

BAKTERIJSKE INFEKCIJE NOVOROĐENČETA

Jasminka STIPANOVIĆ-KASTELIĆ

Zavod za neonatologiju
i intenzivno liječenje
Klinika za pedijatriju
KBC Zagreb,
Republika Hrvatska

Adresa za dopisivanje:
dr. Jasminka Stipanović-Kastelić
Klinika za pedijatriju KBC
Kišpatićeva 12,
10000 Zagreb,
Republika Hrvatska;
borisfilipovic@hotmail.com

Primljeno: 25. 01. 2007.

Prihvaćeno: 30. 01. 2007.

Pedijatrija danas 2007;3(1):46-54

Učestalost novorođenačke seps (NS) je 0,1-1%. Njena uobičajena podjela je prema dobi pojavljivanja, i to rana koja se javlja u prvih 5 dana života i kasna iza tog razdoblja. Neki autori kao posebnu kategoriju navode i vrlo kasnu sepsu koja se javlja bitno kasnije, u pravilu u novorođenačadi vrlo kratke dobi trudnoće. Uzročnici rane NS su oni čiji je izvor u neposrednom perinatalnom razdoblju, bilo da je infekcija akvirirana prenatalno ili intrapartalno. Najčešći uzročnici rane NS su beta hemolitički streptokok grupe B i *Escherichia coli*. Uzročnici kasne i vrlo kasne novorođenačke seps su oni iz hospitalnog okruženja novorođenačadi. Rizici čimbenici za njen razvoj su kratko trajanje trudnoće, lošiji socioekonomski uvjeti u majke, prijevremena ruptura plodovih ovoja, korioamnionitis, teži stupanj bolesti novorođenačadi, kirurški zahvati, drugi invazivni dijagnostički i terapijski postupci, duži boravak u jedinici intenzivnog liječenja i slične situacije. Klinička slika je nespecifična i može biti šarolika. Laboratorijski pokazatelji uključuju leukocitozu, »skretanje ulijevo«, povišenu koncentraciju CRP-a i drugih medijatora upale i pozitivna hemokultura. Njihove kombinacije daju veću sigurnost u postavljanju dijagnoze. Uz sumnju na novorođenačku sepsu uvijek valja misliti na mogućnost postojanja metaboličkih bolesti. Galaktozemiju često prati *Escherichia coli* sepsa. Slična klinička slika, dapače i sa znacima šoka, se može vidjeti i u bolesnika s hipoplastičnim lijevim srcem ili izrazitom koarktacijom aorte. Stoga dijagnoza novorođenačke seps može biti koji put teška. Liječenje novorođenačke seps i pratećih infekcija i/ili teškog općeg stanja također nije uvijek jednostavno, pa su smrtnost i zaostale posljedice još uvijek znatan dio ukupnog novorođenačkog mortaliteta i uzroka trajnog invaliditeta. Novorođenače s novorođenačkom sepsom treba liječiti u neonatalnoj jedinici intenzivnog liječenja, posebice ukoliko se radi o nedonoščetu.

Ključne riječi: Novorođenače ■ Perinatalna infekcija ■ Sepsa

Uvod

Bakterijsku infekciju i sepsu novorođenčadi obilježavaju bakterijemija i sistemski znakovi infekcije. Osim toga mogu postojati i znakovi infekcije pojedinih organa ili organskih sustava. Infekcija, odnosno prodor, kolonizacija i razmnožavanje patogenih mikroorganizama bilo gdje u tijelu, može uzrokovati značajne promjene organskih funkcija. Te su promjene poglavito odraz sustavnog upalnog odgovora domaćina na infekciju, a ne, kako se ranije mislilo, direktnog učinka patogenog mikroorganizma.

