzročnici novorođenačke infekcije odgovarajući su vremenu i mjestu stjecanja infekcije.

Najčešći uzročnici infekcija stečenih za vrijeme poroda te u trudnoći neposredno prije poroda su uzročnici koji potječu iz genitourinarnog trakta majke, a to su *Streptococcus agalactiae* (beta-hemolitički streptokok grupe B) i *Escherichia coli* te nešto rjeđe koagulaza-negativni *Staphylococcus*, *Haemophilus influenza*, *Listeria monocytogenes* i *Enterococcus faecalis*. Oni su ujedno i najčešći uzročnici novorođenačke sepse s ranim početkom, odnosno sepse koja nastaje unutar prva tri dana života. Sukladno tomu, unutar prvog dana očituju se infekcije odnosno septička stanja stečena u trudnoći, a između drugog i petog dana septička stanja koja su stečena intraportalno (1, 3, 7, 8, 9, 14). Poslije poroda najčešći uzročnici su gram pozitivne bakterije odnosno streptokoki, stafilokoki te pneumokoki iz ždrijela, nosnog sekreta te s kontaminiranih ruku bolesnika ili kliconoše. Česti uzročnici su i gram negativni bacilli poput *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli* i *Pseudomonasa* s ruku osoblja, inkubatora, trajnih endovenskih katetera te

pribora za oživljavanje. Oni su, uz *Candida albicans* i ostale podvrste *Candide*, najčešći uzročnici novorođenačke sepse s kasnim početkom odnosno sepse koja je nastala od petog dana života i kasnije (1, 9). Uzročnici perinatalnih infekcija često su i preklapajući s uzročnicima unutar materničnih odnosno konatalnih infekcija. Unutar maternične infekcije predstavljaju infekcije stečene tijekom trudnoće, a izuzetno su značajne za javno zdravlje. Uzročnici unutar materničnih infekcija predstavljaju se najčešće pod akronimom TORCH; toksoplazmoza, rubeola, citomegalovirus, herpes simplex virus, varicella zoster virus, no uz njih se kao česti uzročnici izoliraju i ostali poput parvovirusa, enterovirusa, adenovirusa, parehovirusa, sifilisa, virusa humane imunodeficijencije (HIV-a), respiratornog sincicijskog virusa (RSV-a), virusa limfocitnog koriomeningitisa te Zika virusa (3, 4, 9).

Ulazna mjesta infekcije u novorođenčeta mogu biti: sluznice gastrointestinalnog, respiratornog te genitourinarnog trakta, koža i pupčana rana, konjunktive te urinarni i intravaskularni kateteri. Nakon primarnog razmnožavanja mikroorganizma na koloniziranom mjestu te posljedičnog ulaska u krvotok i njegovog umnažanja dolazi do odgovora imunološkog sustava domaćina (1). Nezreli imunološki sustav glavni je čimbenik koji pridonosi povećanoj osjetljivosti novorođenčeta na infekciju. Nezrela funkcija polimorfonuklearnih neutrofila, makrofaga i limfocita T čini te stanice nesposobnima za provedbu potpune upalne reakcije u novorođenčadi. Nadalje, nedonoščad ima ograničenu količinu imunoglobulina pri rođenju i ne može ostvariti kvantitativni i/ili kvalitativni adekvatan rastući odgovor protiv uzročnika infekcije. Nedovoljno vremena koje nedonoščad ima u maternici smanjuje prijenos imunoloških globulina do fetusa. Ovaj nedostatak imunoglobulina dovodi nedonoščad do puno većeg rizika za razvoj infekcije odnosno sepse u usporedbi s donešenom novorođenčadi (8). Slijed razvoja upalnog odgovora potaknut je superantigenima i toksinima samog uzročnika. Endotoksini i egzotoksini su glavni čimbenici bakterijske virulencije. Endotoksini čine stijenku gram-negativnih bakterija te se prilikom razgradnje bakterijske stanice otpuštaju u okolinu, vežu se za toll-like receptore (TLR) makrofaga, koji potom aktiviraju transkripcijski faktor NF – κ B (nuklearni faktor kapa-lakih lanaca-pojačivač aktiviranih B stanica) i potiču otpuštanje proupalnih citokina. Kod gram-pozitivnih bakterija, upalna kaskada započinje otpuštanjem superantigena ili toksina te akviriranjem limfocita u cirkulaciji. Tako započeta produkcija citokina (IFN - γ , TNF - α , IL - 1, IL - 6, IL - 8) te drugih upalnih medijatora može dovesti do razvoja sustavnog upalnog odgovora te rezultirati oštećenjem endotela, povećanom propusnošću

kapilara i sekvestracijom tekućine u intersticij te otpuštanjem dušikovog oksida (NO) i drugih vazoaktivnih tvari, što u konačnici uzrokuje sustavnu vazodilataciju i hipotenziju, a u plućima dovodi do ARDS-a odnosno sindroma akutnog respiratornog distresa. Posljedično promjenama u kardiovaskularnom tonusu, kompenzatorno dolazi do tahikardije i inicijalnog povećanja srčanog minutnog volumena te nastaje hiperdinamska faza sepse. Ako sepsa nastavi napredovati, dovest će do smanjene kontraktilnosti miokarda i posljedične hipodinamske faze koja rezultira većom smrtnošću. U novorođenčadi češće dolazi do razvoja septičkog šoka koji ima značajke hipovolemičnog, distributivnog i kardiogenog šoka s progresivnom disfunkcijom miokarda te je refraktoran na nadoknađivanje tekućine (1, 9).

1.4. Rizični čimbenici

Čimbenici rizika za razvoj perinatalne infekcije i sepse različiti su i uključuju nekoliko entiteta. Nedonošenost djeteta te niska porođajna masa donošene djece jedan su od najvažnijih čimbenika rizika. Povećana osjetljivost na infekcije uočena kod nedonoščadi i novorođenčadi niske porođajne mase uglavnom je posljedica nedostatka imunološkog sustava, zbog smanjenih IgG protutijela i nesposobne opsonizacije i aktivacije komplementa te povećane potrebe za invazivnim uređajima (vaskularni pristup, endotrahealna cijev, cijevi za hranjenje i kateteri mokraćnog trakta) zbog povezanih teških bolesti. Majčina bolest s naglaskom na uroinfekcije koje se pojavljuju kod 7 - 10 % trudnica, a prenose se na oko 20 - 30 % djece, korioamnionitis, kolonizacija beta-hemolitičkim streptokokom grupe B, kolpitis i ostale kronične bolesti (hipertenzija, gestacijski dijabetes, hipo/hipertireoza) koje bi mogle utjecati na razvoj djeteta jedan su od faktora rizika. Rektalne ili vaginalne kulture žena u terminu pokazuju stope kolonizacije BHSB-om do 35 %. Sukladno tomu, minimalno 35 % njihove novorođenčadi postaje kolonizirano. Gustoća kolonizacije novorođenčadi određuje rizik za rani početak invazivne bolesti, koji je 40 puta viši kod teške kolonizacije. Iako samo 1 od 100 kolonizirane novorođenčadi razvija invazivnu bolest uzrokovanu BHSB-om, više od 50 % infekcija prikazuje se unutar prvih 6 sati života. Prijevremena ruptura vodenjaka koja traje više od 12 sati do rođenja, čini se predstavlja jedan od najčešće uočenih rizika koji dovode do razvoja infekcija. Većina žena će se poroditi u roku od 24 sata od pucanja ovoja, međutim, to može biti odgođeno u do 4 % slučajeva. Prijevremena ruptura vodenjaka dulja od 12 sati povećava rizik ascendentne

infekcije kod majke i djeteta, osobito ako je majka pozitivna na BHSB ili se podvrgava ponovljenim vaginalnim pregledima. Plodova voda kontaminirana kazeoznim verniksom ili mekonijem potiče rast *E. coli* i BHSB-a, jer mekonij inhibira bakteriostatski učinak plodove vode, a posebno u slučaju *E. coli*. Zbog toga, *E. coli* i ostali rjeđi uzročnici koji su prisutni unutar porođajnog kanala mogu se umnažati iznimno brzo nakon prsnuća amniona doprinoseći razvoju infekcije. Iako je univerzalni BHSB probir i intrapartalna antimikrobna profilaksa uz RVP uvelike dovela do smanjenja stope rane novorođenačke sepse, stopa kasne BHSB sepse ostala je nepromijenjena, što potvrđuje hipotezu da je kasna infekcija novorođenčadi stečena iz okoline. Infekcije i febrilnost majke, nekontrolirana prenatalna skrb, nizak socioekonomski status, dugotrajan porod, održavana ili višeploidna trudnoća pripadaju značajnim maternalnim rizicima za razvoj novorođenačke sepse. Čimbenici rizika od strane novorođenčeta su nedonošenost, niska porođajna masa, hipoksija ili asfiksija ploda, žutica, prirodene metaboličke bolesti ili anomalije i defekti imunološkog sustava. Dugotrajna hospitalizacija i uporaba antibiotika (što dovodi do razvoja rezistentnih sojeva bakterija), muški spol te nehipigijenski uvjeti boravka i kontaminirana medicinska oprema drugi su potencijalni rizični čimbenici (8, 10, 11, 12, 15, 16, 17, 18).

1.5. Klinička slika

Rani znakovi i simptomi perinatalne infekcije mogu varirati od nespecifičnih ili nejasnih, jer često i neka druga stanja uzrokuju slične kliničke slike, do kasnih odnosno specifičnih i izraženih kliničkih znakova koji zbog svoje prekasne pojave često novorođenče dovedu već do hemodinamskog kolapsa (8, 19). Rani znakovi ne razlikuju se s obzirom na mikroorganizme (uključujući viruse) i uključuju smanjenu spontanu aktivnost odnosno hipotoniju ili s druge strane nemir i razdražljivost, slabo hranjenje, netoleriranje obroka uz bljućkanje, napetost trbuha i proljev. Često su izraženi respiracijski znakovi poput tahipneje i dispneje, sve do kratkih epizoda apneje te promjene u srčanoj frekvenciji poput bradikardije ili tahikardije. Novorođenčad za razliku od starije djece, rijetko u sepsi postanu febrilna, ali su puno češće termonestabilna s mogućnošću razvoja hipotermije ispod 36 ° C s izraženom akrocijanozom i hladnim okrajinama. Vrućica je prisutna samo kod 10 do 15 % novorođenčadi, no, ako je

prisutna, ukazuje na infekciju. Ostali znakovi i simptomi uključuju respiratorni distres, žuticu (posebice koja se pojavljuje unutar prva 24 sata života bez nekompatibilnosti ABO krvne grupe ili Rh sustava i s većom koncentracijom direktnog bilirubina od očekivane), hepatosplenomegaliju te smanjen turgor (1, 8, 20, 21, 22, 23). Žutica je jedan od znakova koji se kod novorođenčeta uz infekciju često pojavljuje i nakon induciranog poroda oksitocinom, s obzirom da oksitocin djeluje kao vazopresin te dovodi do osmotskog edema eritrocita i posljedične hemolize. Stoga je tu bitno napraviti razliku, ako je žutica jedini klinički znak prisutan kod novorođenčeta (24). Napredovanjem sepse razvijaju se kasni i specifični znakovi poput petehijalnog kožnog krvarenja uz globalno oštećenje tkiva uslijed hipoperfuzije organa, uz posljedičnu hipoksiju, laktacidozu, oliguriju, promjenu stanja svijesti, sivu boju kože te slab, filiforman puls. Postoji mogućnost pojave diseminirane intravaskularne koagulacije uz hemoragijsku dijatezu i insuficijenciju bubrega. Takav slijed događaja može dobiti fulminantan tijek sa smrtnim ishodom. Uz sepsu često može biti pridružen gnojni meningitis, koji se pokazao češćim kod muškog spola i u nedonoščadi uz dugotrajan, težak porod. Klinički znakovi su isti uz naglašeniji poremećaj svijesti i konvulzije, ali bez izraženih meningealnih znakova poput ispupčene fontanele, ukočenosti šije ili Kernigovog znaka. Ponekad se na dijagnozu može posumnjati tek na temelju laboratorijskih nalaza, koji mogu otkriti hiperglikemiju ili hipoglikemiju, acidozu ili hiperbilirubinemiju te uz hemokulturu, urinokulturu ili analizu likvora. Za pravovremenu dijagnozu nužan je, dakle, visok indeks sumnje. Stoga liječnici moraju biti svjesni svih čimbenika koji mogu povećati rizik od razvoja sepse kod novorođenčeta (1, 8, 20, 21, 22, 23). Intrauterino ili perinatalno asfiktičnu novorođenčad te novorođenčad s porođajnim traumama mogu karakterizirati identični klinički znaci poput novorođenčadi s infekcijama. Kroz trudnoću neki čimbenici mogu dovesti do fetalne hipoksije. Najčešće su to funkcionalne i anatomske anomalije majčinog reproduktivnog sustava, smještaj posteljice, preuranjeno odljuštenje od materničnog zida ili njena smanjena funkcija pred kraj trudnoće, ruptura ili prolaps pupkovine, majčine bolesti tijekom trudnoće te primjena droge i lijekova. Stoga sve te čimbenike treba poznavati te uzeti u obzir kod kliničkog pregleda novorođenčeta koji pokazuje znakove teže prilagodbe ekstrauterinim uvjetima (25). Kao što je već spomenuto, neke infekcije mogu biti povezane sa značajnim dugotrajnim posljedicama s obzirom da imaju potencijal nepovoljno utjecati na neurorazvojni ishod putem upalnih, destruktivnih, razvojnih ili teratogenih lezija mozga (5, 6). Neke kliničke studije ukazuju na korelaciju

intrauterininih infekcija i fetalnog oštećenja mozga, koje može dovesti do trajnog oštećenja psihomotornog razvoja poput kognitivnih odstupanja, problema s čitanjem, pisanjem, računanjem te poremećaj pažnje s hiperaktivnošću ili bez te niz drugih problema u ponašanju kasnije tijekom života uključujući i cerebralnu paralizu (26, 27). TORCH infekcije jedne su od perinatalnih infekcija s takvim posljedicama, iako u novorođenačkom periodu većina njih može proteći asimptomatski. Toksoplazmoza kao konatalna infekcija u djece nakon nekoliko mjeseci ili godina može dovesti do razvoja korioretinitisa, strabizma, sljepoće, gluhoće, konvulzija, mikrocefalije i psihomotoričkog zaostajanja. Rubeola, s druge strane, ostavlja posljedice na dijete ako se infekcija dogodi unutar prvih tjedana trudnoće, a to su smrt fetusa, abortus ili malformacija organa odnosno rubeolarna embriopatija. Ona može obuhvaćati oko (korioretinitis, mikroftalmija, katarakta), srce (otvoreni ductus arteriosus, stenoza aorte i plućne arterije, septalne defekte), vestibulokohlearni živac (naglušost ili gluhoća) te mozak (mikrocefalija i psihomotorni zaostatak). Citomegalovirusna konatalna infekcija može dovesti do recidivnih konvulzija, mentalne zaostalosti, atrofije optičkog živca te deficita sluha. Do slične kliničke slike mogu dovesti i ostali uzročnici konatalnih infekcija poput herpes zoster virusa, herpes simplex virusa i sifilisa (1).

