

# Rano prepoznavanje i rizični čimbenici rane novorođenačke sepse

---

Čolak, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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:152:434727>

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**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Ivana Čolak**

**RANO PREPOZNAVANJE I RIZIČNI**  
**ČIMBENICI RANE NOVOROĐENAČKE**  
**SEPSE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2020.**



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Ivana Čolak**

**RANO PREPOZNAVANJE I RIZIČNI**  
**ČIMBENICI RANE NOVOROĐENAČKE**  
**SEPSE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2020.**

Rad je ostvaren u Kliničkom bolničkom centru Osijek.

Mentor rada: prof. dr. sc. Vesna Milas, dr. med.

Rad ima 47 listova i 7 tablica.

*Hvala mentorici prof. dr. sc. Vesni Milas, dr. med. na volji, pomoći i strpljenju te uloženom trudu i stečenom znanju tijekom pisanja ovoga rada.*

*Zahvaljujem svojim roditeljima Zlatku i Mirjani na bezuvjetnoj podršci, ljubavi i razumijevanju tijekom studiranja. Hvala vam što ste žrtvovali sve i cijeli život bili moja najveća podrška, oslonac i uzor te me usmjeravali na pravi put. Vi ste zauvijek moji uzori i moj ponos. Hvala vam što ste mi omogućili da ostvarim svoje snove.*

*Hvala mojim sestrama Ani i Mariji što su uvijek stajale iza mene te bile pune razumijevanja i podrške.*

*Hvala baki Anici na svemu što mi je pružila u životu kako bih postala ono što sam oduvijek sanjala da ću biti. Tijekom školovanja vodila sam se tvojim medicinskim i ratnim pričama i ostvarenjima. Ti si moj heroj!*

*Hvala i svima ostalima, bližnjima i prijateljima koji su ovo školovanje učinili manje teškim, a više zabavnim.*

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Definicija sepse.....	1
1.2. Etiologija i patogeneza .....	1
1.3. Rizični čimbenici.....	2
1.3.1. Novorođenački rizični čimbenici .....	2
1.3.2. Bolesti majke .....	2
1.4. Klinička slika.....	5
1.5. Laboratorijske pretrage i dijagnostika .....	6
1.5.1. Potpuna krvna slika.....	6
1.5.2. Hemokultura .....	6
1.5.3. Urinokultura.....	7
1.5.4. CRP (C-reaktivni protein).....	7
1.5.5. Lumbalna punkcija.....	7
1.5.6. Prokalcitonin .....	8
1.5.7. Rendgenogram .....	8
1.5.8. Ostali biomarkeri .....	8
1.6. Liječenje .....	9
1.7. Prognoza .....	9
1.8. Prevencija .....	10
2. HIPOTEZA .....	11
3. CILJEVI .....	12
4. ISPITANICI I METODE .....	13
4.1. Ustroj studije.....	13
4.2. Ispitanici .....	13
4.3. Metode .....	13
4.4. Statističke metode.....	13
5. REZULTATI.....	14
5.1. Epidemiološke karakteristike majki .....	14
5.2. Epidemiološke značajke novorođenčadi .....	15
5.3. Bolesti majke u trudnoći.....	17

5.4. Komplikacije u porodu .....	19
5.5. Razlog premještaja novorođenčadi s rodilišta (ili iz rađaonice) i vrijeme premještaja .	19
5.6. Prvi simptomi u novorođenčadi sa sepsom te simptomi zdrave novorođenčadi tijekom boravka .....	20
5.7. Laboratorijski nalazi novorođenčadi .....	21
6. RASPRAVA.....	23
6.1 Epidemiološke značajke majki .....	23
6.1.1 Mjesto boravka.....	23
6.1.2 Red trudnoće i poroda.....	23
6.2. Epidemiološke odlike novorođenčadi .....	24
6.2.1 Spol novorođenčeta.....	24
6.2.2. Način poroda .....	24
6.2.3. Gestacijska dob .....	25
6.2.4. Rodna masa novorođenčeta .....	25
6.2.5. Apgar zbroj .....	26
6.3 Bolesti majke u trudnoći.....	26
6.3.1. Akutne bolesti majke .....	26
6.3.2. Kronične bolesti majke .....	26
6.3.3. Bolesti majke povezane s trudnoćom.....	27
6.4. Komplikacije u porodu .....	27
6.5 Razlog premještaja novorođenčadi iz rodilišta (ili rađaonice) i vrijeme premještaja ....	28
6.5.1 Vrijeme premještaja .....	28
6.5.2 Razlog premještaja novorođenčadi iz rodilišta (ili iz rađaonice).....	29
6.6 Prvi simptomi novorođenčadi sa sepsom te simptomi zdrave novorođenčadi tijekom boravka .....	29
6.7 Laboratorijski nalazi novorođenčadi .....	31
7. ZAKLJUČAK .....	32
8. SAŽETAK.....	33
9. SUMMARY .....	34
10. LITERATURA.....	35
11. ŽIVOTOPIS .....	39



## **KRATICE**

BHSB – beta hemolitički streptokok grupe beta

CRP – C- reaktivni protein

E. coli – Escherichia Coli

GD – gestacijski dijabetes

GDM – gestacijski dijabetes mellitus

HSV – herpes simplex virus

RDS – respiratorni distres sindrom

RVP – prijevremeno prsnuće vodenjaka

SIAI – sindrom intraamnionske infekcije

UI – uroinfekcija

## 1. UVOD

### 1.1. Definicija sepse

Izraz novorođenačka sepsa koristi se za označavanje sistemske upale bakterijskog, virusnog ili gljivičnog porijekla koja se povezuje s hemodinamskim promjenama i drugim kliničkim očitovanjima i rezultira značajnim morbiditetima i smrtnosti (1). Nastaje prodorom bakterija i njihovih toksina u optok, gdje osim opće reakcije izazivaju upale u raznim organima: meningitis (20 % septične novorođenčadi), pneumoniju, pijelonefritis, osteomijelitis i druge. Incidencija novorođenačke sepse kreće se između 1 i 10 na 1000 novorođenčadi. Postoji rana novorođenačka sepsa koja se očituje kao fulminantna sistemska bolest tijekom prvih 4 – 7 dana života. Ta su djeca u pravilu proživjela neku komplikaciju u porodu, npr. prijevremeno prsnuće vodenjaka, prijevremeni porod, korioamnionitis ili vrućica majke tijekom poroda. Infekcija se prenosi od majke na dijete preko plodnih ovoja ili prolaskom kroz porodni kanal. Kasna novorođenačka sepsa može nastati između 5. i 7. dana života, ali se obično javi poslije 7. dana. Infekcija se dogodi pri prolasku kroz porodni kanal, ali češće infekcijom nakon rođenja, često tijekom boravka na bolničkom odjelu putem kontaminirane opreme i pribora za njegu i liječenje (2). Definicija pedijatrijske sepse razlikuje se od definicije sepse u odraslih po tome što u pedijatrijskih pacijenata minimalno jedan od dijagnostičkih kriterija mora biti povišena ili snižena tjelesna temperatura ili abnormalnost u broju leukocita (3).

### 1.2. Etiologija i patogeneza

Najčešći uzročnici novorođenačke sepse tijekom posljednjih godina jesu streptokoki grupe B, *E. coli* i listerija u ranom i kasnom obliku, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas* i *Klebsiella* samo u kasnom obliku. Rjeđi su uzročnici enterokoki, enterobakter, hemofilus i anaerobne bakterije, seracija, citrobakter, ureaplazma. Među koagulaza-negativnim stafilokokima najčešći je stafilokok epidermidis. Infekcija novorođenčeta može nastati prije poroda, za vrijeme poroda i poslije njega. Prije poroda infekcija nastaje hematogeno, transplacentarno. Taj put infekcije vrijedi za prirodene bolesti, rubeolu, toksoplazmozu, sifilis i listeriozu, citomegalovirozu, herpes-simpleks infekciju, a rjeđe i za neke druge infekcije majke. Za vrijeme poroda izvor infekcije jest inficirana plodna voda. Najčešći su uzročnici streptokoki grupe B i *E. coli*, koji se često nalaze u genitourinarnom sustavu žene. Poslije rođenja inficira se kontaktom s okolinom, majkom ili osobljem na odjelima za novorođenčad. Glavni izvor infekcije jest sekret iz nosa,

ždrijela ili kontaminirane ruke bolesnika ili kliconoša (2). Općenito, najčešći uzročnik rane novorođenačke sepse jest streptokok grupe B za koji najnoviji podatci pokazuju da inficira 0,25/1000 živorodne djece. Drugi najčešći uzročnik rane novorođenačke sepse jest *E. coli* s incidencijom 0,18/1000 živorođenih. Kod nedonoščadi je pak *E.coli* najčešći uzročnik rane sepse (4).

### 1.3. Rizični čimbenici

Rizične čimbenike novorođenačke sepse možemo podijeliti u dvije skupine – novorođenačke rizične čimbenike i bolesti majke.

#### 1.3.1. Novorođenački rizični čimbenici

Najznačajniji novorođenački čimbenik koji predisponira infekciji koja će rezultirati sepsom jest nedonesenost i mala rodna masa. Nedonoščad niske porođajne mase ima tri do deset puta višu incidenciju sepse nego novorođenčad normalne rodne mase. Imunološka disfunkcija i odsutnost transplacentarnog majčinog IgG-a kod nedonoščadi može povećati rizik od infekcije i sepse. Nadalje, niže koncentracije neonatalnog 25-hidroksivitamina D povezuju se s povećanom učestalošću rane novorođenačke sepse (1).

#### 1.3.2. Bolesti majke

Kod bolesti majke izdvojeno je nekoliko najznačajnijih rizičnih čimbenika za razvoj novorođenačke sepse, a to su: prijevremeni porod, BHSB, pozitivan vaginalni obris, prijevremeno prsnuće vodenjaka više od 18 sati prije poroda, sindrom intraamnijske infekcije i raznorazni demografski čimbenici (4). Od ostalih čimbenika koji mogu dovesti do rane novorođenačke sepse valja izdvojiti preeklampsiju, gestacijski dijabetes, bolesti štitnjače te infekcije u majke kao što su vulvovaginitis i uroinfekcija u trudnoći.

Svaki porođaj, neovisno o masi ploda, koji uslijedi prije navršenih 37 tjedana, jest prijevremeni. Prijevremeno je rođeno dijete, u usporedbi s terminskim, nezrelo i manje sposobno prilagoditi se životnim uvjetima izvan majke te stoga ima povišenu opasnost od trajnih posljedica i visok mortalitet. Uzrok prijevremenog rađanja još uvijek nije poznat, no danas se, patogenetski, početak prijevremenih trudova ili prijevremeno prsnuće vodenjaka najčešće povezuje s infekcijom, stresom ili hipoksijom (5).

Prijevremeno prsnuće vodenjaka prsnuće je amnionske membrane prije termina (PRVP) ili u terminu, ali prije početka trudova (RVP) (5). RVP se povezuje s visokim rizikom za maternalnim kao i perinatalnim morbiditetom te smrtnošću. Pojavljuje se u 5 – 10 % svih trudnoća i 8 – 10 % terminskih trudnoća. Intraamnijska infekcija jedna je od najčešćih komplikacija koje mogu uslijediti nakon prijevremenog prsnuća vodenjaka. Incidencija novorođenačke infekcije nakon što RVP potraje više od 24 sata iznosi 1 %, a nakon kliničkog pregleda raste na 3 – 5 % (6).