Novorođenačka je sepsa obilježena visokom smrtnošću, a u onih koji prežive sepsu i njene komplikacije (npr. meningitis), moguće su trajne posljedice. I danas 1600000 novorođenčadi umire svake godine od infekcija, većina u zemljama u razvoju, ali i u razvijenim zemljama incidencija infekcija u novorođenčeta je 2.2-8.6/1000 novorođenčadi. 33 % do 66% novorođenčadi primljenih u jedinicu za intenzivno liječenje novorođenčadi otpuštaju se s dijagnozom infekcije. Zadnjih 30-tak godina mortalitet zbog teških infekcija u novorođenčadi je 20% do 40% i ne smanjuje se usprkos primjeni novih generacija antibiotika i poboljšanja neonatalne skrbi (1).

Obiteljski disponirajući činioci pojavi sepse su loše imovno stanje i niska obrazovna razina majke. Maternalni rizični činioci su višeplovna trudnoća, održavana trudnoća, korioamnionitis, febrilitet majke i leukocitoza. Nepovoljni činioci samog poroda su nečisti uvjeti, prerano prsnuće plodovih ovoja, traumatski porod, postavljanje elektroda na poglavinu ploda, asfiksija ploda. Rizični činioci novorođenčeta su nezrelost, niska rodna težina, hipoksija, hiperbilirubinemija, hiposurfaktoza, hipoglikemija, postojanje prirođenih metaboličkih bolesti (npr. galaktozemija), prisutnost raznih prirođenih malformacija, prvenstveno onih s defek-

tima kože (omfalokela, gastroshiza, meningomijelokela), zatim razni defekti imunog sustava. Neki terapijski postupci također disponiraju novorođenačkoj sepsi – dugotrajna parenteralna prehrana koja zahtijeva postavljanje centralnih venskih katetera, postavljanje perifernih vena, davanje nekih lijekova (parenteralno davanje preparata željeza, velikih doza E-vitamina).

S obzirom na visok mortalitet, potrebno je brzo postaviti dijagnozu sepse kako bi se na vrijeme otpočelo s antimikrobnom terapijom. Dijagnoza infekcije se često postavlja na temelju definicija za odraslu, eventualno pedijatrijsku populaciju, ne uzimajući u obzir specifičnost novorođenčeta, a naročito nedonoščeta (nezrelost imunog sustava, neizbježna izloženost patogenim mikroorganizmima u porođajnom kanalu, peripartalni stres, invazivne procedure, izloženost visoko rezistentnim nozokomijalnim mikroorganizmima u NICU).

Klinička slika novorođenačke sepse je dobro poznata. Brojna su nastojanja za nalaženjem dijagnostičkih postupaka koji bi omogućili što ranije postavljanje dijagnoze. Novorođenačka sepsa se dijeli na ranu i kasnu, od čega 85% ranih novorođenačkih sepsi nastupa tijekom prvih 24 sata, 5% tijekom drugog dana života, a ostatak tijekom prvog tjedna života. Pojava sepse je brža i izraženija kod nedonošene djece.

Rana novorođenačka sepsa je povezana s mikroorganizmima koje dijete stječe od majke. Transplacentarna infekcija javlja se kroz cerviks ascenzijom mikroorganizama koji koloniziraju majčin genitourinarni trakt. Dijete može dobiti uzročnika i tijekom prolaska kroz kolonizirani porođajni kanal. Mikroorganizmi koji se najčešće povezuju s ranom novorođenačkom sepsom su *Streptococcus grupe B*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes* (2).

Kasna novorođenačka sepsa se javlja nakon 5. dana života, i potječe iz djetetove oko-

line. Najčešći uzročnici kasne novorođenačke sepse su koagulaza-negativni stafilokoki, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Candida*, *Streptococcus* grupe B, *Serratia*, *Acinetobacter* i anaerobi. Najčešća kolonizacija mikroorganizmima je koža, respiratorni trakt, konjunktive, gastrointestinalni trakt i pupak, koji predstavljaju moguća mjesta ulaza i razvoja kasne novorođenačke sepse. Vektore predstavljaju vaskularni ili urinarni kateteri, intravenske linije ili kontakti s osobljem koje je kolonizirano mikroorganizmima (3, 4). Uz ranu novorođenačku sepsu najčešće se javlja pneumonija dok su meningitisi i/ili bakterijemija češći znaci koji se javljaju uz kasnu novorođenačku sepsu.