1.6. Dijagnoza

Rana dijagnoza novorođenačke sepse je neophodna i zahtijeva svjesnost o čimbenicima rizika (posebice kod novorođenčadi s niskom tjelesnom masom) i visok indeks zabrinutosti i sumnje ako novorođenče pokazuje odstupanja u prvih nekoliko dana života. Ipak, novorođenčad s bakterijemijom može biti i asimptomatska i imati normalan fizikalni pregled. Stoga laboratorijske pretrage igraju važnu ulogu u dijagnozi. Većina autora ističe da je u novorođenačkoj dobi, s obzirom na heterogenost kliničke slike, neophodno uparivanje više biomarkera za dijagnozu infekcije jer na taj način postiže se bolja dijagnostička osjetljivost i specifičnost u odnosu na upotrebu samo jednog pokazatelja. U novorođenčeta sa sumnjom na sepsu potrebno je odmah uzeti hemokulturu. Preporuča se uzeti najmanje 1 ml krvi, jer se niska razina bakterijemije možda neće otkriti s manjim uzorcima, i to s minimalno dva mjesta na periferiji. Kulture također treba uzeti s mjesta katetera ako je postavljen. Urinokulture se obično ne preporučuju za procjenu rane novorođenačke sepse, ali ih treba razmotriti za procjenu kasne

novorođenačke seapse. Iako samo urinokultura ima dijagnostičku vrijednost, analiza urina neodvojiv je dio dijagnostičke obrade za otkrivanje mokraćne infekcije. Urin treba uzeti suprapubičnom aspiracijom ili kateterizacijom. Nalaz više od 10 leukocita u vidnom polju centrifugata urina uz eritrocituriju, proteinuriju ili prisutnost drugih uzročnika u svježem, necentrifugiranom urinu obojanom po Gramu predstavlja znak uroinfekcije. Nepostojanje piurije ne isključuje uroinfekciju. Potrebu za lumbalnom punkcijom s analizom i kulturom cerebrospinalne tekućine (likvora) treba procijeniti u svakog dojenčeta s pozitivnom hemokulturom ili ako novorođenče ima kliničku sliku koja ukazuje na zahvaćenost središnjeg živčanog sustava. Lumbalnu punkciju, ako je učinjena, treba ponoviti unutar 48 sati od terapije kako bi se potvrdila sterilnost likvora. Tehnologija koja koristi lančanu reakciju polimerazom (PCR) koristi se kao dijagnostički alat za identifikaciju seapse i uzročnika te dovodi do dijagnoze brže od hemokultura. Analiza likvora može otkriti povišenu razinu proteina, povišen broj leukocita, pozitivne kulture, smanjenu koncentraciju glukoze te pozitivan PCR (8). Hemokultura, urinokultura te analiza i kultura likvora su dijagnostički testovi za potvrđivanje seapse odnosno uspostavljanje njene dijagnoze, međutim u prvim koracima dijagnosticiranja se najčešće određuju drugi laboratorijski testovi koji nužno nisu dijagnostički, ali se koriste za njezino isključivanje. Najčešće korišteni marker u tom slučaju je izrada kompletne krvne slike te diferencijalne krvne slike s posebnim naglaskom na broj neutrofila, te njihov omjer zrelih i nezrelih oblika (28). Reaktanti akutne faze upale, poput C-reaktivnog proteina, prokalcitonina i fibrinogena, dostupni su za svakodnevnu kliničku praksu, dok se lipopolisahrid-vežući protein i α - 1 antitripsin ne upotrebljavaju rutinski (29). Brojni citokini poput interleukina 6 (IL - 6), interleukina 8 (IL - 8), interleukina 18 (IL - 18) (30, 31), čimbenika nekroze tumora - α (tumor necrosis factor - TNF α) (35, 36), površinskih markera CD11b, CD64, CD40, E - selektina (37, 38), topljivih intercelularnih adhezijskih molekula-1 (ICAM - 1) te L - selektina i P - selektina (39, 40) pokazali su korelaciju s novorođenačkom infekcijom.

1.6.1. Kompletna krvna slika i diferencijalna krvna slika

Ukupan broj leukocita i diferencijalna krvna slika vrlo su jeftini dijagnostički alati i dostupni su u svim ustanovama. Pomoću diferencijalne krvne slike razlikujemo vrste leukocite, a neutrofilni

odgovor na infekciju i promjene koje posljedično nastaju u perifernoj krvi osjetno pomažu u dijagnozi perinatalne infekcije. Leukociti (< 5000 ili $\geq 20000 / \text{mm}^3$), apsolutni broj neutrofila (< 1000 ili $\geq 5000 / \text{mm}^3$), nezreli/ukupni broj neutrofila ($> 0,2$) te razmaz periferne krvi (toksična granulacija, vakuolizacija i Dohleova tjelešca) tradicionalno se koriste kao pomoć u dijagnostici novorođenačke sepse. Broj leukocita je normalno između 6000 i $30000/\text{mm}^3$ u prvom danu života, a kasnije se smanjuje na $5000 - 20\,000 \text{ mm}^3$. Broj neutrofila ima tendenciju da bude niži u nižoj gestacijskoj dobi i dostiže vrhunac $6 - 8$ sati nakon rođenja. Pregled literature Sharpe i suradnika izvijestio je da leukopenija (broj leukocita $< 5000 / \text{mm}^3$) ima nisku osjetljivost (29%), ali visoku specifičnost (91%) za dijagnozu novorođenačke sepse (41). Dodatne studije su istaknule da je leukopenija bolji pokazatelj sepse nego leukocitoza (ukupan broj leukocita $> 20,000 / \text{mm}^3$) nakon više od 4 sata starosti djeteta (44). Neutrofili/limfociti (NLR) od $1,24$ do $6,76$ i omjeri trombociti/limfociti (PLR) od $57,7$ do $94,05$ mogu ukazivati na dijagnozu novorođenačke sepse (42, 43). U usporedbi s drugim hematološkim markerima, omjer $I : T$ može biti najosjetljiviji pokazatelj novorođenačke sepse, ali ovaj parametar također varira s gestacijskom dobi i postnatalnom dobi. U zdrave novorođenčadi omjer $I : T$ doseže vrhunac na $0,16$ tijekom prva 24 sata i postupno opada tijekom dana. Neki autori predlažu da omjer $I : T > 0,27$ u terminske novorođenčadi i $> 0,22$ u nedonoščadi ide u prilog dijagnozi novorođenačke sepse. Širina distribucije crvenih krvnih stanica (RDW) pokazuje povećanu proizvodnju crvenih krvnih stanica kod upalnih i zaraznih bolesti. Pokazalo se da je povišeni RDW povezan s povećanom smrtnošću od sepse i kod odraslih i kod novorođenčadi. U novorođenčadi, RDW je bio značajno viši u sepsi i među onima koji nisu preživjeli. Granične razine od $16,3$ i $19,5$ imale su osjetljivost $70 - 87\%$ i specifičnost $66,1 - 81\%$ u novorođenačkoj sepsi i gram-negativnoj kasnoj novorođenačkoj sepsi (45,46). Trombocitopenija ($\leq 150 \times 10^9/\text{L}$) je također povezana s novorođenačkom sepsom. Volumen trombocita se povećava dok su aktivniji i povezani s citokinima i upalnim medijatorima. Brojne meta analize pokazale su da je srednji volumen trombocita bio viši u novorođenačkoj sepsi s graničnom razinom između $8,6$ i $11,4$ (32, 47, 48).

1.6.2. C-reaktivni protein

C-reaktivni protein (CRP) je najviše proučavan biomarker koji se koristi kao bitan indikator kod upale, trauma ili nekroze tkiva. CRP je član pentraksinske proteinske skupine, a produciraju ga masne stanice (adipociti) i jetra. Njegova sinteza stimulirana je citokinima, prvenstveno interleukinom 6 (IL - 6), interleukinom 1 (IL - 1) i faktorom nekroze tumora- α (TNF - α) (33). Koncentracije CRP-a u serumu rastu i do stotinu puta unutar 10 do 12 sati kao odgovor na bakterijske infekcije i dosežu vrhunac nakon 36 - 48 sati, s koncentracijama koje koreliraju s težinom bolesti (49). Zbog kašnjenja u elevaciji nepouzdan je za ranu dijagnozu novorođenačke sepse (niska osjetljivost) (50). Nadalje, druga neinfektivna stanja majke i novorođenčeta te načini dovršenja poroda također mogu rezultirati povišenim razinama CRP-a, što ga čini nespecifičnim biomarkerom. Neki autori navode vrijednost od 10 mg/l graničnom za infekciju, uz senzitivnost od 97 % i negativnu prediktivnu vrijednost od 98 %, te specifičnost od 61 % (34). Sustavni pregled biomarkera za novorođenačku sepsu zaključio je da se pokazalo da serijska mjerenja CRP-a 24 do 48 sati nakon pojave simptoma povećavaju njegovu osjetljivost i negativnu prediktivnu vrijednost te mogu biti korisna za praćenje odgovora na liječenje u zaražene novorođenčadi koja prima antibiotike. Ovo sugerira da bi CRP mogao biti korisniji za isključivanje infekcije i prekid uzimanja antibiotika kada se dobiju serijska mjerenja (32).

1.6.3. Prokalcitonin

Prokalcitonin se sintetizira u monocitima i hepatocitima kao prohormon kalcitonina kao odgovor na stimulaciju citokina. U slučaju težih bakterijskih infekcija i sepse, monociti i makrofagi prvenstveno jetre, no i drugih organa, aktiviraju se kroz ubrzanu sintezu i otpuštanje PCT-a kao odgovor na upalu. Vrijednost PCT-a smanjuje se pod djelovanjem interferona- γ , citokina koji se često proizvodi kod virusnih infekcija. Stoga se PCT pokazao kao obećavajući biomarker za dijagnozu bakterijskih infekcija, koji može biti koristan u razlikovanju bakterijske od virusne etiologije. Nakon izlaganja bakterijskom endotoksinu, razine PCT-a brzo rastu unutar 2 - 4 sata, dosežu vrhunac unutar 6 - 8 sati te ostaju trajno povišene sljedeća 24 sata, što ga čini osjetljivijim markerom od CRP-a za ranu dijagnozu novorođenačke sepse (32, 51). Ovo povećanje često je u korelaciji s težinom bolesti i smrtnošću. Međutim, kod ranog početka novorođenačke sepse, PCT

mjerenja pri rođenju mogu u početku biti normalna; serijsko PCT mjerenje u dobi od 24 sata može biti od veće pomoći za ranu dijagnozu (32). Općenito govoreći, vrijednost PCT-a koja upućuje na relativno nizak rizik za sepsu iznosi od 0,5 do 2 ng/mL, vrijednost od 2 do 10 ng/mL nosi srednji rizik, a vrijednost veća od 10 ng/mL visokog je rizika za novorođenačku sepsu (52). No pouzdanost PCT-a kao uzročnika bakterijske infekcije zahtijeva specifične granične vrijednosti za svaku vremensku točku procjene (0 - 6 h < 2, 6 - 12 h < 8, 12 - 18 h < 15, 18 - 30 h < 21, 30 - 36 h < 15, 36 - 42 h < 8, 42 - 48 h < 2, 48 - 72 h < 0.5, > 3 dana < 0.09) (53). Povišena razina serumskog PCT-a kod novorođenčadi često je udružena s drugim faktorima pored novorođenačke infekcije, osobito u prva 12 - 24 sata života. U pitanju je vjerojatno fiziološki porast serumske vrijednosti PCT-a. Iako PCT ima mogućnost prelaska placentarne barijere, rast koncentracije između 24 i 48 sati života nije objašnjiv mogućim majčnim transferom, nego vjerojatno endogenom sintezom PCT-a. Ovaj događaj može se pridodati zasigurno izravnom stresu novorođenčeta kroz prilagodbu na vanmaternične uvjete života ili stečenom tijekom poroda, što može potaknuti porast reaktanata akutne faze. Porast vrijednosti PCT-a može se pojaviti i kod novorođenčadi bez infekcije s respiratornim tegobama, ponajprije uz hijalinomembransku bolest, odnosno kod novorođenčadi s nekim oblikom respiratornog distres sindroma (54, 55, 56, 57, 58, 59, 60).