Sindrom intraamnijske infekcije (SIAI) opstetričko je patološko stanje koje označuje infekciju plodove vode, ovoja, posteljice i/ili stijenke same maternice. Od 20 do 40 % slučajeva ranih novorođenačkih sepsi i pneumonija nastaje upravo zbog intraamnijske infekcije. Nakon RVP-a često se razvija akutni oblik SIAI-a u kojemu su i fetus i majka ugroženi, a obilježava ga visok febrilitet, zimica, tresavica, tahikardija, znojenje, gnojni sadržaj u cervikalnom kanalu te drugi tipični znakovi akutne infekcije. Novorođenačke komplikacije povezane s intraamnijskom infekcijom i histološki dokazanim korioamnionitisom češće su kod prijevremeno rođene djece te u djece niske porođajne mase (5).

Hipertenzija u trudnoći predstavlja veliki doprinos u povećanju maternalnog i perinatalnog morbiditeta i mortaliteta (7). S patofiziološke točke gledišta, iznimno je važna loša perfuzija zbog nastanka vazospazma. Najčešća klasifikacija hipertenzija u trudnoći rabi izraz EPH gestoze, uzevši u obzir 3 najznačajnija klinička simptoma – edem, proteinuriju i hipertenziju. Tako EPH gestoze klasificiramo na kroničnu hipertenziju, preeklampsiju/eklampsiju, preeklampsiju superponiranu na kroničnu hipertenziju i gestacijsku hipertenziju (5). Gestacijskom hipertenzijom smatra se povišenje sistoličkog tlaka iznad 140 mmHg i/ili dijastoličkog iznad 90 mmHg najmanje dva puta, s četiri sata razlike, nakon 20. tjedna gestacije (7). Preeklampsija se može dijagnosticirati nakon 20. tjedna gestacije, kada postoji novonastala hipertenzija s ili proteinurijom ili indikacijom disfunkcije ciljnih organa (plućni edem, cerebrovaskularni poremećaji) (8). Eklampsija se definira pojavom konvulzija u trudnice sa znakovima preeklampsije (5). Preeklampsija se također povezuje sa skupinom simptoma poznatih kao HELLP sindrom, koji se odlikuje hemolizom, povišenim jetrenim enzimima te malim brojem trombocita (8). Neodgovarajuće migracije trofoblasta i izostale fiziološke promjene spiralnih arterija dovest će do perzistiranja uskih i krutih krvnih žila u decidui, što će rezultirati smanjenjem uteroplacentarnog protoka i uteroplacentarne insuficijencije. Sve to povećava rizik za nepoželjne ishode trudnoće kao što su preuranjeni porod, niska porođajna težina i niski Apgar zbroj (8).

Trudnoća je povezana s inzulinskom rezistencijom i hiperinzulinemijom, što može kod nekih žena predisponirati razvoj dijabetesa. Gestacijski dijabetes definira se kao bilo koji stupanj netolerancije glukoze s početkom ili prvim prepoznavanjem tijekom trudnoće (9). Ovisno o uzorku, gestacijski *diabetes mellitus* (GDM) zahvaća 3 – 25 % trudnica. Globalna prevalencija GDM-a u porastu je zbog porasta broja pretilih trudnica, odgađanja prve trudnoće i korištenja sedativa u trudnoći (10). Žene s GDM-om imaju povećanu učestalost hipertenzivnih poremećaja tijekom trudnoće, uključujući gestacijsku hipertenziju, preeklampsiju i eklampsiju. Povećava se i rizik od polihidramniona koji može dovesti do prijevremenog poroda. Značajan perinatalan morbiditet jest prekomjeren rast fetusa i makrosomija fetusa dijabetičkih majki. Posljedice makrosomije su distocija, novorođenačka hipoglikemija i trauma rođenja (asfiksija), kao i hipoglikemija, hipokalcemija, hiperbilirubinemija i policitemija kod novorođenčeta (9). Makrosomalno novorođenče također ima povećan rizik za dječju/adolescentnu pretilost i dijabetes (11).

Normalan rad štitnjače ključan je u trudnoći kako bi se izbjegle komplikacije i omogućio uredan tijek poroda. Bolesti štitnjače, nakon dijabetesa, najčešći su endokrini poremećaj u trudnoći. Hipotireoza može imati štetan utjecaj na razvoj središnjeg živčanog sustava fetusa te biti predispozicija za prijevremeni porod i povećati rizik od spontanog pobačaja. Iako je hipertireoza u trudnoći mnogo manje uobičajena od hipotireoze, maternalne, fetalne i novorođenačke komplikacije poput eklampsije, intrauterinog zastoja u rastu, prijevremenog poroda i male porođajne težine, značajno se povećavaju kod nekontrolirane bolesti (12). Također, djeca majki s autoimunom bolešću štitnjače imaju veću vjerojatnost za razvoj dijabetesa tipa 1, Addisonove bolesti, celijakije, perniciozne anemije, autoimune trombocitopenije, Turnerovog sindroma, Downovog sindroma, Bloomovog sindroma te tumora kao što su papilarni karcinom štitnjače, Burkittov limfom i astroцитom (13).

Perinatalna asfiksija predstavlja prekid protoka krvi i izmjene plinova između majke i fetusa u perinatalnom razdoblju. Hipoksično-ishemična ozljeda mozga i vitalnih organa može nastati ako se perinatalna asfiksija javi u dovoljnom stupnju ili potraje dovoljno dugo, što će onemogućiti fetalnu kompenzaciju (14). Hipoksično-ishemična encefalopatija najčešći je uzrok smrti i invalidnosti u novorođenčadi (15). Klinički, postoji velika sumnja da se na perinatalnu asfiksiju i encefalopatiju nastave abrupcija placente, omatanje pupčane vrpce oko vrata, acidoza te niži Apgar zbroj (14). Svi navedeni poremećaji povećavaju rizik za nastanak novorođenačke sepse.

Tijekom trudnoće važno je pratiti i ginekološke infekcije majke, od kojih su najznačajniji vulvovaginitisi i uroinfekcije. *Candida vulvovaginitis* najčešća je infekcija u trudnoći. U tim uvjetima i nakon liječenja dolazi do recidiva u 20 – 80 % pacijentica (16). Utvrđena je visoka učestalost vulvovaginitisa u trudnoći, što se pripisuje povećanoj koncentraciji spolnih hormona tijekom trudnoće. Prevalencija vulvovaginitisa u trudnoći najveća je u posljednjem tromjesečju, kada je razina hormona najveća (17). Bakterijske vaginoze povezane su s brojnim komplikacijama u trudnoći (16).

U trudnoći mlohav i dilatiran mokraćni mjehur sa stazom mokraće pogoduje razvoju mokraćne infekcije i mogući je uzrok značajnih komplikacija u trudnoći, a najčešći uzročnici su *E. coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Proteus* i drugi (16).

Streptokok grupe B vrsta je oportunističkih patogenih bakterija i uglavnom pogađa donji dio probavnog trakta i genitourinarni trakt. Glavni je rizični čimbenik za novorođenčad kojima može ozbiljno ugroziti život. BHSB-infekcija povezuje se s intrauterinim infekcijama, preranim puknućem vodenjaka, postporođajnim krvarenjem, novorođenačkim infekcijama kao što su pneumonija i novorođenačka sepsa. Infekcija BHSB-om rezultira štetnim djelovanjem na majku, kao i na novorođenčad (18).

#### 1.4. Klinička slika

Klinički znakovi i simptomi sepse u novorođenčadi razlikuju se prema gestacijskoj dobi i težini infekcije. Rijetko će u dojenčadi biti prisutna hipertermija, osim ako je majka febrilna u porodu ili ako je dijete febrilno odmah nakon poroda. Mnogo je češći znak hipotermija. Opći simptomi uključuju letargiju, hipotermiju, netolerancija hrane, anuriju i acidozu. Budući da je pneumonija glavna prezentirajuća infekcija, česti su respiratorni simptomi poput apneje, tahipneje, začepljenja nosa i korištenja pomoćne respiratorne muskulature. Srčani simptomi mogu uključivati cijanozu, desaturaciju, bradikardiju, lošu perfuziju i hipotenziju. Važno je istaknuti kako su suptilne promjene u respiratornom statusu novorođenčadi, temperaturna nestabilnost ili odbijanje hranjenja često prvi znakovi sepse (19). Novorođenčad s bakterijskom sepsom često je nezadovoljna pri manipulaciji, razdražljivi su, letargični te imaju napadaje, distenziju abdomena, žuticu, petehije, purpuru i krvarenje (1). Nedonoščad će često kao prvi znak infekcije imati apneju, bradikardiju i cijanozu, dok će se kod donesene novorođenčatdi sepsa najčešće prvotno očitovati kao respiratorni distres, tranzitorna tahipneja te kongenitalna

dijafragmalna hernija. Prvi znakovi i simptomi sepse kod donesene novorođenčadi tipično se javljaju unutar prvih 6 sati nakon poroda, dok će se potpuna klinička slika najčešće javiti u prvih 24 sata nakon poroda (19). U 80 – 90 % slučajeva, klinička slika sepse javit će se u prvih 24 do 48 sati života djeteta (20). Kasne komplikacije sepse mogu uključivati zatajenje pluća, plućnu hipertenziju, srčani zastoj, šok, zatajenje bubrega, disfunkciju jetre, cerebralni edem ili trombozu, nadbubrežnu hemoragiju ili insuficijenciju, disfunkciju koštane srži i diseminiranu intravaskularnu koagulaciju (1).

### 1.5. Laboratorijske pretrage i dijagnostika

Biomarkeri za dijagnozu novorođenačke sepse važni su za ranu dijagnostiku, odnosno za otkrivanje sepse prije samog kliničkog očitovanja, kako bi novorođenačka skrb bila pravovremena (21). Najvažnije su mikrobiološke pretrage s mjesta koja su inače u zdrave djece sterilna. To su hemokultura, kultura likvora i mokraće, kultura endotrahealnog sekreta u intubirane djece te prvih sati života eventualno aspirat želuca, koji će potvrditi dijagnozu (2).

#### 1.5.1. Potpuna krvna slika

Brojne studije dokazuju važnost potpune krvne slike, ukupnog broja bijelih krvnih zrnaca, apsolutnog broja neutrofila i omjera nezrelog prema ukupnom leukocitu (skretanje ulijevo), u dijagnostici novorođenačke sepse (22). Broj neutrofila izvan referentnog intervala od  $4.4.11.6 \times 10^9/L$  ukazuje na novorođenačku sepsu (2). Leukopenija je pokazala nisku osjetljivost (29 %), ali visoku specifičnost (91 %) za dijagnozu sepse novorođenčadi. U interpretaciji broja leukocita novorođenačka gestacijska dob mora se uzeti u obzir jer se donja granica apsolutnog broja neutrofila smanjuje s nižom gestacijskom dobi. Za omjer nezrelih prema ukupnom broju leukocita  $> 0,2$  smatra se da ide u korist dijagnozi novorođenačke sepse. Također, pokazalo se kako neutropenija više predviđa novorođenačku sepsu nego neutrofilija (22). Trombocitopenija  $< 30 \times 10^9/L$  za sepsu je dijagnostički osjetljiv, ali kasni i slabo specifičan nalaz (2).

#### 1.5.2. Hemokultura

Analiza hemokultura standardna je metoda za otkrivanje bakterijemije u procjeni bolesne novorođenčadi i djece. Izolacija mikroorganizma daje brojne prednosti, uključujući optimalan izbor antibiotika i trajanje liječenja. Isključenje bakterijemije također je važno jer može dovesti do prekida liječenja te smanjiti razvoj antimikrobne rezistencije (23). Iako se tradicionalno

smatra da je količina uzorka od 0,5 ml krvi dovoljna za analizu hemokulture, u novijim istraživanjima pokazalo se kako ta količina daje lažno negativne rezultate jer ne može identificirati kolonije manjeg broja ( $< 4$  CFU/ml) te je potreban uzorak od 1 ml krvi za točniju analizu (22). Potvrđeno je kako je incidencija pozitivne hemokulture u uzorku od 0,5 ml krvi iznosi 1 na 169 uzoraka. Najčešće su izolirani *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* i *E. coli* (23).