Patofiziologija

Uzročnici novorođenačke sepse su se promijenili tijekom posljednjih 50 godina. *Staphylococcus aureus* i *Escherichia coli* su bili najčešći uzročnici tijekom 1950-tih u SAD-u. Tijekom sljedećih dekada streptokoki grupe G su zamijenili *Staphylococcus aureus* kao najčešći gram pozitivni uzročnici. Tijekom 90-tih streptokoki grupe B i *Escherichia coli* su nastavili biti najčešći uzročnici novorođenačkih sepsi no sve češće se nalaze koagulaza negativni *Staphylococcus aureus*. Povremeno se nalaze i drugi uzročnici kao *Listeria monocytogenes*, *Chlamydia pneumonia*, *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter aerogenes*, *Bacteroides* i *Clostridium* kao uzročnici novorođenačke sepse.

Sindrom novorođenačke sepse i meningoencefalitis mogu biti uzrokovani i virusnim infekcijama (adeno-, entero- ili coxsacke virus). Mogu biti izazvani i spolno prenosivim bolestima i virusnim infekcijama kao što su gonoreja, herpes simpleks virus (HSV), citomegalovirus (CMV), hepatitis, virus humane imunodeficijencije (HIV), rubela, toksoplazmoza, trihomonas vaginalis i kandida.

Sve veći problem u liječenju predstavljaju organizmi koji su trenutno uzročnici nozokomijalnih infekcija, koji koloniziraju prostorije, uređaje osoblje, kojima su osobito podložna djeca niske i vrlo niske rodne mase koja borave u jedinicama intenzivnog liječenja (5).

Staphylococcus epidermidis ili koagulaza-negativni *Staphylococcus* se sve češće nalazi kao uzročnik nozokomijalne ili kasne novorođenačke sepse, osobito kod nedonoščadi, i predstavljaju najčešće uzročnike kasnih novorođenačkih sepsi u toj skupini djece. Prevalencija je povezana s upotrebom plastičnih kanila, umbilikalnih katetera i drugih intravenskih linija na koje odlično adheriraju polisaharidi bakterijske kapsule. Adherencija tvori stvaranje kapsule između mikroba i katetera što sprečava depoziciju C3 komplementa i fagocitozu, a i neki proteini poboljšavaju vezivanje na površinu katetera.

Na mjestima agregacije organizama stvara se sloj koji osigurava adherenciju za kateter. Produkcija sluzi i stvaranje ekstracelularnog matriksa oko organizama stvara barijeru za obranu domaćina, kao i djelovanje antibiotika, što otežava učinkovito liječenje koagulaza-negativne stafilokokne septikemije. Toksine koje stvara u nekim studijama se povezuju s pojavom nekrotizirajućeg enterokolitisa. Koagulaza - negativni stafilokoki su češći uzročnici kontaminacije hemokulture ili kulture likvora, što ponekad predstavlja lažno negativni nalaz.

Novorođenče ima slabiji fiziološki odgovor prema infektivnim agensima. Polimorfonuklearne stanice ili neutrofil koji su ključni u eliminaciji bakterija imaju oslabljenu sposobnost kemotaksije i eliminacije uzročnika. Smanjena adherencija za endotelnu stjenku smanjuje mogućnost migracije iz vaskularnog prostora u tkivo, a kada se nađu u tkivu slabije se deagregiraju u odgovoru na kemotaktične faktore. Novorođenački poli-

morfonukleari se slabije deformiraju i time se teže probijaju kroz ekstracelularni matriks i dolaze do mjesta infekcije.

Ograničena funkcija novorođenačkih polimorfonukleara, fagocitoze i eliminacije bakterija je dodatno smanjena ako je dijete kritično bolesno. U cijelosti, pričuve neutrofila kod novorođenčeta su smanjene i brzo se troše, što je osobito izraženo kod nedonoščadi.