1.7. Liječenje

Liječenje novorođenačkih infekcija i sepse objedinjuje antimikrobnu i potpornu terapiju. Antimikrobno liječenje novorođenačkih infekcija dijeli se na dva tipa: liječenje suspektnih (empirijskih) ili poznatih (definitivnih) uzročnika (70). Od oligosimptomatske faze s nespecifičnim kliničkim simptomima i znakovima pa do respiratornog i hemodinamskog disbalansa i kolapsa nerijetko prođe svega par sati, stoga, ako je prisutna i najmanja sumnja na sepsu, u kliničkoj praksi se uključuje empirijska antibiotska terapija (68, 69). Iako je važno uzeti odgovarajuće uzorke kulture prije početka antibiotske terapije, to ne bi trebalo odgoditi početak liječenja. Nakon prispjeća kulture i antibiograma treba otpočeti ciljanu antibiotsku terapiju. Otkriveno je da 82 % ranih infekcija čine gram pozitivni uzročnici. Stoga se za empirijsko liječenje ranih bakterijskih infekcija najčešće koristi ampicilin (od 100 do 150 mg/kg/dan

razdijeljeno u 3 doze) i aminoglikozidni antibiotik (obično gentamicin; 4 mg/kg/dan u jednoj dozi), a terapija, ukoliko nema komplikacija, traje 10 - 14 dana. Uporaba cefalosporina treće i četvrte generacije indicirana je samo u slučaju sumnje na gram - negativni meningitis, a s obzirom na težinu kliničke slike, terapija traje 14 – 21 dan (63, 64, 65, 66, 67, 70). Ne preporuča se empirijska primjena cefalosporina treće generacije jer povećava rizik invazivne kandidijaze kod dugotrajne primjene kao i razvoj rezistencije. Ampicilin i treća generacija cefalosporinskog režima, također, pokazalo se da nisu učinkovitiji od kombinacije ampicilina i gentamicina. Ampicilin i gentamicin su sinergisti u liječenju infekcija BHSB-om i *L. monocytogenes*, ali cefalosporini nisu učinkoviti protiv *L. monocytogenes*. Empirijsko liječenje novorođenačke sepsa s kasnim početkom obično uključuje vankomicin i skupinu antibiotika aminoglikozida, koji su učinkoviti za koagulaza negativne stafilokoke, *S. aureus* i gram - negativne organizme. Međutim, kao i kod rane sepsa, ako se sumnja na gram-negativni meningitis, treba razmotriti dodatak cefalosporina treće generacije. Korištenje antibiotika iz skupine karbapenema može biti opcija s obzirom na lokalnu razinu rezistencije, ako je prethodno korišten cefalosporinski antibiotik treće generacije ili u slučaju teških infekcija čiji su uzročnici gram-pozitivne i gram-negativne bakterije, uključujući sojeve koji produciraju beta laktamaze proširenog spectra (ESBL) sojeve, koji se prikazuju sve češćima među općom populacijom (71, 72, 73, 74). Nakon što su patogeni identificirani potrebno je liječenje prilagoditi prema vrsti i osjetljivosti. Tijekom liječenja prati se kliničko stanje novorođenčeta, laboratorijske pretrage i odgovor na liječenje. Poboljšanje kliničkih nalaza u prvih 24 - 48 sati od početka liječenja, normalizacija CRP-a, razine I/T omjera i broja leukocita u 48 - 72 sata upućuje na odgovarajući odgovor na liječenje. Često je teško odrediti odgovarajuće razdoblje liječenja antibioticima kod sumnje na sepsu kada su kulture negativne. Standardna praksa kod novorođenčadi koja nemaju kliničkih ili hematoloških dokaza za postojanje infekcije je prekidanje antibiotske terapije ako nema rasta mikroorganizama u mikrobiološkim kulturama nakon 48 sata (72, 75). Potporna terapija je uz osnovnu antimikrobnu terapiju novorođenčeta, od izrazite važnosti. Cilj potporne terapije je sprječavanje acidoze, osiguranje dnevne potrebe tekućine, glukoze, elektrolita te ispravljanje hematoloških parametara, sprječavanje konvulzija, upotreba vazoaktivnih lijekova s ciljem održavanja odgovarajuće bubrežne i srčane funkcije te odgovarajuća oksigenacija (76). Kod razvitka septičkog šoka uz boluse tekućine, noradrenalin u dozi od 0,05 do 2 µg/kg/min je lijek izbora za inotropnu potporu. Primjena dopamina kod djece nije preporučljiva zbog proaritmogenog djelovanja te povećavanog

rizika za intrakranijalno krvarenje i većeg mortaliteta. Pri šoku rezistentnom na primjenu katekolamina i bolusa tekućine indicirana je primjena hidrokortizona te vazopresina (77, 78, 79). Lijekovi koji povećavaju broj ili funkciju neutrofila, uključujući transfuzije granulocita, granulocitno - makrofagni faktor stimulacije rasta neutrofila (GM - CSF), granulocitni faktor stimulacije rasta neutrofila (G - CSF) te intravenske imunoglobulin (IVIG) tretmane, također se uzimaju u obzir u liječenju novorođenačke sepse te rjeđe antiviralni i antifungalni lijekovi, ovisno o indikaciji odnosno uzročniku novorođenačke sepse (80, 81, 82, 83).

2. CILJEVI

Ciljevi istraživanja su:

- Ispitati povezanost između različitih upalnih obilježja kod perinatalne infekcije s naglaskom na C reaktivni protein, broj leukocita i omjer I/T.
- Ispitati postoji li razlika u upalnim obilježjima s obzirom na elemente kliničke slike.
- Ispitati postoji li razlika u upalnim obilježjima s obzirom na trajanje bolesti.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Istraživanje je presječna studija s povijesnim podacima novorođenčadi s Odjela za pedijatriju s neonatologijom Opće županijske bolnice u Požegi.

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Osijek.

3.2. Ispitanici

U istraživanje je uključeno 101 novorođenče rođeno od 2016. do 2022. godine na Odjelu za pedijatriju s neonatologijom Opće županijske bolnice u Požegi. Podaci o novorođenčadi i njihovim nalazima prikupljeni su iz bolničkog informacijskog sustava, a na osnovu povijesti bolesti. U istraživanju je sudjelovala novorođenčad kojima je klinički postavljena sumnja na perinatalnu infekciju.

3.3. Metode

Relevantni demografski i klinički podaci su prikupljeni iz dostupne medicinske dokumentacije (povijesti bolesti iz elektroničke baze podataka) Opće županijske bolnice u Požegi.

Bilježeni su spol, dob, gestacijska dob, rodna masa, Apgar score, način dovršenja poroda (spontani vaginalni porod, inducirani i/ili stimulirani vaginalni porod te carski rez). Bilježila se duljina trajanja infekcije koja se računala od početka pojave kliničkih simptoma, a ne od vremena postavljanja dijagnoze te rizični čimbenici (prijevremena ruptura vodenjaka koja je trajala duže od 12 sati, prisutna pupkovina oko vrata ili tijela, kolonizacija majke beta hemolitičkim streptokokom (BHSB), korišteni antibiotici u trudnoći, prisutne kronične bolesti majke i drugi lijekovi koje je sukladno tome koristila, urinarna infekcija majke, kolpitis i korištenje vaginaleta te mekonijaska plodna voda).

Bilježila se prisutnost određenih simptoma (bradikardija, dismaturitet, distendiran trbuh, osip, petehije, cijanoza, bljedilo, promjene tjelesne temperature, žutica, edematoznost, atonija, hipotonija, smanjen turgor, hladne okrajine, apneja, dispneja, tahipneja, pjenjenje usta, hropci/ječanje, nenapredovanje na tjelesnoj masi, neurološki ispadi).

Iz laboratorijskih nalaza svakog novorođenčeta mjerila se razina:

- C-reaktivnog proteina
- Prokalcitonina
- Ukupnog broja leukocita
- Segmentiranih neutrofilnih granulocita
- Neselementiranih neutrofilnih granulocita
- Limfocita
- Monocita
- Eozinofila

Računao se I/T omjer odnosno omjer nezrelih i ukupnih neutrofila.

Bilježila se pozitivna urinokultura i hemokultura, analiza urina (leukociturija, eritrociturija, proteinurija, glikozurija, pozitivni nitriti i bilirubin), trombociti, glukoza u plazmi, eritrociti, hemoglobin i hematokrit.

3.4. Statističke metode

Kategorijski podaci su predstavljeni apolutnim i relativnim frekvencijama Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Kontinuirani podaci su opisani medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Ocjena povezanosti prikazana je Spearmanovim koeficijentom korelacije Rho. Da bi se procijenila vrijednost CRP-a i leukocita korištena je metoda izračuna ROC krivulje. Mijenjana je točka razlučivanja za pojedinu skupinu (engl. *cut-off point*), kako bi se stvaranjem ROC-krivulje moglo objektivno utvrditi koja vrijednost najbolje razlučuje uspoređene skupine. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na $\alpha = 0,05$. Za analizu podataka korišten je statistički program MedCalc® Statistical

Software version 20.218 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023) i IBM SPSS 23 (*IBM Corp. Released 2015. Armonk, NY: IBM Corp.*).

4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 101 novorođenčetu, od kojih je 61 (60,4 %) muškog, a 40 (39,6 %) ženskog spola. Promatrana su terminska novorođenčad rođena nakon navršenih 37 tjedana gestacijske dobi medijana 39+5 tjedana, vrijednosti Apgar skora u 1' i 5' su medijana 10 / 10. Način dovršenja poroda vaginalnim putem bio je kod većine ispitanika, njih 89 (88,1 %), a carskim rezom je porođeno njih 11 (10,9 %). Vaginalnih spontanih poroda je 77 (76,2 %), a kod 12 (11,9 %) je način dovršenja poroda inducirani vaginalni porod.

Medijan trajanja infekcije bio je 7 dana, u rasponu od najmanje dva do najviše 19 dana. (Tablica 1).

Tablica 1. Osnovna obilježja bolesnika

Spol [broj (%)]	
Muški spol	61 (60,4)
Ženski spol	40 (39,6)
Gestacijska dob [Medijan (IQR) ¹]	39+5 (39 – 40+2)
Apgar 1' [Medijan (IQR)]	10 (10 – 10)
Apgar 5' [Medijan (IQR)]	10 (10 – 10)
Vrsta poroda [broj (%)]	
Vaginalni spontani	77 (76,2)
Vaginalni inducirani	12 (11,9)
Carski rez	12 (11,9)
Trajanje infekcije (dani) [Medijan (IQR)]	7 (6 – 9)

¹ IQR - interkvartilni raaspon (prema engl. *interquartile range*)

Kliničke manifestacije prema redoslijedu učestalosti bile su žutica, osip, hipotonija, bljedilo, hropci/ječanje, petehije, smanjen turgor, febrilitet, nenapredovanje na tjelesnoj masi, dispneja, pjenjenje usta, hladne okrajine, dismaturitet, distendiran trbuh, atonija, bradikardija, tahipneja, apneja i neurološki ispadi.

Najučestaliji rizični čimbenik su lijekovi/ bolesti u trudnoći koji su bili prisutni od strane majke kod 13 (12,9 %) novorođenčadi, a kod 8 novorođenčadi (7,9 %) majke su imale RVP dulje od 12 h, mekonijsku plodnu vodu ili urinarnu infekciju, dok su ostali rizični čimbenici zastupljeni kod manjeg broja ispitanika. (Tablica 2).

Tablica 2. Raspodjela ispitanika u odnosu na rizične čimbenike

	Broj (%)
RVP ² dulje od 12 h	8 (7,9)
Pupkovina oko vrata ili tijela	2 (2)
Antibiotici u trudnoći	3 (3)
Lijekovi/ bolesti u trudnoći	13 (12,9)
Mekonijska plodna voda	8 (7,9)
Urinarna infekcija majke	8 (7,9)
Vaginalete/ kolpitis	3 (3)

Omjer I/T koristan je alat za ranu novorođenačku infekciju, ali ne može biti jedini pokazatelj, a izračunava se kao omjer broja leukocita, neutrofila i broja nezrelih neutrofila te se vrijednost > 0,2 smatra pozitivnom. Medijan I/T omjera ispitanika je 0,07 (interkvartilnog raspona od 0,04 do 0,12), u rasponu od najmanje 0,01 do najviše 0,3. U ovoj analizi omjer I/T iznad 0,2 imala su dva (2 %) ispitanika, dok je 99 (98 %) ispitanika imalo taj omjer 0,2 i manje.

² RVP – prijevremena ruptura vodenjaka

Vrijednosti upalnih parametara dane su u Tablici 3.