### 1.5.3. Urinokultura

Za većinu novorođenčadi za koje se sumnja da u prvih 72 sata života imaju sepsu nema smisla raditi urinokulturu jer je većina infekcija urinarnog trakta te populacije sekundarna, nastala hematogenim širenjem u bubrege (24). Međutim, rutinska obrada sepse mora uključivati analizu mokraće i urina kod simptomatske novorođenčadi (19). Uzorak se dobiva ili suprapubičnom punkcijom ili kateterizacijom mjehura (2). Analiza mokraće, posebno pregled uzorka urina na bakterije i leukocite, korisna je u pružanju dodatnih informacija koje bi podržale ili isključile postojanje infekcije mokraćnog sustava (19). Urinokultura se može uzeti i vrećicom, tzv. „sakupljačem“, tako da se na prethodno oprano spolovilo nalijepi vrećica, stoji najviše 45 minuta i tako skupljeni urin pošalje se na mikrobiološku i citološko-biokemijsku analizu. Specifičnost i osjetljivost testa značajno se povećava ako se uzmu 2 uzorka.

### 1.5.4. CRP (C-reaktivni protein)

C- reaktivni protein (CRP) najproučavaniji je, lako dostupan i najčešće korišten laboratorijski test u dijagnozi novorođenačke sepse (25). CRP  $> 2,0$  mg/dl uvijek je za sepsu specifičan nalaz (2). Poluživot CRP-a je 24 – 48 sati, a potrebno je 10 do 12 sati kako bi se povisila razina, što ga čini nepouzdanim čimbenikom za ranu dijagnozu novorođenačke sepse (26). Serijsko mjerenje CRP-a 24 do 48 sati nakon pojave simptoma ima veću osjetljivost od inicijalnog mjerenja te se serijsko mjerenje CRP-a koristi za nadzor i praćenje odgovora na terapiju (22).

### 1.5.5. Lumbalna punkcija

Dok je lumbalna punkcija važno sredstvo za analizu cerebrospinalne tekućine kako bi se isključila prisutnost meningitisa u dojenčadi sa sumnjom na sepsu, njezina rutinska primjena kod novorođenčadi kontroverzna je. Rizik od meningitisa kod djece s blagom kliničkom slikom ili onih čiji klinički znakovi izgledaju poput RDS-a, vrlo je nizak. Do 23 % novorođenčadi s bakterijemijom imat će istodobno i meningitis. Nadalje, čak 38 % oboljelih od meningitisa imat će negativne kulture krvi, stoga bi lumbalna punkcija trebala biti dio svake procjene



novorođenačke sepe (19). Prije lumbalne punkcije potrebno je isključiti povišen intrakranijalni tlak, prisutnost teške trombocitopenije i infekciju u području lumbosakralne regije (27).

#### 1.5.6. Prokalcitonin

Prokalcitonin je peptidni pred-hormon kalcitonina i reaktivni protein akutne faze upale (28). U novijim istraživanjima, prokalcitonin se pokazao povezanim s imunomodulacijom i vaskularnim odgovorom u sklopu sistemskog upalnog odgovora (SIRS-a), posebno kada je uzročnik bakterija. Dva do četiri sata nakon prezentacije bakterijskog endotoksina javlja se rapidni porast razine prokalcitonina koji svoj vrhunac dostiže 6 – 8 sati nakon prezentacije endotoksina te ostaje povišen sljedećih 24 sata (29). Upravo taj rapidni rast prokalcitonina u početku bakterijske sepe čini ga izvrsnim markerom za ranu dijagnostiku, čak i boljim od CRP-a (22).

#### 1.5.7. Rendgenogram

Rendgenogram pluća treba učiniti uz prisutnu respiratornu simptomatologiju, ali važno je znati kako je kod nedonoščadi na RTG-u teško razlikovati hiposurfaktozu od pneumonije uzrokovane streptokokom B. Također, rendgenogram pluća može biti dobar pokazatelj nastanka komplikacija novorođenačke sepe, ako se na njemu vidi primjerice pleuralni izljev (2).

#### 1.5.8. Ostali biomarkeri

Citokini, uključujući IL-6, IL-8, interferon gamma, TNF- $\alpha$  i površinski stanični antigeni poput CD64 također mogu biti korisni u dijagnostici novorođenačke sepe, no rutinski se ne određuju. Gotovo su svi jednake osjetljivosti i specifičnosti (19). Visoke razine IL-6 pojavljuju se vrlo rano u sepsi, a na temelju njegovog kratkog poluživota, može biti koristan samo u nadzoru odgovora na terapiju. Razine IL-6 rastu do 48 h prije pojave prvog simptoma novorođenačke sepe (30). Na temelju globalne literature, biomarkere u otkrivanju rane novorođenačke sepe možemo podijeliti u 3 skupine: biomarkeri rane faze (IL-6, IL-8, CD64, TNF- $\alpha$ , interferon gamma), biomarkeri srednje faze (prokalcitonin) i biomarker kasne faze (CRP). Razine interferona gamma korisne su u otkrivanju rane faze virusom uzrokovane novorođenačke sepe (31).

## 1.6. Liječenje

Liječenje novorođenačke sepse obuhvaća antimikrobne lijekove i potpurnu terapiju. Antibiotici se moraju davati odmah nakon uzimanja uzoraka za laboratorijske analize i pri najmanjoj sumnji na sepsu jer zbog podmuklih simptoma i brzog napredovanja bolesti može doći do visoke smrtnosti kod zakašnjelog liječenja (2). Antimikrobna terapija korištena u liječenju sepse najčešće uključuje beta laktamske antibiotike kao što su ampicilin, oksacilin, cefotaksim, beta laktame širokog spektra kao što je piperacilin tazobaktam te karbapenem meropenem. Ti antibiotici koji inhibiraju sintezu peptidoglikana na bakterijskoj staničnoj stijenci (32). Dodatne antimikrobne klase lijekova korištenih u terapiji novorođenačke sepse uključuju vankomicin i aminoglikozide. Vankomicin je baktericidan za gram-pozitivne bakterije, dok aminoglikozidi mogu djelovati ili bakteriostatski ili baktericidno. Prilikom korištenja glikopeptida ili aminoglikozida potrebno je pratiti terapijske doze lijekova kako ne bi dosegli toksične razine i djelovali ototoksično ili nefrotoksično (33). Novorođenačka sepsa uzrokovana HSV-1 ili HSV-2 virusom liječi se aciklovirom (34). Empirijska antibiotska terapija temelji se na epidemiološkom statusu ustanove. Odgovarajuća su kombinacija lijekova za empirijsko liječenje ampicilin i gentamicin jer su etiološki predominantni patogeni BHSB i *E. coli* (35). Međutim, sve više raste prevalencija beta laktamaza proširenog spektra (ESBL) kod uzročnika novorođenačke sepse koji pokazuju rezistenciju na beta laktamske antibiotike te se mora koristiti alternativno liječenje. Iako većina uzročnika dobro odgovara na kombinaciju ampicilina i gentamicina, dobra alternativna empirijska terapija je i kombinacija ampicilina i cefotaksima (36).

Simptomatska i potporna terapija također je iznimno važna. Potrebno je trajno suzbijati acidozu, osigurati dnevne potrebe tekućine, elektrolita, glukoze i prevenirati retenciju vode. Diureticima i infuzijom manitola smanjuje se povišen intrakranijalni tlak. Često se moraju korigirati anemija i trombocitopenija transfuzijom cijele krvi i trombocita. U prevenciji šoka na prvom se mjestu nalazi nadoknada volumena tekućine u optoku i primjena vazoaktivnih lijekova te poboljšati dopremu kisika u tkiva (2).

## 1.7. Prognoza

U posljednjem desetljeću stabilizirale su se statistike mortaliteta novorođenčadi zbog maternalnog probira na BHSB u trudnoći i prihvaćanja antibiotske profilakse (37). Iako je

BHSB i dalje vodeći uzročnik novorođenačke sepse, najveću smrtnost uzrokuje *E. coli* (38). Ukupna smrtnost jest od 30 do 75 %. U preživjelih moguće su neurološke posljedice zbog septičkih procesa u mozgu (2).

### **1.8. Prevencija**

Prenatalni skrining na beta hemolitičkog streptokoka grupe B (BHSB) te preventivno antibiotsko liječenje uslijed pozitivnosti, najznačajnije su mjere prevencije novorođenačke sepse (39). Trenutne preporuke su da se prenatalno testiranje treba obaviti između 35. i 37. tjedna gestacije. Kemoprofilaksa za BHSB-pozitivne majke je penicilin, a alternativa je vankomicin (40). Osim toga, u prevenciji novorođenačke sepse, kao i svih ostalih infekcija, valja primjenjivati mjere za suzbijanje infekcije od kojih su najznačajnije temeljito pranje ruku, sterilizacija opreme i njega pupkovine (2).

## **2. HIPOTEZA**

Pojedini klinički znakovi javljaju se prije kliničkih simptoma i mogu poslužiti kao prediktivni znakovi na temelju kojih se rizična grupa novorođenčadi sa sepsom može predvidjeti, odnosno vrlo rano prepoznati.

### 3. CILJEVI

Ciljevi ovog rada su:

1. Izdvojiti djecu koja su u trogodišnjem razdoblju imala ranu novorođenačku sepsu, odrediti njenu incidenciju te izdvojiti rizične čimbenike u majki tijekom trudnoće i u porodu.
2. Pronaći rizične čimbenike za razvoj rane sepse u novorođenčeta.
3. Istražiti moguće specifične karakteristike novorođenčadi među kojima je perinatalna sepsa češća.
4. Opisati kliničke znakove novorođenčadi sa sepsom, kao i redoslijed njihova javljanja te utvrditi specifičnosti laboratorijskih (hematoloških i biokemijskih) i mikrobioloških nalaza zahvaćene novorođenčadi.
5. Istražiti vrijeme javljanja simptoma i znakova perinatalne sepse, kao i osnovne razloge premještaja novorođenčadi u Zavod za intenzivno liječenje.

## 4. ISPITANICI I METODE

### 4.1. Ustroj studije

Studija je ustrojena kao *case-control study* ili studija parova. Radi se o povijesnom istraživanju.

### 4.2. Ispitanici

Ispitanici su zrela terminska novorođenčad u kojih je dijagnosticirana rana perinatalna sepsa u Zavodu za intenzivno liječenje novorođenčadi u Kliničkom bolničkom centru Osijek od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2019. godine. Svakom novorođenčetu kontrolna skupina bila je prvo novorođenče koje je rođeno poslije njega, a nije imalo sepsu. Iz istraživanja su isključena nedonoščad te novorođenčad koja su umrla u ranom novorođenačkom razdoblju ili su imala veće prirodene malformacije.

### 4.3. Metode

U istraživanju je korištena medicinska dokumentacija Zavoda za neonatologiju i Rodilišta, a to su: liječničke i sestrinske liste, uputnice za hospitalizaciju novorođenčeta s majčinom anamnezom trudnoće i poroda s Klinike za ginekologiju. Korišteni su i rađaonski protokoli.

### 4.4. Statističke metode

Dobiveni podatci prikazani su u tablicama. Deskriptivni podatci iskazani su učestalošću i udjelom za nominalne varijable. Podatci su analizirani statističkim postupcima ispitivanja razlika i povezanosti pomoću statističkog programa *Excel*. Za utvrđivanje razlika među kategorijskim varijablama dvaju nezavisnih uzoraka upotrijebljen je  $\chi^2$  test s pripadnim intervalom pouzdanosti (CI). Razina statističke značajnosti prihvaćena je uz  $p < 0,05$ . Kod manjeg uzorka  $\chi^2$  test proveden je uz Yatesovu korekciju (41).