Broj i funkcija neonatalnih monocita je na razini odraslog organizma, no ipak je kemotaksija makrofaga slabija u ranoj dječijoj dobi. Broj makrofaga je smanjen u plućima, a vjerojatno i u jetri i slezeni. Kemotaksija, baktericidna aktivnost i aktivnost prezentiranja antigena nisu u cijelosti kompetentni, a produkcija citokina u makrofagima je smanjena, što je posljedica smanjene produkcije T-limfocita.

T limfociti se nalaze u ranoj gestaciji u fetalnoj cirkulaciji i povećavaju se do 6. mjeseca života, no predstavljaju nezrelu tranzitornu populaciju. Novorođenčad je deficitna s memorijskim T-limfocitima, čiji broj se postupno povećava s izlaganjem djeteta antigenima. Takve antigene »naivne« stanice ne proliferiraju jednakom brzinom kao kada su aktivirani adultni T-limfociti. Novorođenački T-limfociti nedovoljno efikasno produciraju citokine koji stimuliraju i diferenciraju B-limfocite te stimuliraju koštanu srž na produkciju granulocita i monocita. Zakašnjelost odgovora je prouzrokovana nepostojanjem antigen-specifičnih memorijskih stanica koje se javljaju nakon primarne infekcije. Citotoksična funkcija novorođenačkih T-limfocita je 50-100% efektivna u odnosu na odrasle T-limfocite (6).

Fetus tijekom trudnoće prima transplacentarno imunoglobuline G, no po porodu oni su u nižim koncentracijama u odnosu na odrasle. Ukoliko je pritom dijete nedonošče, vrijeme u kojem je nakon 16. tjedna gestacije moglo primiti imunoglobuline od majke je

uskraćeno zbog kraćeg intrauterinog bivanja. U slučaju imunosupresije majke, količina IgG koji transplacentarno prelazi je još manja. Fetus je sposoban sintetizirati imunoglobulin (IgM) od 10. tjedna gestacije, no razine IgM su niske u trenutku poroda, osim ako dijete nije bilo izloženo infektivnom uzročniku tijekom trudnoće, koji stimuliraju produkciju IgM-a. IgE se nalazi samo u tragovima u umbilikalnoj krvi tijekom poroda. Novorođenčad dobija IgA tijekom dojenja, a vlastita sekrecija počinje 2-5 tjedana nakon poroda. Odgovor na bakterijske polisaharide je oslabljen tijekom prvih 2 godine života »Natural killer« (NK) stanice se nalaze u većoj koncentraciji u perifernoj krvi novorođenčadi nego kod odraslih, no smanjena je ekspresivnost antigena na staničnoj membrani te je smanjena citolitička aktivnost stanica.

Takav smanjeni odgovor je zapažen kod infekcija novorođenčadi virusom iz grupe herpes virusa. Fetus sintetizira proteine komplementa od 6. tjedna gestacije, ali postoji velika varijabilnost između pojedine novorođenčadi u koncentracijama komplementa, tako da neki imaju i vrijednosti podjednake odraslima. Aktivacija alternativnog puta je slabija od aktivacije klasičnog puta. Deficijencija je izražena kod nedonoščadi. Potpuna »zrelost« sustava komplementa se postiže s 6-10 mjeseci starosti. Fibronektin, serumski protein koji pomaže adherenciju neutrofila za opsonizirane tvari, se nalazi u manjim koncentracijama kod novorođenčadi, te stoga neonatalni serum ima reduciranu aktivnost opsonizacije protiv streptokoka grupe B, *Escherichia coli* i *Streptococcus pneumoniae*. Fizikalne i kemijske barijere prodoru infekcije u novorođenče postoje, ali su funkcionalno deficitne. Koža i sluznice se lako destruiraju, pogotovu kod nedonoščeta. Novorođenčad koja su bolesna i/ili nedonošena najčešće zahtijevaju primjenu agresivnih procedura koje narušavaju integritet kože i sluznica i time otvaraju mjesto ulasku infekcije. Zbog svega

navedenog stanja u kojima dolazi do prodora uzročnika u organizam u novorođenačkoj dobi predstavljaju potencijalno opasno stanje (7).