Tablica 3. Mjere sredine i raspršenja upalnih parametara

	Medijan (interkvartilni raspon)	Raspon od najmanje do najviše vrijednosti
CRP	26,9 (21,4 - 35,8)	0,1 - 142,5
Leukociti ($\cdot 10^3 \mu/L$)	15,97 (11,39 - 20,52)	4,9 - 47,6
Segmentirani neutrofilni granulociti (%)	58 (48,5 - 66)	22 - 76
Nesegmentirani neutrofilni granulociti (%)	4 (2 - 8)	1 - 18
Limfociti (%)	25 (19 - 33)	8 - 56
Monociti (%)	9 (6 - 13)	1 - 20
Eozinofilni granulociti (%)	3,5 (2 - 5)	1 - 10
I/T omjer	0,07 (0,04 - 0,12)	0,01 - 0,30

Prokalcitonin kao reaktant akutne faze učinjen je kod ukupno 30 (29,7 %) novorođenčadi od ukupno 101 ispitanika, gdje je postojala indikacija za uzorkovanje istoga, odnosno u slučaju kada CRP nije dovoljno dobar pokazatelj infekcije uz postojanje teže kliničke slike.

Ako je CRP nizak, a postoji sumnja na bakterijsku infekciju, mjerenje PCT-a može biti korisno jer PCT ima brži odgovor na bakterijsku infekciju od CRP-a te je posebno koristan u razlikovanju između bakterijskih i virusnih infekcija. Nizak CRP u kombinaciji s niskom razinom PCT-a može ukazivati na malu vjerojatnost ili isključenje bakterijske infekcije. Međutim, klinička slika i drugi simptomi također trebaju biti uzeti u obzir pri donošenju dijagnoze (99). (Tablica 4).

Tablica 4. Vrijednosti prokalcitonina (broj = 30)

	Medijan (interkvartilni raspon)	Raspon od najmanje do najviše vrijednosti
Prokalcitonin (PCT)	2,14 (0,87 - 5,55)	0,12 - 17,8

Kod svih ispitanika prema pravilima neonatalne skrbi uzorkovana je hemokultura prije uvođenja antimikrobne terapije te je svega kod dva ispitanika bila pozitivna s izolacijom stafilokoknog soja (*Staphylococcus epidermidis* i *Staphylococcus spp*), a kod oba ispitanika isto su pratili i povišeni reaktanti akutne faze.

Urinokultura u pokušaju detekcije uzročnika infekcije uzorkovana je kod svih ispitanika, a patološki nalaz urinokulture bilježi se kod 22 (21,8 %) bolesnika, a kod njih 16 / 22 izolirana je *E. coli*. Kod 5 ispitanika izolirana je *Klebsiella pn.*, te po jedan ispitanika s izoliranom ESBL *Kl.pn. te Enterococcus faecalis*. dok su ostali patogeni uzročnici nađeni u manjem broju bolesnika. Patološki urin u smislu postojanja leukociturije, pozitivnih nitrita ili prisutnosti eritrociturije imalo je svega 9 (8,9 %) bolesnika (Tablica 5).

Tablica 5. Raspodjela bolesnika prema urino i hemokulturi te patološkom nalazu urina

	Broj (%) bolesnika
Patološka urinokultura	22 (21,8)
Izolirano u urinokulturi	
<i>Escherichia coli</i>	16 / 22
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 / 22
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5 / 22
<i>Klebsiella pneumoniae ESBL</i>	1 / 22
Patološka hemokultura	2 (2)
Izolirano u hemokulturi	
<i>Staphylococcus species</i>	1 / 2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 / 2
Urin - patološki	9 (8,9)
Leukociturija	3 / 9
Eritrociturija	3 / 9
Nitriti	3 / 9

U praćenju perinatalne infekcije važno je analizirati i eritrocitne indekse koji su kod naših ispitanika bili uredni za dob te se nisu pokazali značajnima za potvrdu same infekcije. Trombocitopenija je nerijetko znak težeg oblika infekcije no u skupini ispitanika bio je svega jedan pacijent sa trombocitima $15 \times 10^3 \mu/L$, te dvoje novorođenčadi sa graničnim nalazom od $126 \times 10^3 \mu/L$ odnosno $127 \times 10^3 \mu/L$ trombocita. Ovaj se parametar u skupini analizirane novorođenčadi također nije pokazao značajan.

Skлонost hipoglikemiji u prvim danima života može biti indirektni pokazatelj narušene homeostaze regulacije glikemije kao posljedice infekcije, no većina naših ispitanika imala je ovaj nalaz u referentnom rasponu za dob. Svega jedno novorođenče imalo je nemjerljivu glikemiju od $0,1 \text{ mmol/l}$, te dva ispitanika granično snižene vrijednosti glukoze u krvi od $1,9 \text{ mmol/l}$ (Tablica 6).

Tablica 6. Mjere sredine i raspršenja trombocita, GUK-a eritrocita, hemoglobina i hematokrita

	Medijan (interkvartilni raspon)	Raspon od najmanje do najviše vrijednosti
Trombociti ($\times 10^3 \mu/L$)	285 (240 – 335)	15 – 656
GUK ³	3,8 (3,2 – 4,4)	0,1 – 6,3
Eritrociti	5,07 (4,54 – 5,50)	3,42 – 6,72
Hemoglobin	179 (164 – 194)	127 – 244
Hematokrit	0,51 (0,47 – 0,55)	0,36 – 0,68

³ GUK – glukoza u krvi

Spearmanovim koeficijentom korelacije ispitali smo ocjenu povezanosti I/T omjera, leukocita i CRP-a, i uočavamo da povezanosti nisu značajne (Tablica 7).

Tablica 7. Ocjena povezanosti I/T omjera s leukocitima i CRP-om (Spearmanov koeficijent korelacije)

	Spearmanov koeficijent korelacije ρ (P vrijednost)	
	CRP	Leukociti
CRP	-	
Leukociti	0,151 (0,13)	-
I/T omjer	0,054 (0,59)	0,116 (0,25)

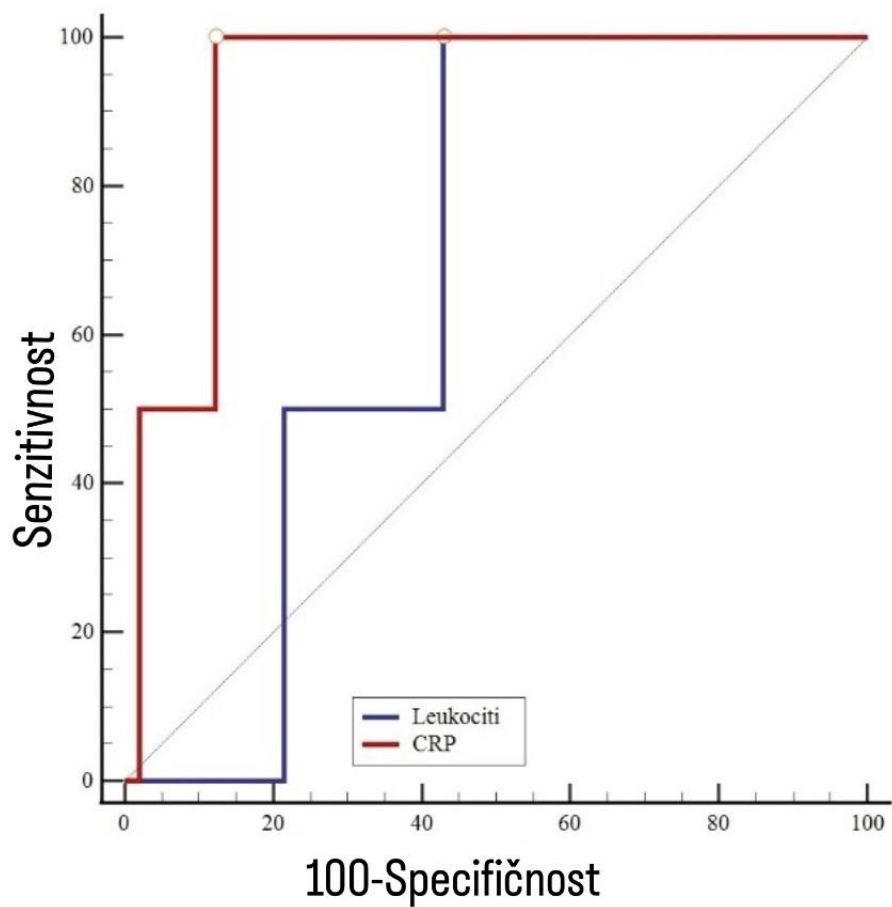
Da bi se procijenila vrijednost CRP-a i leukocita korištena je metoda izračuna ROC krivulje kojom se stupnjevito mijenjaju vrijednosti koje razlučuju slučajeve s obzirom na više vrijednosti I/T omjera ($> 0,2$). Mijenjana je točka razlučivanja za pojedinu skupinu (engl. *cut-off point*), kako bi se stvaranjem ROC-krivulje moglo objektivno utvrditi koja vrijednost najbolje razlučuje uspoređene skupine.

U ovim podacima, CRP je bolji dijagnostički pokazatelj višeg I/T omjera (AUC = 0,929) u odnosu na vrijednosti leukocita (AUC = 0,679), iako su oba značajna (Tablica 8, Slika 1.).

Tablica 8. Parametri ROC krivulje s obzirom na više vrijednosti I/T omjera ($> 0,2$)

	AUC	95% CI	Osjetljivost	Specifičnost	Točka razlučivanja (<i>cut off</i>)	Youden indeks	P
CRP	0,929	0,861 – 0,971	100	87,8	$>41,6$	0,879	<0,001
Leukociti	0,679	0,579 – 0,769	100	57,1	$>16,7$	0,571	0,04

AUC – površina ispod krivulje; CI – raspon pouzdanosti



Slika 1. ROC analiza osjetljivosti, specifičnosti i graničnih vrijednosti za promatrane vrijednosti s obzirom na I/T omjer >0,2

U skupini ispitanika, kod kojih je učinjen prokalcitonin (broj = 30), značajna je i pozitivna veza između prokalcitonina i leukocita (Rho = 0,402) te prokalcitonina i I/T omjera (Rho = 0,419) (Tablica 9)

Tablica 9. Ocjena povezanosti prokalcitonina s I/T omjerom, leukocitima i CRP-om (broj = 30) (Spearmanov koeficijent korelacije)

	Spearmanov koeficijent korelacije ρ (<i>P</i> vrijednost)		
	Prokalcitonin	CRP	Leukociti
Prokalcitonin	-		
CRP	0,306 (0,09)	-	
Leukociti	0,402 (0,03)	0,136 (0,47)	-
I/T omjer	0,419 (0,02)	0,186 (0,32)	0,010 (0,98)

U istoj skupini ispitanika (broj = 30) u pozitivnoj je vezi prokalcitonin s trajanjem bolesti (Rho = 0,397) te ujedno uz više vrijednosti CRP-a (Rho = 0,353) dulje je trajanje bolesti i obratno, dok ocjene ostalih povezanosti nisu značajne (Tablica 10).

Tablica 10. Ocjena povezanosti prokalcitonina, I/T omjera i CRP-a s brojem simptoma i trajanjem bolesti (broj = 30) (Spearmanov koeficijent korelacije)

	Broj simptoma	Trajanje bolesti
PCT	-0,090 (0,64)	0,397 (0,03)
I/T omjer	-0,134 (0,48)	0,112 (0,55)
CRP	0,108 (0,28)	0,353 (<0,001)

Spearmanovim koeficijentom korelacije ispitali smo međusobnu povezanost segmentiranih i nesegmentiranih neutrofilnih granulocita, limfocita, monocita i eozinofilnih granulocita. Segmentirani neutrofilni granulociti su u značajnoj negativnoj vezi s limfocitima (Rho = -0,900), monocitima (Rho = -0,614) i eozinofilnim granulocitima (Rho = -0,425).

Nesegmentirani neutrofilni granulociti su u značajnoj negativnoj vezi s limfocitima (Rho = -0,340), monocitima (Rho = -0,315) i eozinofilnim granulocitima (Rho = -0,323).

U pozitivnoj i značajnoj vezi su limfociti s monocitima i eozinofilnim granulocitima odnosno što su više vrijednosti limfocita više su i vrijednosti monocita (Rho = 0,394) ili eozinofilnih granulocita (Rho = 0,355).

Uz više vrijednosti monocita idu i više vrijednosti eozinofilnih granulocita (Rho = 0,285) (Tablica 11).

Tablica 11. Ocjena međusobne povezanosti segmentiranih i nesegmentiranih neutrofilnih granulocita, limfocita, monocita i eozinofilnih granulocita (Spearmanov koeficijent korelacije)

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost)			
	Segmentirani neutrofilni granulociti	Nesegmentirani neutrofilni granulociti	Limfociti	Monociti
Segmentirani neutrofilni granulociti	-			
Nesegmentirani neutrofilni granulociti	0,199 (0,07)	-		
Limfociti	-0,900 (<0,001)	-0,340 (0,001)	-	
Monociti	-0,614 (<0,001)	-0,315 (0,003)	0,394 (<0,001)	-
Eozinofilni granulociti	-0,425 (<0,001)	-0,323 (0,004)	0,355 (0,001)	0,285 (0,007)

5. RASPRAVA

Provedena je presječna studija s povijesnim podacima na Odjelu za pedijatriju s neonatologijom Opće županijske bolnice u Požegi. Studija je uključivala 101 novorođenčete rođeno od 2016. do 2022. godine kojima je klinički, a potom i laboratorijski, postavljena sumnja na perinatalnu infekciju.