## 5. REZULTATI

### 5.1. Epidemiološke karakteristike majki

Godine 2017. bilo je rođeno 2 017 djece, 2018. godine rođeno je 1 954 djece, a 2019. godine rođeno je 1 897 djece. Od ukupnog broja rođene djece, sepsu je imalo 3,32 % djece 2017. godine, 2,30 % 2018. godine te 2,79 % djece 2019. godine.

S obzirom na mjesto boravka, veći je postotak majki novorođenčadi sa sepsom iz grada nego sa sela; jednako je i među majkama zdrave novorođenčadi (Tablica 1). Vidljivo je da s obzirom na mjesto boravka ne postoji statistički značajna razlika između majki novorođenčadi sa sepsom i novorođenčadi bez sepse.

Majke novorođenčadi sa sepsom poglavito su prvoročke, dok je u 47 % slučajeva novorođenčad oboljela od sepse rođena iz druge ili treće trudnoće. Među novorođenčadi sa sepsom, samo je 1,2 % njih rođeno iz majčinog četvrtog ili višeg poroda. U kontrolnoj skupini najviše je novorođenčadi rođeno iz drugog ili trećeg poroda, dok je njih 45,2 % rođeno iz prvog poroda. Četiri ili više poroda imalo je 7,8 % majki iz kontrolne skupine. Statistički je značajna ( $p < 0,001$ ) razlika vidljiva za majke s četiri ili više poroda. Naime, novorođenčad sa sepsom značajno je rjeđe rođena četvrtim ili višim redom poroda, u odnosu prema prvoročkama i novorođenčadi rođenoj iz druge ili treće trudnoće.

Uspoređujući red trudnoće između majki novorođenčadi sa sepsom i onih kontrolne skupine, vidljivo je kako se u onih čija novorođenčad ima sepsu najčešće radi o drugoj ili trećoj trudnoći po redu, dok je iz prve trudnoće rođeno 47 % ispitanika. U kontrolnoj skupini također se najčešće radi o drugoj ili trećoj majčinoj trudnoći, dok je iz prve trudnoće rođeno 42,2 % ispitanika. Iz tablice je vidljivo kako postoji statistički značajna ( $p < 0,001$ ) razlika u redu trudnoće te da postoji razlika s obzirom na red trudnoće, više zdrave djece (djece bez sepse) rođeno je iz četvrte ili više trudnoće. Sepsa se najrjeđe javljala u trudnoćama višeg reda (četvrta i više); isto tako, iz višerednih trudnoća češće su se rađala zdrava djeca.

Tablica 1. Epidemiološke karakteristike majki

		Majke novorođenčadi sa sepsom		Kontrolna skupina		p
		Broj	%	Broj	%	
Mjesto boravka	selo	80	48,2	73	44,0	0,22
	grad	86	51,8	93	56,0	
Red poroda	prvi	86	51,8	75	45,2	< 0,001
	drugi i treći	78	47,0	78	47,0	
	četvrti i više	2	1,2	13	7,8	
Red trudnoće	prva	78	47,0	70	42,2	< 0,001
	druga i treća	85	51,2	82	49,4	
	četvrta i više	3	1,8	14	8,4	
Ukupno		166		166		

\* $\chi^2$  test uz Yatesovu korekciju

## 5.2. Epidemiološke značajke novorođenčadi

Promatrajući novorođenčad sa sepsom, vidljivo je među njima bilo više djevojčica nego dječaka, a isto je tako i u kontrolnoj skupini (među zdravom djecom). Iz tablice je vidljivo kako nema statistički značajne razlike s obzirom na spol između zdrave i bolesne novorođenčadi (Tablica 2).

Uspoređujući način poroda ispitanika i kontrolne skupine vidljiva je statistički značajna razlika ( $p < 0,001$ ). Novorođenčad sa sepsom najčešće je rođena stimuliranim vaginalnim porodom (nešto više od trećine djece). Prirodnim, vaginalnim putem rođen je svaki treći ispitanik, dok je hitnim carskim rezom rođeno svako peto dijete sa sepsom. Najmanje novorođenčadi sa sepsom rođeno je elektivnim carskim rezom, svaki deseti ispitanik. U kontrolnoj skupini značajno je više djece, tj. svako drugo dijete, rođeno prirodnim, urednim, vaginalnim putem, dok je najmanje novorođenčadi u kontrolnoj skupini rođeno hitnim carskim rezom. Vaginalnim stimuliranim porodom rodila je trećina majki kontrolne skupine, dok je elektivnim carskim rezom rođena jedna šestina novorođenčadi iste skupine. Postoji statistički značajna razlika u ukupnoj učestalosti poroda carskim rezom između ispitanika i kontrolne skupine; taj način poroda bio je 50 % češći u novorođenčadi sa sepsom, a porod hitnim carskim rezom bio je kod



njih tri puta učestaliji ( $p < 0,001$ ). Novorođenčad kontrolne skupine najčešće se rađala vaginalno, prirodno (Tablica 2).

Najčešća gestacijska dob novorođenčadi sa sepsom bila je 40 tjedana (svako treće dijete), dok je najmanje učestala gestacijska dob ispitanika bila 37 tjedana. Svako treće zdravo dijete rođeno je s gestacijskom dobi od 39 tjedana. Statistički je značajna razlika ( $p < 0,001$ ) u većoj učestalosti više gestacijske dobi (40 ili više gestacijskih tjedana) među ispitanicima (novorođenčadi sa sepsom) u odnosu na zdravu novorođenčad (Tablica 2). Osobito to vrijedi za djecu preko punih 40 tjedana.

U skupini novorođenčadi sa sepsom, kao i kod onih bez sepse, najučestalije se rađaju eutrofična djeca. Statistički značajna razlika ( $p < 0,001$ ) vidljiva je jer je dvostruko više novorođenčadi sa sepsom hipertrofično, u odnosu na novorođenčad bez sepse. U objema je skupinama bilo podjednako hipotrofične novorođenčadi.

Apgar zbroj je u skupini novorođenčadi sa sepsom u svakog petog djeteta bio manji od 8. Statistički je vidljiva značajnost razlike ( $p < 0,001$ ) s obzirom na Apgar zbroj između ispitivane novorođenčadi i kontrolne skupine. U kontrolnoj skupini nije bilo novorođenčeta s Apgar zbrojem manjim od 8. Novorođenčad sa sepsom ima 5 puta češće Apgar zbroj niži od 8 u odnosu na novorođenčad bez sepse (Tablica 2).

Tablica 2. Epidemiološke značajke novorođenčadi

		Novorođenčad sa sepsom		Kontrolna skupina		p
		Broj	%	Broj	%	
Spol	muško	75	45,2	69	41,6	0,29
	žensko	91	54,8	97	58,4	
Način poroda	vaginalni	48	28,9	70	42,2	< 0,001
	vaginalni stimulirani	65	39,2	58	34,9	
	carski rez	17	10,2	25	15,1	
	hitni carski rez	36	21,7	13	7,8	
Gestacijska dob (tjedni)	37	10	6,0	10	6,0	< 0,001
	38	17	10,2	17	10,2	
	39	41	24,7	61	36,7	
	40	63	38,0	51	30,7	
	> 40	35	21,1	27	16,3	
Rodna masa	eutrofični	108	65,1	127	76,5	< 0,001
	hipotrofični	22	13,3	22	13,3	
	hipertrofični	36	21,7	17	10,2	
Apgar zbroj	< 8	33	19,9	0	0,0	< 0,001
	≥ 8	133	80,1	166	100,0	
Ukupno		166		100		

\* $\chi^2$  test uz Yatesovu korekciju

### 5.3. Bolesti majke u trudnoći

Uspoređujući majke kontrolne skupine i one novorođenčadi sa sepsom, postoji značajna razlika u učestalosti akutnih bolesti u njih ( $p < 0,001$ ). Dvostruko je veća učestalost akutnih bolesti u majki novorođenčadi sa sepsom. U kontrolnoj skupini tek svaka peta majka ima neku od akutnih bolesti. U skupini majki novorođenčadi sa sepsom, svaka treća majka ima neku od akutnih bolesti tijekom trudnoće (uroinfekcija, vaginitis, ureaplazma ili je pozitivan vaginalni obris na BHSB).

Ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti kroničnih bolesti u majki (neurološke bolesti, pretilost, hipotireoza, hipertenzija i dijabetes) između skupine novorođenčadi sa sepsom i kontrolne skupine novorođenčadi ( $p = 0,31$ ). Među majkama novorođenčadi sa sepsom nešto

su češće neurološke bolesti, pretilost, hipotireoza kao i hipertenzija. Vidljiva je razlika u učestalosti dijabetesa među skupinama. *Diabetes melitus* tri puta češće imaju majke djeteta sa sepsom, nego majke zdravog djeteta (Tablica 3).

Postoji statistički značajna razlika u učestalosti bolesti ili stanja povezanih s trudnoćom ( $p < 0,001$ ) među majkama ispitivanih skupina. U majki novorođenčadi sa sepsom dva puta su češći gestacijski dijabetes, trombofilija, hipotireoza i hipertenzija. Za razliku od tih stanja u kojih je incidencija bolesti ili stanja povezanih s trudnoćom duplo češća kod istraživane skupine u odnosu prema kontrolama, anemija povezana s trudnoćom ne javlja se statistički značajnije češće u trudnica koje rađaju septičnu novorođenčad (Tablica 3).

Tablica 3. Bolesti majki u trudnoći

		Novorođenčad sa sepsom		Kontrolna skupina		p
		Broj	%	Broj	%	
Akutne bolesti majke	bez bolesti	102	61,4	138	83,1	0,001
	UI, vaginitis, ureaplazma, BHSB	49	29,5	22	13,3	
Kronične bolesti majke	bez	100	60,2	122	73,5	0,31
	neurološke, pretilost, ostale	25	15,1	23	13,9	
	hipotireoza	9	5,4	6	3,6	
	hipertenzija	11	6,6	7	4,2	
	dijabetes	21	12,7	8	4,8	
		166	100,0	166	100,0	
Bolesti povezane s trudnoćom	anemija	7	4,2	11	6,6	0,001
	GD	23	13,9	11	6,6	
	tromboembolija	2	1,2	1	0,6	
	bez	118	71,1	134	80,7	
	hipotireoza	7	4,2	4	2,4	
	hipertenzija	9	5,4	5	3,0	
Ukupno		166	100,0	166	100,0	

\* $\chi^2$  test uz Yatesovu korekciju

#### 5.4. Komplikacije u porodu

Djeca kontrolne skupine češće su rođena bez komplikacija u porodu u odnosu na djecu sa sepsom, gdje je svako drugo dijete imalo neku od komplikacija. Kao rizični čimbenik za razvoj sepse kod novorođenčadi, statistički su najznačajnija ( $p < 0,001$ ) mekonijska plodova voda koja se dva i pol puta češće javlja kod novorođenčadi sa sepsom u odnosu na novorođenčad bez sepse te ruptura plodovih ovoja više od 12 h prije poroda koja je tri puta učestalija kod septične novorođenčadi. Nisu postojale značajne razlike u učestalosti komplikacija s pupkovinom, krivog namještaja djeteta u porodu te u učestalosti oligohidramnija ili polihidramnija (Tablica 4).