Rizični faktori

Rizični faktori koji se povezuju s pojavom novorođenačke sepse su: kolonizacija streptokokom grupe B, (osobito ako nije liječen tijekom poroda), prijevremeno prsnuće plodovih ovoja (PROM), dugocureća plodova voda, nedonošenost, korioamnionitis. Ostali rizični faktori uključuju nizak Apgar indeks (>6 u 1. ili 5. minuti), majčina vrućica iznad 38,5°C, infekcija urinarnog trakta majke, nekontrolirana trudnoća, loš nutritivni status majke, lošiji socioekonomski uvjeti življenja, ponavljajući pobačaji, majčina ovisnost o drogama, niska rodna masa, težak porod, mekonijaska plodova voda i kongenitalne anomalije.

Poznavanje rizičnih faktora koji pogoduju razvoju novorođenačke sepse omogućuje kliničaru rano prepoznavanje i učinkovitu terapiju čime se smanjuje mortalitet i morbiditet djece.

Najčešći uzročnik novorođenačke sepse je streptokok grupe B. Postoji 9 serotipova koji se određuju prema polisaharidnoj kapsuli organizma. Tipovi I, II i III su uobičajeni uzročnici novorođenačke infekcije. Tip III se povezuje s infekcijama koje zahvaćaju CNS, dok je tip V povezan s razvojem rane novorođenačke sepse bez zahvaćanja CNS-a. Streptokok grupe B kolonizira majčin gastrointestinalni trakt i porođajni kanal. Tijekom trudnoće do 30% žena ima asimptomatsku kolonizaciju streptokokom grupe B. Žene s izrazitom kolonizacijom s kronično pozitivnim kulturama imaju najveći rizik za perinatalnu transmisiju uzročnika. Izrazita kolonizacija između 23. i 26. tjedna se povezuje s prijevremenim porodom i niskom rodnom masom. Kolonizacija tijekom poro-

da je povezana s razvojem novorođenačke infekcije. Intrapartalna kemoprofilaksa žena s pozitivnim streptokokom grupe B. Beznačajno smanjuje mogućnost transmisije tijekom poroda. Učestalost streptokokne sepse u nedonoščadi rodne mase (RM) < 1000 grama je 26 puta veća nego u novorođenčadi RM > 2500 grama, a smrtnost im je 30 puta veća. Prijevremena ruptura plodovih ovoja (PROM) povezuje se s neliječenim infekcijama urinarnog trakta ili porođajnog kanala i uzrokom je prijevremenog poroda, krvarenju iz uterusa tijekom trudnoće. Ruptura membrana bez drugih komplikacija više od 24 sata prije poroda povezana je s 1% povećanom incidencijom novorođenačke sepse; ukoliko je pridružen korioamnionitis incidencija novorođenačke infekcije je učestvostručena. Ukoliko su ovi rupturirali prije 37. tjedna gestacije, dulje latentno razdoblje prethodi vaginalnom porodu što povećava šansu infekciji djeteta. Studija Seaward i sur. (8). pokazala je da više od 6 vaginalnih pregleda tijekom PROM-a povećava rizik novorođenačke infekcije kada se uspoređuje s izoliranom prisutnošću korioamnionitisa.

Nedonošena djeca češće trebaju invazivne procedure kao postavljanje umbilikalnih katetera i intubacija. Nedonošenost je povezana s infekcijama CMV, HSV, hepatitis B, toksoplazmoza, mikobakterijum tuberkuloze, kampilobakter fetus, listerija specijes. Konatalne infekcije s CMV i toksoplazmom povezuju se s intrauterinim zastojeom rasta i niskom rodnom masom. Osim navedenog nedonošeno dijete ima i slabije razvijen imunološki sustav što povećava rizik od razvoja infekcija. Sumnja na postojanje korioamnionitisa postoji ako je prisutna fetalna tahikardija, bolnost uterusa, purulentna plodova voda, leukocitoza majke i nerazjašnjen febrilitet majke iznad 38°C.