Od 101 novorođenčeta, 61 (60,4 %) bilo je muškog spola, a 40 (39,6 %) ženskog spola. Ova je studija stoga pokazala kako muški spol predstavlja jedan od čimbenika rizika za češće pojavljivanje perinatalnih infekcija, kao što to navode i brojne druge studije, što se može pripisati genima specifičnim za spol uključenim u imunološki sustav (10).

Promatrana je terminska novorođenčad rođena nakon navršenih 37 tjedana gestacijske dobi medijana 39+5 tjedana. Novorođenčad rođena u terminu, vrlo rijetko je predmet sustavnog istraživanja jer se smatraju zdravima zbog izostanka kliničke slike, a upravo među njima kriju se a/oligosimptomatska novorođenčad čije su majke zbog jednog ili više rizičnih čimbenika primale antimikrobnu profilaksu tijekom trudnoće ili neposredno prije poroda te samim time novorođenčad ne pokazuje klinički rane znakove infekcije.

Vrijednosti Apgar indeksa u prvoj i petoj minuti bile su medijana 10 / 10. Novorođenčad s Apgarinim indeksom 8, 9 ili 10 stabilna su i nisu im nužne nikakve posebne potporne mjere. Zbroj od 4 do 7 bodova predstavlja novorođenčad s umjerenim rizikom, a zbroj manji od 3 predstavlja novorođenčad visokog rizika čije su životne funkcije teško ometene (1, 84).

Prema kohortnoj švedskoj studiji iz 2019. godine u donošene nemalformirane dojenčadi s Apgar rezultatima unutar normalnog raspona (7 do 10), rizici za novorođenački mortalitet i morbiditet uz perinatalnu infekciju veći su među dojenčadi s nižim vrijednostima Apgar rezultata (u usporedbi s dojenčadi sa stabilnim Apgarovim rezultatom od 10) (85). Ovo istraživanje potvrđuje da je Apgar indeks u prvoj i petoj minuti vrijednosti medijana 10 / 10 povezan s niskim rizikom od novorođenačkog mortaliteta uslijed perinatalne infekcije, s obzirom da je sva novorođenčad uspješno izliječena te da većina nije pokazivala težu kliničku sliku.

Način dovršenja poroda većine novorođenčadi bio je spontani vaginalni, dok je induciranih odnosno stimuliranih vaginalnih bilo u omjeru 1 : 1 s carskim rezom. Prevladavajući broj

vaginalnih poroda može upućivati da je najčešći način stjecanja infekcije bio tijekom poroda odnosno pri prolasku kroz porođajni kanal (aspiracijom ili gutanjem sekreta) te širenjem bakterija ascendentno iz majčina genitourinarnog sustava, što potvrđuju i brojne druge studije (9, 14).

Nekoliko autora povezuje hiperbilirubinemiju s indukcijom porođaja oksitocinom, uz hipotezu da oksitocin djeluje kao vazopresin te dovodi do osmotskog edema eritrocita s posljedičnom hemolizom (24). Stoga kod novorođenčadi sa žuticom bez drugih kliničkih i biokemijskih parametara karakterističnih za infekciju, treba razmotriti način poroda te uspostaviti korelaciju, ako postoji.

Hiperstimulacija uterusa prostaglandinom i/ili oksitocinom skraćuje vrijeme između uterinih kontrakcija te sukladno tomu i vrijeme potrebno za dotok kisika fetusu. To može dovesti do fetalne hipoksije i daljnje hipoksično ishemične encefalopatije, odnosno fetalnog distresa i posljedično rezultirati povišenim razinama CRP-a (86). Međutim, u ovom istraživanju premali uzorak induciranih poroda nije potvrdio tu hipotezu.

Prema najnovijem pronađenom istraživanju iz 2021. godine na novorođenčadi s novorođenačkom sepsom javne bolnice središnje zone Gondar, sjeverozapadna Etiopija, srednje vrijeme do oporavka odnosno trajanja infekcije bilo je 7 dana (IQR = 5 - 10 dana). Medijan trajanja infekcije u ovom istraživanju bio je također 7 dana, u rasponu od najmanje dva do najviše 19 dana, što je prihvatljivo s obzirom na ovu studiju i sve dosadašnje. U obzir se uzelo ovo istraživanje zbog velikog broja sličnosti poput: većina majki je imala spontani početak porođaja i vaginalni dovršetak porod, mali udio novorođenčadi je bio s niskom tjelesnom masom, većina novorođenčadi je bila muškog spola (64,82 %) te rođena u terminu (87). Svakako je bitno za naglasiti da je vrijeme potrebno za oporavak od novorođenačke sepse individualno te ovisi o mnoštvu dodatnih čimbenika rizika vezanih i za dijete i za majku.

Postavljanje kliničke dijagnoze perinatalne infekcije izuzetno je otežano činjenicom da su simptomi nespecifični i uglavnom prikriveni ili vrlo slabo izraženi.

U našoj smo studiji otkrili da su kliničke manifestacije prema redoslijedu učestalosti bile žutica osip, hipotonija te cijanoza. Ovi nalazi bili su slični drugim studijama, poput studije iz 2019.

godine Dječje bolnice Sveučilišta Fudan gdje su novorođenačka žutica, hipotonija i netoleriranje hrane bili najčešće prisutni simptomi (89).

Ostali znakovi infekcije u ovom istraživanju pojavljivali su se nešto rjeđe. Primjerice bljedilo i edematoznost, a hropci i ječanje bili su najčešće prisutni respiratorni simptomi. Petehije, pjenjenje usta, dispneja i nenapredovanje na tjelesnoj masi bili su nešto rjeđi simptomi. Dismaturitet, distendiran trbuh, hladne okrajine, bradikardija, tahipneja, apneja, atonija i neurološki ispadi bili su najrjeđe prisutni simptomi.

U ovom istraživanju karakteristična je češća pojavnost lakših respiratornih simptoma nego težih. Kada respiratorni simptomi kod novorođenčeta rođenog u terminu progrediraju do razvitka apneje uz zahtijevanje intubacije, primjenu surfaktanta i mehaničke ventilacije treba misliti na razvoj respiratornog distress sindroma (RDS), kliničkog entiteta koji se javlja najčešće u prijevremeno rođene novorođenčadi uslijed nedostatka surfaktanta. To odgovara našem istraživanju, s obzirom da je sva novorođenčad rođena u terminu, a epizodu apneje imalo je samo jedno novorođenče te je tako bila jedan od najmanje zastupljenih simptoma (3).

Starijoj djeci i dojenčadi povišena temperatura je najčešći i vodeći znak infekcije. U ovom istraživanju samo je četvero novorođenčadi imalo povišenu tjelesnu temperaturu. To potvrđuju dosadašnje hipoteze s obzirom da je novorođenče rijetko kada febrilno, a razlog tomu je nespecifičnost i nezrelost imunološkog sustava (88).

Pretražujući literaturu, pronašla sam kako se među najčešćim čimbenicima rizika za razvoj novorođenačke sepse izdvajaju majčine kronične bolesti, uroinfekcije i kolpitis (korištenje antibiotika), prsnuće vodenjaka koje traje duže od 12 odnosno 18 sati, mekonijska plodna voda te pupkovina oko vrata ili tijela. Stoga sam uzimajući u obzir rezultate dosadašnjih studija, odlučila proučiti kolika je bila zastupljenost tih rizičnih čimbenika u ovom istraživanju.

Najučestaliji rizični čimbenik su lijekovi/ bolesti u trudnoći koji su bili prisutni od strane majke kod analizirane novorođenčadi. Najčešće majčine bolesti su bile gestacijski dijabetes, dijabetes mellitus i kronična hipertenzija. Ti rezultati su u skladu s rezultatima retrospektivne kohortne studiju u SAD-u iz 2019. godine (90). Prema studiji slučaja i kontrole iz 2018. godine, s područja sjeverozapadne Etiopije, trajanje ruptur plodovih ovoja (> 18 sati) bilo je značajno povezano s rizikom od novorođenačke sepse. Točnije, novorođenčad čije su majke imale prsnuće plodovih

ovoja > 18 sati imala je približno deset puta veću vjerojatnost da će oboljeti od sepse u usporedbi s onom novorođenčadi rođenom od žena s trajanjem prsnuća plodovih ovoja < 12 sati. Utvrđeno je također da je amnionska tekućina obojena mekonijem značajno povezana s rizikom od novorođenačke sepse. Konkretno, novorođenčad rođena od žena s amnionskom tekućinom obojenom mekonijem imala je gotovo četiri puta veću vjerojatnost da će razviti sepsu u usporedbi s onom novorođenčadi rođenom od žena bez. Slično tome, infekcija urinarnog trakta kod majke i groznica kod majke tijekom poroda bile su značajno povezane s rizikom od novorođenačke sepse (91). U našem istraživanju kod 8 novorođenčadi majke su imale prsnuču vodenjaka koje je trajalo dulje od 12 h. Njih 8 je imalo mekonijsku plodnu vodu te ih je bilo 8 s urinarnom infekcijom. Majke troje novorođenčadi koristile su antibiotike u trudnoći te su tri imale kolpitis. Jedno novorođenče tijekom poroda imalo je pupkovinu oko vrata, a jedno oko tijela.

Kod svih ispitanika prema pravilima neonatalne skrbi uzorkovana je hemokultura prije uvođenja antimikrobne terapije te je kod manjeg broja ispitanika bila pozitivna sa izolacijom stafilokoknog soja (*Staphylococcus epidermidis* i *Staphylococcus spp*), te su kod ispitanika s pozitivnom hemokulturom bili povišeni i reaktanti akutne faze. Urinokultura u pokušaju detekcije uzročnika infekcije uzorkovana je kod svih ispitanika, a patološki nalaz urinokulture bilježi se kod manjeg broja bolesnika. Kod većine njih izolirana je *E. coli*. Kod manjeg broja ispitanika izolirana je *Klebsiella pneumoniae*, a najmanje izolirani uzročnici bili su ESBL *Klebsiella pneumoniae* te *Enterococcus faecalis*.

Ovi rezultati u skladu su s rezultatima studije iz 2019. godine Dječje bolnice Sveučilišta Fudan, gdje su kao najčešći patogeni izolirani *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli* te *Klebsiella pneumoniae*, ali su i u skladu zadnjih većih studija unatrag nekoliko godina koje ističu njihovu sve veću dominaciju kao uzročnika novorođenačkih infekcija odnosno sepsi (89).

Ovo istraživanje s niti jednom izolacijom *BHSB* uzročnika vjerojatno potvrđuje da je sustavno traganje za *BHSB*-om kod trudnica kako u Hrvatskoj, tako i u svijetu, uz profilaksu nositeljica, smanjilo udio *BHSB* infekcija unazad nekoliko godina. Patološki urin u smislu postojanja leukociturije, pozitivnih nitrita ili prisutnosti eritrociturije imao je manji broj ispitanika.

Budući da su simptomi i znakovi novorođenačke sepsse često vrlo suptilni i nejasni, nužno je provesti dijagnostičko testiranje kod svakog novorođenčeta sa značajnim čimbenicima rizika i zabrinjavajućim znakovima i simptomima.

Iako apsolutna leukocitoza ima nisku osjetljivost na novorođenačku sepsu, oni mogu pomoći u donošenju kliničke odluke u slučajevima kada postoji niska do umjerena klinička sumnja na sepsu. Broj leukocita < 5000 ili $\geq 20000 / \text{mm}^3$ ima prediktivnu vrijednost za dijagnozu novorođenačke sepsse. U ovom istraživanju vrijednost leukocita bila je medijana $15,97 \times 10^3 \mu\text{L}$ te interkvartilnog raspona $11,39 - 20,52 \times 10^3 \mu\text{L}$, a raspon vrijednosti bio je $4,9 - 47,6 \times 10^3 \mu\text{L}$. Uz promjene ukupnog broja neutrofila za infekciju je karakterističan «pomak u lijevo», jer povećan broj nesegmentiranih neutrofila i mladih formi neutrofila izlazi iz koštane srži u cirkulaciju, te posljedično raste odnos između nezrelih i zrelih formi neutrofila. Vrijednost ukupnog broja nezrelih neutrofila veća od $1,1 \times 10^9/\text{L}$ predviđa prisustvo novorođenačke infekcije uz dijagnostičku točnost od 65 % (92).

Medijan segmentiranih neutrofilnih granulocita iznosio je 58 % (referentni interval iznosi 32 – 68 %), a nesegmentiranih 4 % (referentni interval 0 – 9 %). Za bakterijsku infekciju je karakteristično smanjenje broja limfocita i monocita, a za virusnu povećanje. Medijan limfocita bio je 25 % (referentni interval iznosi 22 – 41 %), monocita 9 % (referentni interval 6 – 12 %), a eozinofilnih granulocita 3,5 % (referentni interval iznosi 0 – 6 %). Sve vrijednosti bile su unutar referentnog intervala te samim time nisu se pokazali značajnima za dijagnozu novorođenačke sepsse.