Tablica 4. Komplikacije u porodu

	Novorođenčad sa sepsom		Kontrolna skupina		p	
	Broj	%	Broj	%		
0 – bez	75	45,2	91	54,8	<0,001	
1 – s pupkovinom	23	13,9	30	18,1		
2 – RVP do 12 h	3	1,8	7	4,2		
Bolesti povezane s trudnoćom	3 – RVP > od 12 h	15	9,0	5		3,0
4. mekonijska plodova voda	35	21,1	16	9,6		
5. krivi namještaj	9	5,4	10	6,0		
6. patološka količina plodove vode	6	3,6	7	4,2		
	Ukupno	166	166			

\* $\chi^2$  test uz Yatesovu korekciju

#### 5.5. Razlog premještaja novorođenčadi s rodilišta (ili iz rađaonice) i vrijeme premještaja

Najveći broj novorođenčadi sa sepsom, odnosno jedna trećina svih ispitanika u Zavod za intenzivno liječenje novorođenčadi premještena je odmah nakon poroda. Od preostalih, jedna četvrtina djece premještena je prvi dan, a druga četvrtina drugi dan nakon poroda. Najmanje učestali razvoj simptoma sepse i premještaj u Zavod za intenzivno liječenje novorođenčadi dogodio se treći i četvrti dan života novorođenčeta.

Najčešći razlog premještaja novorođenčadi s rodilišta ili iz rađaonice u Zavod za intenzivno liječenje novorođenčadi bili su povišeni upalni parametri (kod jedne četvrtine novorođenčadi). Jednako često, u druge četvrtine ispitanika, razlog premještaja bili su simptomi kao poremećaj

tonusa (hipotonija, hipertonija) te bljućkanje ili proljev. Svako deseto novorođeñe premješteno je zbog povišene tjelesne temperature. Jednako često, u nešto više od 9 % slučajeva, novorođeñad se premještala zbog žutice, osipa, hematemeze ili zbog dispneje ili cijanoze. Rjeđi razlog premještaja bila je promjena ponašanja djeteta (nezadovoljan, plaće, prepodražljiv ili premiran). Primarna reanimacija u rađaonici bila je uzrok premještaja svakog petnaestog novorođeñeta sa sepsom (Tablica 5).

Tablica 5. Razlog premještaja novorođeñadi s rodilišta (ili iz rađaonice) i vrijeme premještaja

		Novorođeñad sa sepsom	
		Broj	%
Vrijeme premještaja	1 – odmah nakon poroda	53	31,9
	2 – 1. dan	41	24,7
	3 – 2. dan	42	25,3
	4 – 3. dan i poslije	30	18,1
Ukupno djece		166	100,0
Razlog premještaja	1 – povišeni upalni parametri	51	26,3
	2 – primarna reanimacija	13	6,7
	3 – promjena ponašanja	6	3,1
	4 – poremećaj tonusa	51	26,3
	5 – dispneja	18	9,3
	6 – žutica, osip, hematemeza	18	9,3
	7 – cijanoza, septični izgled	16	8,2
	8 – temperatura	21	10,8
Ukupno razloga		194	100,0

### 5.6. Prvi simptomi u novorođeñadi sa sepsom te simptomi zdrave novorođeñadi tijekom boravka

Bez simptoma je bila većina (63 %) novorođeñadi kontrolne skupine, dok je u skupini one sa sepsom tek svako dvadeseto dijete bilo bez simptoma. Najčešći prvi simptom u novorođeñadi sa sepsom bila je dispneja koja se prvoga dana bolesti javljala kod svakog drugog novorođeñeta. Dispneja se deset puta rjeđe javljala kod zdrave novorođeñadi. Svako dvadeseto zdravo novorođeñe, tj. novorođeñe bez sepse bilo je dispnoično. Drugi najčešći simptom sepse koji se javio prvi dan bolesti bila je cijanoza koja se prvi dan javila u svakom četvrtog novorođeñeta sa sepsom. Cijanoza se javljala šest puta češće u novorođeñadi sa

sepsom u odnosu na novorođenčad bez sepse. Žutica se javila u svakog devetog novorođenčeta sa sepsom. U skupini zdrave novorođenčadi ista je bila više od dva puta češća (najčešće se radilo o preranoj žutici).

Poremećaj tonusa također se značajnije češće javljao u novorođenčadi sa sepsom (kod svakog petog djeteta). Isti se gotovo i nije javljao u zdrave novorođenčadi tijekom boravka u bolnici (Tablica 6).

Tablica 6. Simptomi u novorođenčadi sa sepsom (1. dan bolesti), te zdravih tijekom boravka

	Novorođenčad sa sepsom		Kontrolna skupina	
	Broj	%	Broj	%
Simptomi				
1. bez	11	4,6	106	63,9
2. dispneja	103	43,5	8	4,8
3. cijanoza, septična boja	55	23,2	6	3,6
4. žutica, osip, impetigo	27	11,4	44	26,5
6. poremećaj tonusa	41	17,3	2	1,2
Ukupno	237		166	

### 5.7. Laboratorijski nalazi novorođenčadi

U poremećene laboratorijske nalaze ubrojili smo leukocitozu ili leukopeniju sa skretanjem ulijevo i/ili povišen CRP i/ili pozitivnu hemokulturu te trombocitopeniju ako je u kombinaciji s barem jednim parametrom navedenim prethodno. Statistički značajna ( $p < 0,001$ ) razlika vidljiva je između ispitivane i kontrolne skupine s obzirom na patološki laboratorijski nalaz. U novorođenčadi sa sepsom tri je puta učestalija prisutnost nekog od navedenih patoloških nalaza u laboratoriju u odnosu na kontrolnu skupinu. No, i kod jedne trećine zdrave novorođenčadi također je prisutan patološki laboratorijski nalaz.

Dva i pol puta češće patološki nalaz leukocita pronalazi se kod novorođenčadi sa sepsom u odnosu na novorođenčad bez sepse, što je statistički značajno ( $p < 0,001$ ), ali je patološki nalaz povišenih ili sniženih leukocita sa skretanjem u lijevo u krvnoj slici nađen i u trećine zdrave novorođenčadi.

Povišene vrijednosti CRP-a bile su kod većine (75,3 %) novorođenčadi sa sepsom, što je statistički značajno ( $p < 0,001$ ). Povišene vrijednosti CRP-a ima i svako sedmo zdravo novorođenče, odnosno ono novorođenče koje nema sepsu.

Tablica 7. Laboratorijski nalazi novorođenčadi

	Novorođenčad sa sepsom		Kontrolna skupina		p
	Broj	%	Broj	%	
Laboratorij*	141	84,9	52	31,3	< 0,001
Leukociti	126	75,9	50	30,1	< 0,001
CRP	125	75,3	23	13,9	< 0,001
Ukupno djece	166		166		

\*leukocitoza ili leukopenija sa skretanjem u lijevo i/ili povišen CRP i/ili pozitivna Hkt

\* $\chi^2$  test uz Yatesovu korekciju

## 6. RASPRAVA

### 6.1 Epidemiološke značajke majki

Od ukupnog broja rođene djece po godinama, sepsu je u 2017. imalo 3,32 % djece; 2018. godine 2,30 %, te 2019. godine 2,79 % djece; incidencija u trogodišnjem razdoblju bila je 2,82 %. To je 2 puta više nego što se spominje u literaturi, gdje je incidencija novorođenačke sepse 1 do 10 na 1000 novorođenčadi (2). Razlika je vjerojatno uvjetovana razlikom u definiciji novorođenačke sepse. Mi smo istu definirali prisutnošću kliničkih znakova i jednog od sljedećeg: pozitivna hemokultura, leukocitoza ili leukopenija sa skretanjem u lijevo ili s trombocitopenijom, povišen CRP. S druge strane, sustavnim pregledom i metaanalizom incidencije novorođenačke sepse na globalnoj razini koju su proveli Fleischmann-Struzek i suradnici dobivena je brojka od 2022 slučaja sepse na 100 000 živorođenih, što je 2,022 % te se podudara s našim podacima i našom definicijom sepse (42).

#### 6.1.1 Mjesto boravka

U skupini novorođenčadi sa sepsom veći je postotak onih koji su iz grada, kao i u kontrolnoj skupini, tj. novorođenčadi bez sepse. Promatrajući trogodišnje razdoblje u skupini novorođenčadi sa sepsom kao i u kontrolnoj skupini, više je onih iz grada, no razlika u mjestu boravka slučajna je, odnosno nije statistički značajna. Jedino s čim možemo povezati povećan broj trudnoća i poroda majki s boravištem u gradu u objema skupinama, u odnosu na selo, jesu migracije stanovništva, odnosno činjenica da mlado stanovništvo sve više napušta selo, i ukupno je više stanovništva u gradovima nego na selu.

#### 6.1.2 Red trudnoće i poroda

Značajna razlika u učestalosti sepse među prvorođenčadi te novorođenčadi rođene iz druge ili treće trudnoće ne postoji između istraživačke skupine i kontrolne. Najviše novorođenčadi sa sepsom rođeno je iz prve trudnoće, dok je najmanje septične novorođenčadi rođeno iz četvrte trudnoće ili trudnoće višeg reda. Iz navedenog možemo uvidjeti kako se trudnice koje imaju rizične čimbenike poput infekcija, kroničnih bolesti ili neke reproduktivne probleme, rjeđe odlučuju imati više od troje djece. S druge strane, u kontrolnoj skupini najviše je novorođenčadi rođeno iz druge ili treće trudnoće, ali je i značajno više novorođenčadi rođeno iz četvrte trudnoće ili trudnoće višeg reda. Iz toga vidimo kako među trudnicama koje rađaju zdravu djecu



ima više onih koje se odlučuju na veći broj trudnoća i djece. Sepsa se najrjeđe javljala u trudnoćama višeg reda (četvrta i više) te također, iz višerednih trudnoća češće se rađaju zdrava djeca. Slične rezultate kao u našoj studiji dobili su i Adatara sa suradnicima: 48,6 % primigravida, 29,1 % trudnoća drugog reda te 22,3 % trudnoća trećeg i višeg reda u skupini novorođenčadi sa sepsom (43).

## 6.2. Epidemiološke odlike novorođenčadi

### 6.2.1 Spol novorođenčeta

S obzirom na dobivene rezultate vidljivo je kako je u istraživačkoj skupini, tj. u skupini septične novorođenčadi i u kontrolnoj skupini malo veći udio djevojčica u odnosu na dječake. Ali, nema značajne razlike u incidenciji sepse između djevojčica i dječaka. Isto su dobili i Murthy i suradnici u Indiji (44).

### 6.2.2. Način poroda

Način poroda bitno se razlikuje u ispitivanoj skupini i kontrolnoj skupini. Novorođenčad sa sepsom u više od trećine slučajeva rođena je stimuliranim vaginalnim porodom. Sljedeći po učestalosti novorođenčadi sa sepsom, prirodnim, vaginalnim putem rođen je svaki treći ispitanik. U kontrolnoj skupini svako je drugo dijete rođeno prirodnim putem, dok je značajno najmanje djece rođeno hitnim carskim rezom. To nam govori da majke septične novorođenčadi češće ima komplikacije u porodu koje rezultiraju indukcijom ili stimulacijom poroda ili hitnim carskim rezom, za razliku od majki novorođenčadi iz kontrolne skupine koje imaju manje komplikacija u porodu, pa samim time češće rađaju prirodnim putem. Budući da je porod carskim rezom duplo češći u novorođenčadi sa sepsom, indukcijom zaključujemo kako septična novorođenčad duplo češće imaju komplikacije u porodu. Zdrava novorođenčad uglavnom se rađaju vaginalno. Slične rezultate dobili su Murthy i suradnici, gdje je značajno ( $p < 0,00001$ ) više bilo septične djece rođene carskim rezom, u odnosu prema vaginalnom porodu (44). Razlika je najznačajnija u tri puta češćem rođenju septične djece hitnim carskim rezom; komplikacije tijekom poroda u njih su znatno češće (pad kucajeva čedinjeg srca s prijetećom asfiksijom npr. zbog komplikacija s pupkovinom, ili zbog krivog namještaja djeteta, ili zbog komplikacija s posteljicom ili prijevremenog prsnuća vodenjaka).