Broj leukocita u krvi može biti povišen u slučaju perinatalne infekcije, ali može biti i normalan čak i kada postoji ozbiljna infekcija. To se događa zato što se broj leukocita u krvi mijenja zbog različitih faktora, uključujući i druge bolesti, stresne situacije i lijekove. Također, postoji velika varijabilnost u individualnim reakcijama na infekciju, što znači da se neka novorođenčad mogu boriti protiv infekcije i imati normalan broj leukocita, dok drugi mogu imati povišene razine leukocita, a ipak biti samo asimptomatski. Stoga, broj leukocita nije toliko pouzdan pokazatelj perinatalne infekcije i ne bi se trebao koristiti kao jedini dijagnostički kriterij nego u kombinaciji s drugim laboratorijskim parametrima, kao što su CRP i prokalcitonin, te uzeti u obzir kliničke simptome i znakove infekcije. Takva saznanja su potvrđena i u brojnim drugim istraživanjima, poput “Systematic review and meta-analysis of the diagnostic value of four biomarkers in

detecting neonatal sepsis in low-and middle-income countries” (2022) (94). U ovoj meta-analizi su autori pregledali 134 studije koje su ispitivale dijagnostičku vrijednost različitih laboratorijskih parametara za rani početak novorođenačke sepse. Zaključili su da broj leukocita nije pouzdan dijagnostički marker, dok su CRP, prokalcitonin i drugi markeri upale bili.

Spearmanovim koeficijentom korelacije ispitali smo međusobnu povezanost segmentiranih i nesegmentiranih neutrofilnih granulocita, limfocita, monocita i eozinofilnih granulocita. Segmentirani neutrofilni granulociti su bili u značajnoj negativnoj vezi s limfocitima, monocitima i eozinofilnim granulocitima. Nesegmentirani neutrofilni granulociti su bili u značajnoj negativnoj vezi s limfocitima, monocitima i eozinofilnim granulocitima. U pozitivnoj i značajnoj vezi bili su limfociti s monocitima i eozinofilnim granulocitima odnosno što su više vrijednosti limfocita više su bile i vrijednosti monocita ili eozinofilnih granulocita. Uz više vrijednosti monocita išle su i više vrijednosti eozinofilnih granulocita. Ovi podaci potvrdili su hipotezu da su limfociti u međusobnoj povezanosti s monocitima i eozinofilima te se kod virusnih infekcija te vrijednosti zajedno povećavaju, a kod bakterijskih snižavaju, dok je kod neutrofila obrnuto.

Omjer I/T koristan je alat za otkrivanje rane novorođenačke infekcije, ali ne može biti jedini pokazatelj, a izračunava se kao omjer broja leukocita, neutrofila i broja nezrelih neutrofila te se vrijednost $> 0,2$ smatra pozitivnom. Medijan I/T omjera ispitanika je 0,07 (interkvartilnog raspona od 0,04 do 0,12), u rasponu od najmanje 0,01 do najviše 0,3. U ovoj analizi omjer I/T iznad 0,2 imala su dva (2 %) ispitanika, dok je 99 (98 %) ispitanika imalo taj omjer 0,2 i manje. Samim time na ovom uzorku nije pokazao značaj za dijagnozu novorođenačke sepse, međutim postoje brojna istraživanja koja ističu ulogu I/T omjera u dijagnozi perinatalnih infekcija s dobrom osjetljivošću i specifičnošću, no naš rezultat nas navodi da se ovaj marker ne bi trebao koristiti kao jedini kriterij za postavljanje dijagnoze (93).

S druge strane, patološke vrijednosti CRP-a (vrijednosti iznad 10 mg/l) imala je većina novorođenčadi. Vrijednost CRP-a u ovom istraživanju bila je medijana 26,9 mg/l, a interkvartilnog raspona 21,4 - 35,8 mg/l. Raspon od najmanje do najviše vrijednosti iznosio je od 0,1 do 142,5 mg/l te se time pokazao značajnijim prediktorom od ukupnog broja leukocita, broja nesegmentiranih neutrofila te I/T omjera, što je u skladu istraživanja iz 2022. godine (94). No, zbog kašnjenja u porastu nepouzdan je za ranu dijagnozu novorođenačke sepse (niska

osjetljivost) (50). Isto tako i druga neinfektivna stanja majke i novorođenčeta te način dovršenja poroda također mogu rezultirati povišenim razinama CRP-a, što ga čini nespecifičnim biomarkerom. Upravo iz tog razloga, kod povišenih razina CRP-a mnogi kliničari kod nesigurnosti oko dijagnoze, odluče učiniti nalaz prokalcitonina. Općenito govoreći, vrijednost PCT-a koja upućuje na relativno nizak rizik za sepsu iznosi od 0,5 do 2 ng/mL, vrijednost od 2 do 10 ng/mL nosi srednji rizik, a vrijednost veća od 10 ng/mL visokog je rizika za novorođenačku sepsu (52). No pouzdanost PCT-a kao uzročnika bakterijske infekcije zahtijeva specifične granične vrijednosti za svaku vremensku točku procjene (0 - 6 h < 2, 6 - 12 h < 8, 12 - 18 h < 15, 18 - 30 h < 21, 30 - 36 h < 15, 36 - 42 h < 8, 42 - 48h < 2, 48 - 72 h < 0.5, > 3 dana < 0.09) (53).

Prokalcitonin kao reaktant akutne faze učinjen je kod ukupno 30 (29,7 %) novorođenčadi od ukupno 101 ispitanika, gdje je postojala indikacija za uzorkovanje istoga. Naime, ponekad u ranim fazama infekcije CRP može biti snižen te postati povišen tek nekoliko sati kasnije i doseći maksimalne razine nakon 24 do 48 sati. Prokalcitonin (PCT) ima tendenciju bržeg porasta u krvi u usporedbi s C-reaktivnim proteinom (CRP). PCT se može povećati u roku od nekoliko sati nakon početka bakterijske infekcije te je zbog toga bolje ga izvaditi uz CRP, ako postoji sumnja na bakterijsku infekciju zbog ranije dijagnoze i samim time ranije započetog liječenja (99).

Osim toga, PCT je bitan i za razlikovanje bakterijske od virusne infekcije. Nizak CRP u kombinaciji s niskom razinom PCT-a može ukazivati na malu vjerojatnost ili isključenje bakterijske infekcije. Međutim, klinička slika i drugi simptomi također trebaju biti uzeti u obzir pri donošenju dijagnoze (99).

Također, vodič je za upotrebu antibiotika odnosno može pomoći u izbjegavanju nepotrebnog propisivanja antibiotika. Ovo je posebno važno u kontekstu antimikrobne rezistencije i smanjenja nepravilne upotrebe antibiotika (99).

Važno je naglasiti da odluka o uzorkovanju PCT-a uvijek treba biti temeljena na kliničkoj procjeni liječnika i smjernicama specifične zdravstvene ustanove. Savjetuje se konzultacija s pedijatrom ili neonatologom kako bi se razmotrili individualni slučajevi i prilagodile preporuke za uzorkovanje PCT-a.

Medijan vrijednosti prokalcitonina iznosio je 2,14 ng/mL, interkvartilni raspon 0,87 - 5,55 ng/mL, a raspon od najmanje do najviše vrijednosti 0,12 - 17,8 ng/mL. Taj rezultat upućuje kako je većina novorođenčadi imala srednji rizik za novorođenačku infekciju odnosno sepsu, što bi uz visoku vrijednost CRP-a imalo relativno visoku prediktivnu vrijednost i za samu dijagnozu, a svakako s naglaskom da se oba parametra gledaju u kombinaciji te zajedno s kliničkom slikom.

U praćenju perinatalne infekcije važno je analizirati i eritrocitne indekse koji su kod naših ispitanika bili uredni za dob te se nisu pokazali značajnima za potvrdu same infekcije. Trombocitopenija je nerijetko znak težeg oblika infekcije no u skupini ispitanika bio je svega jedan pacijent sa trombocitima $15 \times 10^3 \mu/L$, te dvoje novorođenčadi sa graničnim nalazom od $126 \times 10^3 \mu/L$ odnosno $127 \times 10^3 \mu/L$ trombocita. Ovaj se parametar u skupini analizirane novorođenčadi također nije pokazao značajan. Jedno istraživanje koje je provedeno na djeci s novorođenačkom sepsom pokazalo je da samo 39,47 % djece ima trombocitopeniju, a da kod ostale djece trombociti ostaju normalni. Također, kod djece koja imaju trombocitopeniju, ona se ne javlja uvijek u ranoj fazi bolesti, već se može razviti kasnije. Stoga, trombocitopenija u ovom istraživanju pokazuje kako nije uvijek dobar pokazatelj perinatalne infekcije (95).

Sklonost hipoglikemiji u prvim danima života može biti indirektni pokazatelj narušene homeostaze regulacije glikemije kao posljedice infekcije, no većina naših ispitanika imala je ovaj nalaz u referentnom rasponu za dob. Svega jedno novorođenče imalo je nemjerljivu glikemiju od 0,1 mmol/l, te dva ispitanika granično snižene vrijednosti glukoze u krvi od 1,9 mmol/l. U perinatalnim infekcijama, kada se aktivira imunološki sustav, tijelo oslobađa stresne hormone poput kortizola i adrenalina koji mogu povećati razinu šećera u krvi. Osim toga, kod neke novorođenčadi, oslobađanje inzulina iz gušterače može biti smanjeno uslijed perinatalne hipoksije, što može dovesti do povećanja razine šećera u krvi. Stoga, iako je smanjenje razine glukoze u krvi često povezano s perinatalnim infekcijama, to nije uvijek slučaj, a to potvrđuje i istraživanje iz 2012. " Blood Glucose Levels in Neonatal Sepsis and Probable Sepsis and its Association with Mortality". U ovom istraživanju, istraživači su analizirali razinu glukoze u plazmi novorođenčadi sa sumnjom na sepsu. Uočili su da je snižena razina glukoze u krvi bila prisutna samo u manjem postotku novorođenčadi sa sumnjom na sepsu (9,9 %), dok je normalna razina glukoze u krvi bila prisutna u većini slučajeva (83 %). Stoga su zaključili da normalna razina glukoze u krvi ne isključuje dijagnozu sepse kod novorođenčadi (96).

Spearmanovim koeficijentom korelacije ispitana je ocjena povezanosti I/T omjera, leukocita i CRP-a i uočeno je da povezanosti nisu značajne. S druge strane, u skupini ispitanika, kod kojih je učinjen prokalcitonin (broj = 30), značajna je i pozitivna veza između prokalcitonina i leukocita te prokalcitonina i I/T omjera. Ta razlika se pod pretpostavkom može pripisati tome da je CRP puno češće povišen i kod drugih neinfektivnih stanja za razliku od prokalcitonina te se time može zaključiti da je PCT ipak specifičniji marker za infekcije. Primjer jednog istraživanja koje to potvrđuje je studija "Comparing the Diagnostic Accuracy of Procalcitonin and C-Reactive Protein in Neonatal Sepsis: A Systematic Review" koja je iznijela rezultate proučavajući pet studija u kojima su uspoređivali PCT s CRP-om i pokazalo se da PCT ima veću osjetljivost i točnost u dijagnosticiranju sepse od CRP-a (97).

Prema rezultatima ROC analize, imamo dvije vrijednosti AUC (površina ispod krivulje) za dvije različite varijable: CRP i leukocite.

Za CRP, AUC je vrijednosti blizu 1. To ukazuje da je model dobar u razlikovanju između pozitivnih i negativnih rezultata za tu varijablu. Veći AUC sugerira veću sposobnost modela u razlikovanju između bolesnih i zdravih pacijenata.

Za leukocite, AUC je niže vrijednosti u usporedbi s CRP-om. To ukazuje da je model manje precizan u razlikovanju između bolesnih i zdravih pacijenata na temelju te varijable. Manji AUC sugerira manju sposobnost modela u razlikovanju između klasa. U ovim podacima, CRP je bolji dijagnostički pokazatelj višeg I/T omjera u odnosu na vrijednosti leukocita, iako su oba značajna.

Osim AUC-a, imamo i druge parametre za svaku varijablu:

Osjetljivost (senzitivnost): Za obje varijable je 100 %. To znači da model identificira sve stvarno pozitivne rezultate za te varijable.

Specifičnost: Za CRP je viša u odnosu na leukocite. Specifičnost predstavlja postotak ispravno identificiranih negativnih rezultata.

Točka razlučivanja (cut-off): Za CRP je postavljena na vrijednost veću od 41,6, dok je za leukocite postavljena na vrijednost veću od 16,7.

Youden indeks: Za CRP je viši u odnosu na leukocite.

Ovi rezultati sugeriraju da je CRP varijabla bolji prediktor u razlikovanju između bolesnih i zdravih pacijenata u usporedbi s leukocitima, budući da ima veći AUC, veću specifičnost i veći Youden indeks, što je u skladu s drugim studijama (94). Međutim, važno je uzeti u obzir i druge faktore pri interpretaciji rezultata i donošenju odluka o dijagnozi ili liječenju.

U skupini ispitanika (broj = 30) u pozitivnoj je vezi bio prokalcitonin s trajanjem bolesti te ujedno uz više vrijednosti CRP-a bilo je dulje trajanje bolesti i obratno, dok ocjene ostalih povezanosti nisu značajne. Istraživanje je pokazalo da uz više vrijednosti CRP-a i prokalcitonina, postoji veća vjerojatnost za dulje trajanje perinatalne infekcije, što je u skladu s brojnim drugim studijama. Ovo istraživanje ukazuje na važnost praćenja vrijednosti CRP-a i prokalcitonina kod novorođenčadi sa sumnjom na sepsu, jer bi se na temelju tih vrijednosti mogla procijeniti duljina trajanja infekcije i trajanje liječenja.

Studije pokazuju da postoji pozitivna korelacija između povišenih vrijednosti CRP-a i teže kliničke slike perinatalne infekcije. Također, povišene vrijednosti prokalcitonina su povezane s težim oblikom infekcije. S druge strane, veća vrijednost leukocita nije uvijek pouzdan pokazatelj težine infekcije. U ovom istraživanju postoji pozitivna korelacija između vrijednosti CRP-a i ukupnog broja simptoma odnosno težine kliničke slike. Veće vrijednosti CRP-a u perinatalnim infekcijama ukazuju na jači i produljeni upalni odgovor organizma na infekciju. To može biti posljedica veće količine patogena, veće invazivnosti patogena ili povećane osjetljivosti djetetovog imunološkog sustava. Ovi faktori mogu pridonijeti ozbiljnijoj kliničkoj slici infekcije. S druge strane, kod prokalcitonina i I/T omjera ne postoji pozitivna korelacija s težinom kliničke slike u ovom istraživanju. Iako se obično smatra da je prokalcitonin koristan biomarker za procjenu težine infekcije, nije uvijek slučaj da se njegove vrijednosti povećavaju proporcionalno težini kliničke slike. Postoje brojni čimbenici koji mogu utjecati na razine prokalcitonina i dovesti do toga da se ne povećava proporcionalno s težinom kliničke slike, a to su:

- Vremenski profil: Prokalcitonin se uglavnom povećava unutar nekoliko sati nakon početka bakterijske infekcije, ali može potrajati nekoliko dana prije nego što dostigne maksimalnu razinu. Kod perinatalnih infekcija, koje se mogu brzo razviti i progredirati, može se dogoditi da vremenski interval između početka infekcije i mjerenja prokalcitonina nije dovoljan da bi se primijetio njegov porast.

- Vrsta patogena: Prokalcitonin se obično povećava u prisutnosti bakterijskih infekcija, dok je manje osjetljiv na virusne infekcije. Perinatalne infekcije mogu biti uzrokovane i bakterijama i virusima. Ako je uzrok infekcije virus, prokalcitonin može ostati nepromijenjen ili blago povećan, unatoč težoj kliničkoj slici.
- Imunološki odgovor: Imunološki odgovor novorođenčadi i dojenčadi može se razlikovati od odgovora odraslih osoba. Neka novorođenčad može imati manji imunološki odgovor na infekciju, što može utjecati na razinu prokalcitonina. Ovo može rezultirati nedostatkom povećanja prokalcitonina, čak i uz težu kliničku sliku.

Prokalcitonin se nije pokazao kao pouzdan biomarker za procjenu težine kliničke slike kod sve djece s perinatalnom infekcijom u ovom slučaju pod pretpostavkom da je posljedica nekih od prethodno navedenih razloga, s obzirom da je samo 30 pacijenata imalo povišen PCT, moguće je da su uzročnici perinatalnih infekcija bili virusi te da se u sklopu toga nije uspjela izvući pozitivna korelacija između PCT-a i težine kliničke slike. No, to ne umanjuje ulogu PCT-a u ranoj dijagnozi novorođenačke sepse. Potrebna su dodatna istraživanja kako bi se utvrdilo je li PCT koristan za predviđanje najtežih posljedica sepse u okruženju intenzivne njege (97). Malo je vjerojatno da je bilo koji pojedinačni biomarker prediktor ishoda i kliničke slike u pedijatrijskoj populaciji. Složenost interakcija koje pokreću imunološki odgovor domaćina i genetske varijacije sugeriraju da je više biomarkera uključeno u predviđanje ishoda.

6. ZAKLJUČAK

Temeljem provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. Kombinacija kliničke slike, anamneze o čimbenicima rizika i načinu poroda uz biokemijske i hematološke parametre nužna je za ispravnu dijagnozu infekcije novorođenčeta.
2. CRP se pokazao kao upalni parametar dobre osjetljivosti i specifičnosti, bolji od ukupnog broja leukocita i I/T omjera, ali ipak nije pokazao međusobnu povezanost s drugim upalnim obilježjima, pa uvijek na umu treba imati kako na njegovo povećanje mogu utjecati i druga neinfektivna stanja.
3. PCT se pokazao specifičnijim markerom infekcije od CRP-a te se kod sumnje na novorođenačku sepsu uz CRP treba odlučiti izvaditi i PCT.
4. S trajanjem bolesti povećava se i vrijednost upalnih parametara (CRP i PCT) te se na temelju tih vrijednosti može procijeniti duljina trajanja infekcije i trajanje liječenja.
5. Uz više vrijednosti CRP-a teža je klinička slika.

7. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Ispitati povezanost među različitim upalnim obilježjima kod perinatalne infekcije, njihovu dijagnostičku vrijednost i međusobnu razliku s obzirom na kliničku sliku i trajanje bolesti.

Nacrt studije: Presječna studija s povijesnim podacima.

Ispitanici i metode: Studija uključuje 101 terminsko novorođenče rođeno 2016. - 2022. godine na Odjelu za pedijatriju s neonatologijom Opće županijske bolnice u Požegi. Demografski, klinički podaci te podaci o biokemijskim obilježjima prikupljeni su iz dostupne medicinske dokumentacije. Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 20.218.

Rezultati: Gestacijska dob bila je medijana 39+5 tjedana te je muškog spola bilo 61 novorođenče (60,4 %). Vaginalnim putem rođeno je 89 (88,1 %) ispitanika. Medijan trajanja infekcije bio je 7 dana. Žutica, osip i hipotonija bili su najčešće prisutni simptomi. Najučestaliji rizični čimbenik bili su lijekovi / bolesti u trudnoći kod 13 majki (12,9 %). Najčešće izolirani uzročnik bila je *E. coli* kod 16 / 22 (72 %) ispitanika. Vrijednost CRP-a bila je medijana 26,9 mg/l, a PCT-a 2,14 ng/mL. Uočena je pozitivna veza između prokalcitonina i leukocita ($Rho = 0,402$). Postoji pozitivna korelacija između prokalcitonina ($Rho = 0,397$) i CRP-a ($Rho = 0,353$) s trajanjem bolesti te CRP-a i kliničke slike ($Rho = 0,108$).

Zaključak: CRP je bolji prediktor perinatalne infekcije od ukupnog broja leukocita i I/T omjera. PCT je specifičniji marker infekcije od CRP-a. Uz više vrijednosti CRP-a i PCT-a dulje je trajanje bolesti. Uz više vrijednosti CRP-a teža je klinička slika.

Ključne riječi: CRP; infekcija; novorođenče; prokalcitonin.

8. SUMMARY

ANALYSIS OF THE RELATIONSHIP AMONG DIFFERENT INFLAMMATORY MARKERS IN PERINATAL INFECTIONS

Research Objective: To investigate the relationship among different inflammatory markers in perinatal infection, their diagnostic value, and their differences in terms of clinical presentation and disease duration.

Study Design: A cross-sectional study with historical data.

Participants and Methods: The study includes 101 full-term newborns born between 2016 and 2022 in the Department of Pediatrics with Neonatology at the General County Hospital in Požega. Demographic, clinical, and biochemical data were collected from available medical records. Statistical analysis was performed using MedCalc® Statistical Software version 20.

Results: Median gestational age was 39+5 weeks and 61 (60.4 %) of newborns were male. Vaginal delivery accounted for 89 participants (88.1 %). The median duration of infection was 7 days. Jaundice, rash, and hypotonia were the most common symptoms observed. The most frequent risk factor was drug therapy / diseases during pregnancy in 13 mothers. (12.9 %). The most commonly isolated pathogen was *E. coli* in 16 / 22 participants. (72 %). The median CRP value was 26.9 mg/L, and the median PCT value was 2.14 ng/mL. A positive correlation was found between procalcitonin and leukocytes ($Rho = 0.402$). There is a positive correlation between procalcitonin ($Rho = 0.397$) and CRP ($Rho = 0.353$) with disease duration, as well as between CRP and clinical presentation ($Rho = 0.108$).

Conclusion: CRP is a better predictor of perinatal infection than the total leukocyte count and the I/T ratio. PCT is a more specific infection marker than CRP. Higher CRP and PCT values are associated with longer disease duration. Higher CRP values are associated with a more severe clinical presentation.

Keywords: CRP; infection; newborn; procalcitonin.

9. LITERATURA

1. Mardešić D, Barić I. Pedijatrija. 8.izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016.
2. Gale Encyclopedia of Medicine. S.v. "Perinatal Infection." Dostupno na adresi: <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Perinatal+Infection> Datum pristupa: 26.04.2023.
3. Elsevier. Perinatal infections: Clinical practice. Dostupno na adresi: https://www.osmosis.org/learn/Perinatal_infections:_Clinical_practice Datum pristupa: 26.04.2023.
4. Schleiss MR, Marsh KJ, 37 - Viral Infections of the Fetus and Newborn. Urednici: Gleason CA, Juul SE, Avery's Diseases of the Newborn. 10.izd. Elsevier; 2018. str. 482-526.
5. Boucoiran I, Kakkar F, Renaud C, Poglavlje 28 - Maternal infections. Urednici: Gallagher A, Bulteau C, Cohen D, Michaud JL. Handbook of Clinical Neurology. Elsevier; 2020. str. 401-422.
6. Ostrander B, Bale JF, Poglavlje 6 - Congenital and perinatal infections. Urednici: S. de Vries L, Glass HC. Handbook of Clinical Neurology, Elsevier; 2019. str. 133-153.
7. Medscape. Neonatal sepsis. Dostupno na adresi: <https://emedicine.medscape.com/article/978352-overview> Datum pristupa: 26.04.2023.
8. Singh, Meenakshi, Alsaleem M, Gray CP. "Neonatal sepsis." StatPearls. 2022.
9. Wynn JL, Wong HR. Pathophysiology of Neonatal Sepsis. Fetal and Neonatal Physiology. 2017;1536-1552.
10. Tesini, Brenda L. "Sepsis neonatal." Manual MSD. 2018.
11. Safer Care Victoria. Sepsis in neonates. Dostupno na adresi: <https://www.safercare.vic.gov.au/clinical-guidance/neonatal/sepsis-in-neonates#> Datum pristupa: 26.04.2023.
12. Kim F, Polin RA, Hooven TA. Neonatal sepsis. BMJ. 2020;1:371-380.
13. Fleischmann C, Reichert F, Cassini A, i sur. Global incidence and mortality of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. Archives of Disease in Childhood. 2021;106:745-752.

14. Klinger G, i sur. Epidemiology and risk factors for early onset sepsis among very-low-birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(1): 38 e1-6.
15. Schlievert P, Johnson W, Galask RP. Bacterial growth inhibition by amniotic fluid. V. Phosphate-to-zinc ratio as a predictor of bacterial growth-inhibitory activity. *Am J Obstet Gynecol.* 1976;125(7):899-905.
16. Hoskins IA, i sur. Effects of alterations of zinc-to-phosphorus ratios and meconium content on group B *Streptococcus* growth in human amniotic fluid in vitro. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;157(3):770-3.
17. Filipović-Grčić B. Novorođenačka sepsa. *Neonatologija.* 1995.
18. Levy O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(5):379-90.
19. Al-Matary A, Heena H, AlSarheed AS, Ouda W, AlShahrani DA i sur. Characteristics of neonatal Sepsis at a tertiary care hospital in Saudi Arabia. *J Infect Public Health.* 2019;12:666-672.
20. Hackam D. Neonatal Sepsis: When Little Babies Get Very Sick. 2008.
21. Kumar VH, i sur. Characteristics of pulmonary hypertension in preterm neonates. *J Perinatol.* 2007;27(4):214-9.
22. Cleveland Clinic. Sepsis in newborn. Dostupno na adresi: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/15371-sepsis-in-newborns> Datum pristupa: 26.04.2023.
23. Neonatal sepsis and its associated factors among neonates admitted to neonatal intensive care units in primary hospitals in Central Gondar Zone, Northwest Ethiopia. *Infect Drug Resist.* 2019;13:3957-3967.
24. Sahin HG, i sur. The effect of oxytocin infusion and misoprostol on neonatal bilirubin levels. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;280(6):889-92.
25. Mustafić N, Trnovčević J. Neurorizično dijete. *Pedijatrija danas.* 2006;2(1):54-60.
26. Elvedji-Gašparović V, Peter B, Klepac-Pulanić T. Perinatal risk factors for early onset neonatal infection. *Critical Care.* 2005;9:5.
27. Rees S, Harding R. Brain development during fetal life: influences of the intra-uterine environment. *Neurosci Lett.* 2004;361(1-3):111-4.