### 6.2.3. Gestacijska dob

Svako treće dijete sa sepsom bilo je gestacijske dobi 40 tjedana, dok je najmanje učestala gestacijska dob novorođenčadi sa sepsom 37 tjedana. Valja uzeti u obzir kako je iz ovoga istraživanja isključena nedonoščad jer uspoređujući sa svjetskom literaturom vidljivo je kako je novorođenačka sepsa ipak najčešća u nedonoščadi, primjerice Adatara i suradnici dokazali su kako je udio nedonoščadi u novorođenačkoj sepsi 24 %, što je tri puta učestalije nego u donesene djece (43). U ovom je istraživanju pokazano kako je učestalost novorođenačke sepse u djece s 40 ili više tjedana gestacije značajno viša nego kod zdrave novorođenčadi, što posebno vrijedi za djecu iznad 40 tjedana gestacije. Adatara i suradnici dokazali su najveću incidenciju novorođenačke sepse u djece između 37 i 42 tjedna gestacije (71,8 %), dok je incidencija sepse u prenesene djece oko 4 % (43). Ispitivanjem smo potvrdili da djeca sa sepsom imaju tendenciju prema prenesenosti u odnosu prema djeci bez sepse, a to može biti povezano s drugim rizičnim čimbenicima kao što su gestacijski dijabetes i hipertrofičnost novorođenčadi (2). Trajanje gestacije još je jedan rizični čimbenik za nastanak perinatalne sepse.

### 6.2.4. Rodna masa novorođenčeta

Rodna masa novorođenčadi bitno se razlikuje u skupini novorođenčadi sa sepsom i onih bez sepse. U obje je skupine, istraživačkoj i kontrolnoj, bilo je najviše eutrofične novorođenčadi jer je takve novorođenčadi i inače najviše. U skupini novorođenčadi sa sepsom dvostruko je više djece hipertrofično nego u kontrolnoj skupini. Isto su potvrdile i metaanalize Adatara i suradnika, gdje je pokazano kako je preko 70 % novorođenčadi sa sepsom hipertrofično (43). To se malo razlikuje od naših rezultata gdje je udio hipertrofičnih u ukupnom broju septične novorođenčadi 21,7 %. Druga istraživanja, koja uključuju i nedonoščad pokazuju ipak veću učestalost sepse kod hipotrofične djece, bez obzira na trajanje gestacije. Ipak je zaključeno kako eutrofična djeca imaju najmanju vjerojatnost dobiti sepsu (45). Povezanost novorođenačke sepse i hipertrofične novorođenčadi može se objasniti i time što je u ovom istraživanju pokazano kako novorođenčad sa sepsom ima veću tendenciju imati gestacijsku dob iznad 40 tjedana, te je velika učestalost i gestacijskog dijabetesa u trudnica koje rađaju septičnu djecu. Također, hipertrofično novorođenče može uzrokovati i komplikacije u porodu te zahtijevati stimulaciju vaginalnog poroda ili hitan carski rez, što se također pokazalo značajno učestalijim u novorođenčadi sa sepsom, nego onih bez nje.

### 6.2.5. Apgar zbroj

Značajna je statistička razlika u Apgar zbroju novorođenčadi sa sepsom i one bez nje. Apgar zbroj nam pokazuje izgled, puls, grimasu, mišićni tonus i respiraciju, odnosno to je test za brzu procjenu vitalnosti novorođenčeta (2). Novorođenčad sa sepsom značajno je manje vitalna nakon poroda od zdrave novorođenčadi, što nam potvrđuje činjenica da je u istraživanju pokazano kako svako peto dijete sa sepsom ima Apgar zbroj niži od 8. U kontrolnoj skupini nije bilo niti jednog novorođenčeta s Apgar zbrojem nižim od 8. Iz toga zaključujemo kako je Apgar zbroj dobar pokazatelj eventualne patologije u novorođenčeta. Adatara i suradnici dokazali su isto, odnosno u njihovoj je metaanalizi dokazano kako gotovo svako drugo dijete ima Apgar zbroj niži od 7, dok je u kontrolnoj skupini, tj. novorođenčadi bez sepse preko 70 % novorođenčadi imalo Apgar zbroj viši ili jednak 7 (43).

## 6.3 Bolesti majke u trudnoći

### 6.3.1. Akutne bolesti majke

Neke od najznačajnijih akutnih bolesti majke koje predstavljaju rizični čimbenik za razvoj rane novorođenačke sepse jesu uroinfekcija, vaginitis, ureaplazme te pozitivan vaginalni bris na beta hemolitički streptokok grupe B (BHSB) (4). Uspoređujući majke skupine novorođenčadi sa sepsom s majkama kontrolne skupine, postoji značajna razlika u zastupljenosti akutnih bolesti. Dvostruko veća učestalost akutnih bolesti u skupini majki novorođenčadi sa sepsom potvrđuje kako akutne bolesti u trudnoći predstavljaju značajan rizik za razvoj novorođenačke sepse u novorođenčadi. Dvostruko je veća vjerojatnost da će novorođenče razviti ranu sepsu ako majka ima uroinfekciju ili ima pozitivan bris vagine na BHSB. Ovim su istraživanjem potvrđene su i tvrdnje u svjetskoj literaturi koje ističu kako su navedene infekcije jedan od najznačajnijih rizika za razvoj rane sepse (18). U istraživanju Adatara i suradnika svaka je dvadeseta majka novorođenčeta sa sepsom imala infekciju urinarnog trakta (43).

### 6.3.2. Kronične bolesti majke

Kronične bolesti majke kao što su hipertenzija, hipertireoza ili hipotireoza, *diabetes mellitus* i druge, predstavljaju jedan od značajnih rizičnih čimbenika za razvoj novorođenačke sepse (5). Iako ovim istraživanjem nismo dobili statističku značajnost razlika u zastupljenosti kroničnih bolesti majki u novorođenčadi sa sepsom i onih bez nje, valja istaknuti kako je ipak pokazano da je među majkama novorođenčadi sa sepsom gotovo dvostruko veća učestalost neuroloških

bolesti, pretilosti, hipotireoze i hipertenzije. To odgovara podacima iz literature gdje se bolesti štitnjače (12) te hipertenzija (7) navode kao izraziti rizični čimbenici za razvoj novorođenačke sepse. S druge strane vidljiva je razlika u učestalosti *diabetesa mellitusa* među skupinama. *Diabetes mellitus* tri puta češće imat će majke novorođenčadi sa sepsom, nego majke zdravog djeteta. Tu činjenicu možemo povezati s povećanom incidencijom hitnih carskih rezova i hipertrofičnosti u novorođenčadi sa sepsom, a sve u smislu toga da *diabetes mellitus* i dovodi do razvoja brojnih drugih komplikacija koje sve zajedno u konačnici povećavaju mogućnost novorođenačke sepse u djece takvih majki. Isto je objašnjeno i u brojnim radovima koji *diabetes mellitus* ističu kao jedan od značajnih čimbenika za razvoj novorođenačke sepse (9).

### 6.3.3. Bolesti majke povezane s trudnoćom

U bolesti majke povezane s trudnoćom ubrajali smo gestacijski dijabetes, anemiju, tromboemboliju i trombofiliju, hipotireozu te hipertenziju kao dio preeklampsije. Istraživanjem smo pokazali kako su u majki novorođenčadi sa sepsom dva puta učestaliji: gestacijski dijabetes, trombofilija, hipotireoza i hipertenzija. Takvi su rezultati u skladu s brojnom literaturom koja navodi kako su gestacijski dijabetes (10, 11) te hipertenzija u trudnoći (5) jedne od najznačajnijih bolesti povezanih s trudnoćom te da iznimno utječu na razvoj rane novorođenačke sepse. U istraživanju Adatara i suradnika svaka je deseta majka imala gestacijsku hipertenziju, dok je poremećaj zgrušavanja imalo svega 4 % ispitanica (43). Anemija povezana s trudnoćom ne javlja se značajno češće u trudnica koje rađaju septičnu novorođenčad stoga ju ne smatramo rizičnim čimbenikom za razvoj rane novorođenačke sepse.

## 6.4. Komplikacije u porodu

Svako drugo dijete sa sepsom rođeno je uz neku od komplikacija u porodu, za razliku od djece iz kontrolne skupine koja su češće rođena bez komplikacija. U istraživanju je dokazano kako je mekonijska plodova voda jedna od najznačajnijih komplikacija u porodu koja rezultira novorođenačkom sepsom. U ovom je istraživanju, svako peto dijete iz skupine novorođenčadi sa sepsom rođeno iz mekonijske plodove vode. Ispuštanje mekonija i nastanak mekonijske plodove vode dokaz je fetalne patnje (2), a može biti vezano i za intraamnijske infekcije (5). Druga najčešća komplikacija u porodu koju povezujemo s ranom novorođenačkom sepsom jest ruptura plodovih ovoja više od 12 sati prije poroda, koja je tri puta učestalija kod septične novorođenčadi u odnosu prema kontrolnoj skupini. Prerana ruptura plodovih ovoja dovodi do

toga da dijete više nema zaštitnu barijeru između patogena koji dolaze izvana te se isti nerijetko unose iz rodnice ginekološkim pregledom prilikom provjeravanja napredovanja poroda. Stoga iz literature zaključujemo kako je prerana ruptura plodovih ovoja iznimno opasna za fetus te značajno povećava rizik za nastanak rane perinatalne infekcije (5). Isto su potvrdili i Murthy i suradnici, koji su dobili statističku značajnost od  $p < 0,00001$ , što ukazuje na veliku povezanost prijevremenog prsnuća vodenjaka i infekcije (44). Dakle, prijevremena ruptura plodovih ovoja iznimno povećava mogućnost razvoja rane perinatalne infekcije zbog gubitka zaštitne barijere te kretanja patogena prema proksimalno (2). Ostale promatrane komplikacije u porodu kao što su komplikacija s pupkovinom, krivi namještaj djeteta u porodu te učestalost oligohidramnija ili polihidramnija nisu pokazale značajnu razliku između istraživačke i kontrolne skupine, tj. bili su podjednako zastupljeni u objema skupinama, što dovodi do zaključka da takve komplikacije ne utječu na povećanje incidencije rane novorođenačke sepse.

## **6.5 Razlog premještaja novorođenčadi iz rodilišta (ili radaonice) i vrijeme premještaja**

### **6.5.1 Vrijeme premještaja**

Najveći broj novorođenčadi sa sepsom, odnosno trećina ispitanika, premještena je u Zavod za neonatologiju i intenzivno liječenje odmah nakon poroda, što znači da su neki od simptoma ili znakova sepse bili vidljivi odmah nakon rođenja. U skladu s tim je i prethodno objašnjena povezanost niskog Apgar zbroja i septične novorođenčadi. Odmah vidljivi simptomi kao što su promjena grimase, boje ili respiracije novorođenčeta ocjenjuju se nižim Apgar zbrojem te se ujedno smatraju i prvim znakovima i simptomima sepse i kao takvi dovode do premještaja djeteta. U literaturi nema dostupnih podataka o tome kada se točno javljaju prvi znakovi i simptomi sepse, već je samo opisano kako se oni javljaju u prvim danima života, najčešće između 4. i 7. dana (1, 2). Ovim je istraživanjem potvrđeno kako se prvi znakovi mogu javiti i ranije, čak odmah nakon poroda. Od preostalih ispitanika, jedna četvrtina djece premještena je prvi dan nakon poroda, a druga četvrtina drugi dan nakon poroda. Najmanje učestali premještaj bio je treći i četvrti dan života. Dakle, prvi se simptomi i znakovi javljaju i ranije nego što je to opisano u dostupnoj literaturi.