28. Selimović A, i sur.. The predictive values of total white blood count and differential count in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Med Arh.* 2008;62(4):205-10.
29. Carcillo J, Planquois JS, Goldstein B. Early markers of infection and sepsis in newborn and children. *Advances in Sepsis.* 2006;5(4):118-125.
30. Stoll BJ, i sur.. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med.* 2002;347(4): 240-7.
31. Franz AR, i sur.. Measurement of interleukin 8 in combination with C-reactive protein reduced unnecessary antibiotic therapy in newborn infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2004;114(1):1-8.
32. Celik IH, Hanna M, Canpolat FE, Mohan Pammi. Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future. *Pediatr Res.* 2022;91(2):337-350.
33. Pepys M, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.*2003; 111(12):1805-12.
34. Garland SM, Bowman ED. Reappraisal of C-reactive protein as a screening tool for neonatal sepsis. *Pathology.* 2003;35(3):240-3.
35. Stoll BJ, i sur. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med.* 2002;347(4): 240-7.
36. Mishra UK, i sur. Newer approaches to the diagnosis of early onset neonatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006;91(3):208-12.
37. Bhandari V, i sur. Hematologic profile of sepsis in neonates: neutrophil CD64 as a diagnostic marker. *Pediatrics.* 2008;121(1):129-34.
38. Zaki Mel S, el-Sayed H. Evaluation of microbiologic and hematologic parameters and E-selectin as early predictors for outcome of neonatal sepsis. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(8):1291-6.
39. Edgar JD, i sur. A prospective study of the sensitivity, specificity and diagnostic performance of soluble intercellular adhesion molecule 1, highly sensitive C-reactive protein, soluble E-selectin and serum amyloid A in the diagnosis of neonatal infection. *BMC Pediatr.* 2010;10:22.
40. Figueras-Aloy J, i sur. Serum soluble ICAM-1, VCAM-1, L-selectin, and P-selectin levels as markers of infection and their relation to clinical severity in neonatal sepsis. *Am J Perinatol.* 2007;24(6):331-8.

41. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Biomarkeri za dijagnostiku neonatalne sepse: pregled literature. *J Matern Fetal Neonatal Med* 31. 2018;1646-1659.
42. Can E, Hamilcikan Ş, Can C. The Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio for Detecting Early-onset Neonatal Sepsis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018;40(4):e229-e232.
43. Arcagok BC, Karabulut B. Omjer trombocita i limfocita u novorođenčadi: Prediktor ranog početka neonatalne sepse. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 11. 2019.
44. Gandhi P, Kondekar S. Pregled različitih hematoloških parametara i biomarkera koji se koriste za dijagnosticiranje neonatalne sepse. *EMJ Hematol* 7. 2019:85-92.
45. Ellahony DM, El-Mekkawy MS, Farag MM. A Study of Red Cell Distribution Width in Neonatal Sepsis. *Pediatr Emerg Care*. 2020;36(8):378-383.
46. Dogan P, Guney Varal I. Red cell distribution width as a predictor of late-onset Gram-negative sepsis. *Pediatr Int*. 2020;62(3):341-346.
47. Wang J, Wang Z, Zhang M, Lou Z, Deng J, Li Q. Diagnostic value of mean platelet volume for neonatal sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(32):e21649.
48. Aydemir C, Aydemir H, Kokturk F, Kulah C, Mungan AG. The cut-off levels of procalcitonin and C-reactive protein and the kinetics of mean platelet volume in preterm neonates with sepsis. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):253.
49. Eschborn S, Weitkamp JH. Procalcitonin versus C-reactive protein: review of kinetics and performance for diagnosis of neonatal sepsis. *J Perinatol*. 2019;39(7):893-903.
50. Brown JVE, Meader N, Wright K, Cleminson J, McGuire W. Procjena točnosti dijagnostičkog testa C-reaktivnog proteina za infekciju s kasnim početkom kod novorođenčadi: sustavni pregled i meta-analiza . *JAMA pediatrics* 174. 2020;260-268.
51. Ruan L, Chen GY, Liu Z, i sur. The combination of procalcitonin and C-reactive protein or presepsin alone improves the accuracy of diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis and systematic review. *Crit Care*. 2018;22(1):316.
52. Katavić M, Dasović Buljević A. Klinička slika kasne novorođenačke sepse – i dalje ozbiljan diferencijalnodijagnostički problem. *Liječnički vjesnik*. 2019;141(5-6):150-161
Datum pristupa: 26.04.2023.

53. López Sastre JB, Solís DP, Serradilla VR, Colomer BF, Cotallo GD; Grupo de Hospitales Castrillo. Evaluation of procalcitonin for diagnosis of neonatal sepsis of vertical transmission. *BMC Pediatr.* 2007;7:9.
54. Lam HS, Ng PC. Biochemical markers of neonatal sepsis. *Pathology.* 2008;40:141–148.
55. Chiesa C, i sur. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis.* 1998;26(3):664-72.
56. Zeitoun AA, i sur. Evaluation of neutrophilic CD64, interleukin 10 and procalcitonin as diagnostic markers of early- and late-onset neonatal sepsis. *Scand J Infect Dis.* 2010; 42(4):299-305.
57. Khoshdel A, i sur. Sensitivity and specificity of procalcitonin in diagnosis of neonatal sepsis. *Iran J of Pathol.* 2008;3(4):203-207.
58. Ali AM, i sur. Reliability of serum procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in neonates. *Egypt J Immunol.* 2008;15(1):75-84.
59. Sachse C, Dressler F, Henkel E. Increased serum procalcitonin in newborn infants without infection. *Clin Chem.* 1998;44(6):1343-4.
60. Assumma M, i sur. Serum procalcitonin concentrations in term delivering mothers and their healthy offspring: a longitudinal study. *Clin Chem.* 2000;46(10):1583-7.
61. Lapillonne A, i sur. Lack of specificity of procalcitonin for sepsis diagnosis in premature infants. *Lancet.* 1998;351(9110):1211-2.
62. Monneret G, i sur. Increased serum procalcitonin levels are not specific to sepsis in neonates. *Clin Infect Dis.* 1998;27(6):1559-61.
63. Sinha S, Miall L, Jardine L, urednik. *Infection in the newborn. U: Essential Neonatal Medicine.* 6. izd. New York: Wiley Blackwell; 2018, str. 121–36.
64. Sass L, Karlowitz MG. *Healthcare-associated infections in the Neonate. U: Long SS, Prober CG, Fischer M, urednik. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases.* 5. izd. Philadelphia: Elsevier; 2018. str. 2769–76.
65. Edwards MS. Management and outcome of sepsis in term and late preterm infants. *UpToDate*; 2019. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/management-and-outcome-of-sepsis-in-term-and-late-preterm-infants>. Datum pristupa: 26.04.2023.

66. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, urednik. Group B Streptococcal Infections. U: Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 31. izd. Illinois: American Academy of Pediatrics; 2018–2021. str. 762–8.
67. Meissner HC. Bronchiolitis. U: Long SS, Prober CG, Fischer M, urednik. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 5. izd. Philadelphia: Elsevier; 2018. str. 1212–23.
68. Bizzarro MJ. i sur. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics*. 2005;116(3):595-602.
69. Stoll BJ, i sur. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *Jama*. 2004; 292(19):2357-65.
70. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017;390:1770–80.
71. de Man P, Verhoeven BA, Verbrugh HA, Vos MC, van den Anker JN. An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *Lancet*. 2000;355:973–8.
72. Millman GC. Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine diseases of the fetus and infant, 8th edn, Vols I and II. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;91(6).
73. Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, Gerstmann DR. Empiric use of ampicillin and cefotaxime, compared with ampicillin and gentamicin, for neonates at risk for sepsis is associated with an increased risk of neonatal death. *Pediatrics*. 2006;117:67–74.
74. Shane AL, Stoll BJ. Recent developments and current issues in the epidemiology, diagnosis, and management of bacterial and fungal neonatal sepsis. *Am J Perinatol* 2013;30:131–41.
75. Satar M, Arısoy AE, Çelik İH. Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğan Enfeksiyonları Tanı ve Tedavi Rehberi 2018. Dostupno na adresi: [http:// www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2017/12/yenidogan_enfeksiyonlari_tan%C4%B1_ve_tedavi_rehberi_2018.pdf](http://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2017/12/yenidogan_enfeksiyonlari_tan%C4%B1_ve_tedavi_rehberi_2018.pdf). Datum pristupa: 26.04.2023.
76. Šarić D, Novak M. Potporno liječenje sepse, septičkog šoka i oštećenje funkcije više organa. *Neonatologija, Zagreb*, 1995;53-62.
77. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. *Crit Care Med*. 2018;46(6):997-1000.

78. Malbrain MLNG, Van Regenmortel N, Saugel B, i sur. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):66.
79. Singh Y, Katheria AC, Vora F. Advances in Diagnosis and Management of Hemodynamic Instability in Neonatal Shock. *Front Pediatr*. 2018;6:2.
80. Castagnola E, Dufour C. Role of G-CSF GM-CSF in the management of infections in preterm newborns: an update. *Early Hum Dev*. 2014;90:15–7.
81. Carr R, Brocklehurst P, Doré CJ, Modi N. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor administered as prophylaxis for reduction of sepsis in extremely preterm, small for gestational age neonates (the PROGRAMS trial): a single-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373:226–33.
82. Marlow N, Morris T, Brocklehurst P, Carr R, Cowan F, Patel N, i sur. A randomised trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for neonatal sepsis: childhood outcomes at 5 years. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100:F320–6.
83. Mathias B, Szpila BE, Moore FA, Efron PA, Moldawer LL. A Review of GM-CSF Therapy in Sepsis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e2044.
84. Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. The continuing value of the Apgar score for the assessment of the newborn infants. *N Engl J Med*. 2001;344:467–471.
85. Razaz N, Cnattingius S, Joseph K. Association between Apgar scores of 7 to 9 and neonatal mortality and morbidity: population based cohort study of term infants in Sweden. *BMJ*. 2019; 365:1656.
86. Zheng QL, Zhang XM. Analysis of 39 cases of maternal deaths caused by incorrect use of oxytocin. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1994;29(5): 276-7, 316-7.
87. Oumer M, Abebaw D, Tazebew A. Time to recovery of neonatal sepsis and determinant factors among neonates admitted in Public Hospitals of Central Gondar Zone, Northwest Ethiopia, 2021. *PLoS One*. 2022;17(7):e0271997.
88. Hackam D. Neonatal Sepsis: When Little Babies Get Very Sick 2008. Dostupno na adresi: <http://knol.google.com/k/dr-david-hackam/neonatal-sepsis/cXTjc4uk/GacdEA>. Datum pristupa 12.5.2023.

89. Li X, Ding X, Shi P, Zhu Y, Huang Y, Li Q, Lu J, Li Z, Zhu L. Clinical features and antimicrobial susceptibility profiles of culture-proven neonatal sepsis in a tertiary children's hospital, 2013 to 2017. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(12):e14686.
90. Birch, Mary Nienow BA; Frank, Zoë BA; Caughey, Aaron B. MD, PhD. Rates of Neonatal Sepsis by Maternal Diabetes and Chronic Hypertension. *Obstetrics & Gynecology*. 2019;133:45-44.
91. Akalu TY, Gebremichael B, Desta KW, Aynalem YA, Shiferaw WS, Alamneh YM. Predictors of neonatal sepsis in public referral hospitals, Northwest Ethiopia: A case control study. *PLoS ONE*. 2020;15(6): e0234472.
92. Selimović A, Skokić F, Selimović Z. Opstetrički rizični faktori majke i rana neonatalna sepsa. *Gynaecol Perinatol*. 2008;17(3):138-141.
93. Can E, Hamilcikan Ş, Can C. The Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio for Detecting Early-onset Neonatal Sepsis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018;40(4):e229-e232.
94. Rees CA, Lim J, Westbrook AL, i sur. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic value of four biomarkers in detecting neonatal sepsis in low- and middle-income countries *BMJ Paediatrics Open*. 2023;7:e001627.
95. Shivaramakrishna Babji N, Jayasheel A, Veerapu N. Thrombocytopenia and thrombocytosis as a predictor of neonatal sepsis: a hospital-based cross-sectional study. *International Journal of Contemporary Pediatrics*. 2021;8(5):860-866.
96. Sultan A, Riffat K. Blood Glucose Levels in Neonatal Sepsis and Probable Sepsis and its Association with Mortality. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2012;Vol. 22 (1):15-18.
97. Anugu NR, Khan S. Comparing the Diagnostic Accuracy of Procalcitonin and C-Reactive Protein in Neonatal Sepsis: A Systematic Review. *Cureus*. 2021;13(11):e19485.
98. De Jong E i sur. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, openlabel trial. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:819–827.

10. ŽIVOTOPIS

Antonela Šarić

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek

Sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine

Adresa: Ulica Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek

Osobni podaci

Datum i mjesto rođenja: 3. lipnja 1998., Vinkovci

Adresa: Vladimira Nazora 134, 32257, Drenovci

Mobitel: 099/782-6800

E-mail: antonelas0306@gmail.com

Obrazovanje

- 2017. – 2023. Medicinski fakultet Osijek, Sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij medicine
- 2013. – 2017. Gimnazija Županja – Opća gimnazija, Županja
- 2005. – 2013. Osnovna škola Ivana Meštrovića, Drenovci

Nagrade

- Dekanova nagrada za uspješnost u studiranju u akademskoj godini 2020. / 2021. godini na studiju Medicine Medicinskog fakulteta Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

Članstva

- aktivni član međunarodne udruge studenata medicine Hrvatska, CroMSIC od 2017. godine
- član organizacijskog odbora (pododbora za odnose s javnošću, multimediju i dizajn) Internacionalnog kongresa translacijske medicine studenata i mladih liječnika u Osijeku (OSCON) (2020. / 2021.)
- član studentske sportske udruge Sport MEFOS Medicinskog fakulteta u Osijeku (2022. / 2023.)

Ostale aktivnosti

- Sudjelovanje na Internacionalnom kongresu translacijske medicine studenata i mladih liječnika u Osijeku (OSCON) kao aktivni član (Acute liver lesion after parenteral administration of amiodarone: a case report) (19. - 20. 3. 2021.)