### 6.5.2 Razlog premještaja novorođenčadi iz rodilišta (ili iz rađaonice)

Najčešći razlog za premještaj novorođenčeta u Zavod za intenzivno liječenje u našem istraživanju bili su povišeni upalni parametri. Iako nema kliničkih simptoma, jedan od prvih znakova sepse vidljiv je u laboratorijskim nalazima te se očituje visokim upalnim parametrima (CRP, leukociti). Jednako često, odnosno u druge četvrtine ispitanika, razlog premještaja bili su poremećaj tonusa (hipotonija, hipertonija) te bljućkanje ili proljev. Iste prve simptome, uz još neke značajne kao što su hipotenzija, cijanoza, dispneja, bez diferencijacije koji je točno prvi simptom po učestalosti, opisali su Shane, Sanchez i Stoll (1). U navedenom članku navedeni su brojni simptomi koji mogu biti inicijalni simptomi sepse, ali i ne moraju. U ovom istraživanju dva su se simptoma istaknula kao najznačajnija i najučestalija inicijalna simptoma i znaka sepse, a to su već navedeni povišeni upalni parametri te poremećaji tonusa. U svakog desetog ispitanika kao inicijalni simptom i razlog za premještaj bila je povišena ili snižena tjelesna temperatura, koja je u članku Shanea, Sancheza i Stolla također istaknuta kao jedan od najznačajnijih prvih znakova rane sepse (1). Nešto rjeđe, u 9 % slučajeva, novorođenčad je bila premještena zbog žutice, osipa, hematemeze ili zbog dispneje i cijanoze. Promjena ponašanja djeteta u smislu nezadovoljnog ponašanja, plača, prevelike smirenosti ili prepodražljivosti, koja je u literaturi (1, 2) prikazana kao jedan od najčešćih razloga za premještaj na neonatologiju, u ovoj je istraživačkoj skupini prisutna u svega 3 % ispitanika, dok je najrjeđi razlog za premještaj bila primarna reanimacija, koja se u članku Murthyja i suradnika povezuje s velikim brojem slučajeva novorođenačke sepse ( $p = 0,008$ ) (44).

### 6.6 Prvi simptomi novorođenčadi sa sepsom te simptomi zdrave novorođenčadi tijekom boravka

Bez simptoma sepse bilo je više od polovine djece iz kontrolne skupine, odnosno njih 63 %, dok je u skupini novorođenčadi sa sepsom tek svako dvadeseto dijete bez simptoma. Kod djece bez simptoma, sepsu otkrivamo laboratorijem, tj. povišenim upalnim parametrima. Najčešći prvi simptom, odnosno prvi simptom rane novorođenačke sepse u svakog drugog novorođenčeta bila je dispneja. No, iako deset puta rjeđe, dispneja se javljala i kod svakog dvadesetog djeteta iz kontrolne skupine, odnosno djeteta koje nema sepsu. Dispneja kod djece koja nemaju sepsu može se povezati s nekoliko kliničkih stanja. Dispneja u „zdrave“ novorođenčadi, odnosno one bez sepse može se javiti zbog hipertrofije, i stoga otežanog poroda (dulja prilagodba na izvanmaternične uvjete), zbog poroda carskim rezom ili usporene

resorpcije plodove vode, ali i drugih uzroka respiratornog distresa. Poremećaj u građi i strukturi larinksa i hrskavica, kao što su mekane hrskavice i laringomalacija, mogu dovesti do dispneje u aseptične novorođenčadi. Ostale mane povezane s otežanim disanjem nakon poroda jesu mega epiglotis te hiperplazija timusa (2, 46).

Drugi simptom po učestalosti koji se javlja kao prvi simptom sepse jest cijanoza, koja se javlja u svakog četvrtog novorođenčeta sa sepsom, što znači šest puta češće u novorođenčadi sa sepsom nego onoj bez nje. No, cijanoza se javlja i u 3 % novorođenčadi bez sepse. Cijanoza u novorođenčadi bez sepse može nastati zbog pothlađenosti ili policitemije (46).

U svakog devetog novorođenčeta sa sepsom, kao jedan od prvih simptoma sepse javlja se žutica, no ista se ipak dva puta češće javlja u kontrolnoj skupini, tj. novorođenčadi bez sepse, što znači da se najčešće radilo o preranoj žutici ili policitemiji (2, 46) Žutica se u zdrave novorođenčadi može javiti i zbog induciranoog ili traumatskog poroda te se tada ne povezuje sa sepsom (2).

Poremećaji tonusa, koji su jedan od najčešćih razloga premještaja na zavod za intenzivno liječenje značajno se češće javlja u skupini novorođenčadi sa sepsom, odnosno kod svakog petog djeteta sa sepsom imamo poremećen tonus, bilo da se radi o hipotoniji ili hipertoniji. Poremećaji tonusa gotovo se uopće ne javljaju kod novorođenčadi bez sepse tijekom boravka u bolnici.

Zaključno, redosljed javljanja simptoma sepse u globalu gotovo je nemoguće odrediti, no ipak se neki simptomi javljaju prije drugih, što nam omogućuje predviđanje nastupa sepse, odnosno vrlo rano prepoznavanje. Simptomi koji se javljaju prije drugih, a rezultiraju sepsom jesu dispneja, cijanoza, žutica, poremećaj tonusa i povišeni upalni parametri. No, isto tako, prisutnost nekih od tih simptoma ne mora značiti sepsu. Potrebna je detaljna klinička obrada kako bismo sepsu dokazali, no vodeći se navedenim kliničkim znakovima i simptomima kao mogućim prediktorima sepse, možemo ju na vrijeme prepoznati i liječiti te spriječiti nastanak komplikacija. Svakako dijete koje ima neki od navedenih kliničkih simptoma i znakova zahtijeva detaljnu kliničku obradu u smjeru sepse jer je početak sepse uvijek postupan i podmukao, a komplikacije mogu imati fatalni ishod (2). Uvijek treba imati na umu da i zdrava novorođenčad može imati neke od simptoma. Stoga je u novorođenčadi bitno obratiti pozornost na suptilne znakove (septična boja, temperatura, tonus) i simptome (dispneja, poremećaj ponašanja) kako bismo bolest pravovremeno prepoznali.

### 6.7 Laboratorijski nalazi novorođenčadi

Patološki laboratorijski nalaz smatramo nalazom u kojem je vidljiva leukocitoza ili leukopenija sa skretanjem ulijevo i/ili povišen CRP i/ili pozitivna hemokultura te trombocitopenija ako je u kombinaciji s nekim navedenim parametrom. U septične je novorođenčadi, što je i očekivano, tri puta češće prisutan patološki nalaz laboratorija koji uz kliničke simptome i znakove potvrđuju dijagnozu rane novorođenačke sepse. No, činjenica da je i u jedne trećine zdrave novorođenčadi prisutan neki od patoloških nalaza laboratorija, dovodi u pitanje samu dijagnozu sepse. Stoga se za dijagnozu sepse nije dovoljno samo voditi laboratorijskim nalazima i povišenim CRP-om, već je potrebno promatrati cijelu širinu kliničkih simptoma i znakova te na kraju i laboratorijskih nalaza. Postoje neki značajni nalazi laboratorija koji upućuju na infekciju, kao što su patološki nalaz leukocita koji se dva i pol puta češće javlja kod septične novorođenčadi te povišen CRP koji je nađen u više od 75 % novorođenčadi sa sepsom. U tom smjeru ide i literatura u kojoj se navedeni laboratorijski nalazi smatraju gotovo patognomoničnim za infekciju (21, 22, 25, 26). No iz ovog je istraživanja vidljivo kako se patološki nalaz leukocita sa skretanjem ulijevo pojavljuje kod trećine zdrave novorođenčadi, a povišen CRP kod svakog sedmog zdravog novorođenčeta. To može objasniti nekoliko stanja. Traumatski porod, kao što su stimulirani vaginalni porod te predug porod koji završava hitnim carskim rezom, mogu dovesti do traume djeteta i samim time povisiti CRP novorođenčeta iako ono nema sepsu (5). S druge strane, prerana ruptura plodovih ovoja već više od 6 sati također izaziva traumu za dijete, što mu može povisiti upalne parametre iako ono nema infekciju (2, 5). I druge komplikacije u porodu kao što su oligohidramnion i pupkovina oko vrata mogu značiti traumu za dijete te mu povisiti upalne parametre (5). Na temelju navedenog vidljivo je kako sami upalni parametri i laboratorij nisu izričiti i jedini te sami po sebi dovoljni znakovi za dokazivanje perinatalne infekcije. Kako bismo novorođenčetu potvrdili dijagnozu rane perinatalne sepse potrebno je poznavati cijelu anamnezu poroda i majke te promotriti sve kliničke simptome i znakove sepse koje ćemo upotpuniti laboratorijskim nalazima i tako neosporivo zaključiti kako se u tog novorođenčeta radi upravo o ranoj perinatalnoj infekciji.



## 7. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. Incidencija rane sepse u donesene novorođenčadi u KBC-u Osijek od početka 2017. do kraja 2019. godine iznosi 2,80 %.
2. Novorođenčad sa sepsom u odnosu na onu zdravu je rjeđe rođena iz četvrtog ili višeg reda trudnoće i poroda, ima veću gestacijsku dob (40 i više tjedana), češće je hipertrofična, ima Apgar zbroj niži od 8, češće je rođena stimuliranim vaginalnim porodom i hitnim carskim rezom.
3. Rizični čimbenici u trudnoći za razvoj rane perinatalne infekcije novorođenčeta su akutne infekcije mokraćno-spolnog sustava (uroinfekcija, vaginitis, ureaplazme te pozitivan vaginalni bris na BHSB) te bolesti povezane s trudnoćom: gestacijski dijabetes, trombofilija, hipotireoza i hipertenzija.
4. Komplikacije u porodu koje povećavaju rizik od perinatalne infekcije su mekonijska plodova voda te RVP > 12 h.
5. Simptomi sepse najčešće su se javili odmah nakon poroda (1/3), prvi i drugi dan (po 1/4), 3. dan i poslije – u oko 20 % novorođenčadi. Razlozi za premještanje novorođenčadi na odjel intenzivne njege bili su najčešće visoki upalni parametri, promjena tonusa, potom hipotenzija, cijanoza i dispneja. Simptomi koji su se prvog dana bolesti pridružili po učestalosti bili su dispneja, cijanoza, ikterus, poremećaji tonusa, povišena tjelesna temperatura i promjena ponašanja. Navedeni simptomi mogu poslužiti kao prediktivni znakovi temeljem kojih se rizična grupa novorođenčadi sa sepsom može predvidjeti, odnosno vrlo rano prepoznati.
6. Najčešći je patološki nalaz u laboratorijskim nalazima poremećaj broja leukocita sa skretanjem ulijevo te povišeni CRP (u 75,3 % bolesnika). No, on sam nije patognomoničan prediktor sepse jer se može javiti i u zdrave novorođenčadi.

## 8. SAŽETAK

*Cilj istraživanja:* Izdvojiti djecu koja su u trogodišnjem razdoblju imala ranu novorođenačku sepsu te odrediti incidenciju sepse, rizične čimbenike u trudnoći i porodu, kao i razlog i vrijeme premještaja ispitivane novorođenčadi, opisati laboratorijske nalaze, kliničke simptome i znakove sepse.

*Nacrt studije:* studija parova, povijesno istraživanje

*Ispitanici i metode:* Ispitanici su bili novorođenčad u koje je od 2017. do kraja 2019., postavljena dijagnoza sepse u Klinici za pedijatriju, KBC-a Osijek. Svakom novorođenčetu kontrolna skupina bilo je prvo novorođenče koje je rođeno poslije njega, a nije imalo sepsu. Iz istraživanja su isključena djeca koja su umrla u ranom neonatalnom razdoblju ili su imala veće prirodene malformacije, kao i nedonoščad. Tijekom istraživanja korištena je medicinska dokumentacija.

*Rezultati:* Septična novorođenčad češće je hipertrofična, gestacijske dobi  $\geq 40$ . Akutne bolesti dva su puta češće u septične novorođenčadi. Svako peto dijete rođeno je iz mekonijske plodove vode, a svakom desetom prethodi RVP  $>12$  h. Najčešći razlog premještaja na Odjel neonatologije jesu povišeni upalni parametri i poremećaj tonusa. Najučestaliji prvi simptom jest dispneja. Novorođenčad sa sepsom tri puta češće od zdrave novorođenčadi ima patološki nalaz u laboratoriju, a u 75 % slučajeva povišen CRP.

*Zaključak:* Rizični čimbenici u trudnoći za razvoj sepse u novorođenčeta jesu akutne infekcije, bolesti povezane s trudnoćom, mekonijska plodna voda te RVP  $> 12$  h. Najčešće, sepsa se prezentirala odmah nakon poroda. Prvih sati nakon poroda javlja se promjena ponašanja, poremećaj tonusa te povišeni upalni parametri. Prvi dan bolesti najčešće se javljala dispneja, potom cijanoza, ikterus, poremećaji tonusa i povišena tjelesna temperatura.

*Ključne riječi:* sepsa, novorođenačka infekcija, rizični čimbenici

## 9. SUMMARY

### **Early recognition and risk factors of early neonatal sepsis**

*Objectives:* The aim of this research was to single out children with early neonatal sepsis in a three-year period and to determine the incidence of sepsis, risk factors in pregnancy and childbirth, as well as the reason and time of the relocation of a neonate to the Department of Neonatology, to describe laboratory findings, clinical symptoms and early signs of sepsis.

*Study design:* case-control historical study

*Subjects and methods:* Participants were newborns diagnosed with sepsis at the Clinic for Pediatrics, University Hospital Center Osijek from the beginning of 2017 to the end of 2019. For each newborn, the control was the first newborn born after him without sepsis. Children who died in the early neonatal period or had major congenital malformations, as well as premature infants, were excluded from the study. Medical records were used to obtain the data for the study.

*Results:* Septic neonates are more often hypertrophic, with gestational age  $\geq 40$ . Acute diseases are twice as common in septic neonates. Every fifth child is born from meconium amniotic fluid and every tenth after the RVP  $> 12$  h. The most common reasons for transferring the neonate to the Department of Neonatology are elevated inflammatory parameters and rigidity. The most common first symptom is dyspnea. Newborns with sepsis have pathological findings three times more often than healthy newborns, and in 75% of cases elevated CRP as well.

*Conclusion:* Risk factors in pregnancy for the development of sepsis in newborns are acute infections, pregnancy-related diseases, meconium amniotic fluid, and RVP  $> 12$  h. Most often, sepsis presents itself immediately after the delivery. In the first hours after the delivery, there is a change in behavior, hypertonia or hypotonia, and elevated inflammatory parameters. On the first day of a septic newborn's life, dyspnea occurred most often, followed by cyanosis, jaundice, tone disorders and fever.

*Keywords:* sepsis; neonatal infection; risk factors

## 10. LITERATURA

1. Shane AL, Sanchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017;390:1770-1780
2. Mardešić D i sur. *Pedijatrija*. 7. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2003.
3. Prusakowski MK, Chen AP. Pediatric Sepsis. *Emerg Med Clin North Am*. 2017 ;35:123-138.
4. Good PI, Hooven TA. Evaluating Newborns at Risk for Early-Onset Sepsis. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66:321-331.
5. Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J i sur. *Porodništvo*. 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
6. Ocviyanti D, Wahono WT. Risk Factors for Neonatal Sepsis in Pregnant Women with Premature Rupture of the Membrane. *J Pregnancy*. 2018 ;2018:4823404.
7. Wisner K. Gestational Hypertension and Preeclampsia. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2019;44(3):170.
8. Maheu-Cadotte MA, Pepin C, Lavallee A, Hupe C, Mailhot T, Duchaine C, Fontaine G. CE: Gestational Hypertension, Preeclampsia, and Peripartum Cardiomyopathy: A Clinical Review. *Am J Nurs*. 2019;119:32-40.
9. Alfadhli EM. Gestational diabetes mellitus. *Saudi Med J*. 2015; 36:399-406.
10. Denney JM, Quinn, KH. Gestational Diabetes. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 2018; 45: 299–314.
11. Spaight C, Gross, J, Horsch A, Puder JJ.. Gestational Diabetes Mellitus. *Endocrine Development* 2016; 31: 163–178.
12. Delitala, AP, Capobianco G, Cherchi PL, Dessole S, Delitala, G. Thyroid function and thyroid disorders during pregnancy: a review and care pathway. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299:327-338.
13. Ibili ABP, Selver Eklioglu B, Atabek ME. General properties of autoimmune thyroid diseases and associated morbidities. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020;33:509-515
14. Ahearne CE. Short and long term prognosis in perinatal asphyxia: An update. *World J Clin Pediatr*. 2016;5:67-74.

15. Andelius TCK, Kyng KJ, Heiring C, Henriksen TB. Asphyxia and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Ugeskr Laeger*. 2020;182
16. Šimunović V i sur., *Ginekologija*. 1.izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001.
17. Gonçalves B, Ferreira C, Alves CT, Henriques M, Azeredo J, Silva S. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Critical Reviews in Microbiology*. 2015; 42: 905-927
18. Dai W, Zhang Y, Xu Y, Zhu M, Rong X, Zhong Q. The effect of group B streptococcus on maternal and infants' prognosis in Guizhou, China. *Biosci Rep*. 2019 ;39(12)
19. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27:21-47
20. Polin RA, Committee on Fetus and Newborn. 2012. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 129:1006 –1015
21. Hedegaard SS, Wisborg K, Hvas A-M. Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis-a systematic review. *Infect Dis (Lond)*. 2015;47:117–124
22. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31:1646-1659
23. Connell TG, Rele M, Cowley D, Buttery JP, Curtis N. How Reliable Is a Negative Blood Culture Result? Volume of Blood Submitted for Culture in Routine Practice in a Children's Hospital. *Pediatrics*. 2007; 119:891–896.
24. Visser VE, Hall RT. 1979. Urine culture in the evaluation of suspected neonatal sepsis. *J. Pediatr*. 94:635–638
25. Hedegaard SS, Wisborg K, Hvas A-M. Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis-a systematic review. *Infect Dis (Lond)*. 2015;47:117–124.
26. Hofer N, Zacharias E, Muller W i sur. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology*. 2012;102:25–36.
27. Addy DP. When not to do a lumbar puncture. *Arch. Dis. Child*. 1987; 62:873–875.
28. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem*. 2001;38:483–493.

29. Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:1605–1608.
30. Kuster H, Weiss M, Willeitner AE, Detlefsen S, Jeremias I, Zbojan J, Geiger R i sur. Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis 2 days in young febrile children: a risk-benefit analysis. *J. Pediatr.* 1998; 125:6 –13
31. Meem M, Modak JK, Mortuza R, Morshed M, Islam MS, Saha SK.. Biomarkers for diagnosis of neonatal infections: a systematic analysis of their potential as a point-of-care diagnostics. *J. Glob. Health.* 2011; 1:201–209
32. McManus MC. Mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 1997; 54:1420 –1433
33. Jacqz-Aigrain E, Zhao W, Sharland M, van den Anker JN. Use of antibacterial agents in the neonate: 50 years of experience with vancomycin administration. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2013; 18:28 –34
34. Kimberlin DW. Herpes simplex virus infections of the newborn. *Semin. Perinatol.* 2007; 31:19 –25.
35. Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, Bizzarro MJ i sur. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B streptococcal and *E. coli* disease continues. *Pediatric.* 2011; 127:817–826
36. Polin RA, Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics.* 2012; 129:1006 –1015
37. Koenig JM, Keenan WJ. Group B streptococcus and early-onset sepsis in the era of maternal prophylaxis. *Pediatr. Clin. North Am.* 2009; 56: 689 –708.
38. Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, Martell-Cleary P, Morin C, Jewell B, Daily P i sur. The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005-2008. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2011; 30:937–941
39. Verboon-Maciolek MA, Krediet TG, Gerards LJ, de Vries LS, Groenendaal F, van Loon AM. Severe neonatal parechovirus infection and similarity with enterovirus infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2008; 27:241–245.

40. Lin CY, Hsu CH, Huang FY, Chang JH, Hung HY, Kao HA, Peng CC i sur. The changing face of early-onset neonatal sepsis after the implementation of a maternal group B Streptococcus screening and intrapartum prophylaxis policy-a study in one medical center. *Pediatr. Neonatol.* 2011; 52:78 –84.
41. Babuš V. Epidemiološke metode. Prvo izdanje. Zagreb: Medicinska naklada;2000.str.118.
42. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kisssoon N. The Global Burden of Paediatric and Neonatal Sepsis: A Systematic Review. *Lancet Respir Med.* 2018;6(3):223-230
43. Adatara i sur. Risk Factors Associated with Neonatal Sepsis: A Case Study at a Specialist Hospital in Ghana. *ScientificWorldJournal.* 2019: 9369051.
44. Murthy S, Godinho MA, Guddattu V, Lewis LES, Nair NS. Risk factors of neonatal sepsis in India: A systematic review and metaanalysis. *PLoS ONE* . 2019, 14: e0215683.
45. Belachew, A., & Tewabe, T. Neonatal sepsis and its association with birth weight and gestational age among admitted neonates in Ethiopia: systematic. *BMC Pediatrics.* 2020; 20, 55
46. Ivančević i sur. MSD Priručnik. 2. hrvatsko izd. Split: Placebo; 2010.

## 11. ŽIVOTOPIS

### OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Ivana Čolak

Adresa: Hrvatske nezavisnosti 101, 32000 Vukovar

Mobitel: +385916039097

e-mail: [ivanacolak123@gmail.com](mailto:ivanacolak123@gmail.com)

Datum rođenja: 10. siječnja, 1996.

Mjesto rođenja: Zagreb, Hrvatska

### OBRAZOVANJE:

2014. – 2020. Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet

2010. – 2014. Gimnazija Vukovar, opći smjer

2005. – 2010. Osnovna škola Antun Bauer, Vukovar

2002. – 2005. Osnovna škola Mitnica, Vukovar

### ZNANJA I VJEŠTINE

Strani jezici: engleski, njemački

Rad na računalu: Windows, MS Office, Internet

### AKTIVNOSTI

- Sudjelovanje u manifestaciji Tjedan mozga u organizaciji SenzOs-a, 2016., 2017.
- Sudjelovanje u projektu Bolnica za medvjediće u organizaciji EMSA-e, 2015.
- Sudjelovanje na simpoziju o inkluziji djece s mentalnim izazovima 2017.
- Pasivni sudionik i volonter OSCON-a 2019. i 2020. te ZIMS-a 2019.
- Položen tečaj trajne medicinske izobrazbe „Vestibularna rehabilitacija“ 2017.



## SPORT

- Aktivna članica sportske udruge studenata medicine SPORT MEFOS od 2014., dokapetanica ženskog odbojkaškog tima. Uspjesi: prvo mjesto na prvenstvu Sveučilišta J. J. Strossmayera za studentice 2019., 2018., 2017. te prvo mjesto na međunarodnom natjecanju HUMANIJADA 2018.
- Prvotimka reprezentacije Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku od 2014., uspjesi: četvrto mjesto na državnom prvenstvu 2019., drugo mjesto na državnom prvenstvu 2018., treće mjesto na državnom prvenstvu 2017., drugo mjesto na državnom prvenstvu 2015.
- Prvotimka i članica Hrvatske odbojkaške reprezentacije za kadetski uzrast, juniorski uzrast te U23 2012. – 2014. s nastupima na kvalifikacijama za Europsko i Svjetsko prvenstvo, treće mjesto na međunarodnom odbojkaškom natjecanju MEVZA, 2013