Uz primjenu indometacina radi medikamentoznog zatvaranja duktusa Botalli veća je

mogućnost sepse bez do sad poznatog mehanizma. Također je nađena veća učestalost sepse u novorođenčadi koja su dobivala intravenske pripravke lipidnih emulzija. Smatra se da su lipidne emulzije dobro hranilište za bakterije te da je uzrok većoj učestalosti sepse u tih bolesnika (9).

Klinička slika

Klinički znakovi novorođenačke sepse su nespecifični i posljedica su osobina uzročnika bolesti i načina kojim se domaćin bori protiv njega. S obzirom na specifičnost novorođenačke dobi sepsa je često kombinirana s respiratornim distress sindromom (RDS), metaboličkim poremećajima, intrakranijskim krvarenjem i traumatskim porodom. Zbog udruženosti dijagnoza novorođenačke sepse se postavlja i isključivanjem drugih specifičnih poremećaja.

Opći klinički simptomi sepse su najčešće termonestabilnost (<36 ili >37.9°C), frekvencija srca >2SD iznad normale za dob (100-180/minuti), tahipneja (>60 udisaja/minuti) uz stenjanje/retrakcije ili desaturaciju, letargija/promjene mentalnog statusa, intolerancija glukoze (glukoza u krvi >10 mmol/L), intolerancija hrane, hipotenzija uz krvni tlak 2SD ispod normale za dob, sistolički tlak <50 mmHg (1. dan života) tj. <65 mmHg (28. dan).

Respiratorni simptomi

Kongenitalna pneumonija i intrauterina infekcija: klinička slika uključuje tahipneju, iregularne respiracije, apneje, cijanozu. Djeca s konatalnom pneumonijom rađaju se kritično bolesna i zahtijevaju mehaničku ventilaciju, najčešće odmah vrlo visokim parametrima.

Kongenitalna pneumonija i intrapartalna infekcija: djeca razvijaju pneumoniju zbog aspiracije mikroorganizama. Dolazi do promjena plućnog tkiva s infiltracijom i destrukcijom

koja nastaju zbog samog uzročnika i djelovanja granulocita koji otpuštaju prostaglandine i leukotriene. Stvaranje fibrina u alveolama inhibira funkciju surfaktanta sa znacima respiratornog zatajenja i slike RDS-a.

Pneumonija i postnatalna infekcija: javlja se u bilo kojem periodu neonatalnog života. Često je povezana s mehaničkom ventilacijom, ali i s postojanjem rezistentnih bolničkih sojeva mikroorganizama.

Kardijalni simptomi

U ranoj fazi razvoja sepse javljaju se simptomi plućne hipertenzije, smanjenje minutnog volumena i hipoksemija. Takvi poremećaji kardiovaskularnog sustava posljedica su djelovanja granulocita koji oslobađaju slobodne radikale, tromboksan B2 i metabolite arahidonske kiseline. Vazokonstriktorni učinak u plućnoj vaskulaturi dovodi do pojave plućne hipertenzije. Rana faza plućne hipertenzije dovodi do dodatnog pada minutnog volumena, progresivne hipoksemije, hipotenzije i konačno bradikardije sa slikom šoka.

Metabolički simptomi

Hipoglikemija, metabolička acidoza i žutica su metabolički simptomi koji su često povezani s novorođenačkom sepsom. Povećana je metabolička potreba za glukozom tijekom sepse, a često udružena i s nemogućnosti enteralnog unosa hrane. Hiperglikemija također može biti jedan od znakova sepse a uzrokovana je rezistencijom perifernih tkiva na inzulin. Metabolička acidoza je posljedica konverzije aerobnog u anaerobni metabolizam sa stvaranjem laktata, a u slučaju da je dijete termolabilno u neadekvatnoj okolini dodatno se troši energija i pogoduje se razvoj metaboličke acidoze. Žutica se javlja zbog smanjene glukuronizacije u jetri i povećane količine bilirubina zbog hemolize eritrocita.

Neurološki simptomi

Meningitis je uobičajena manifestacija infekcije CNS-a tijekom novorođenačke sepse, primarno povezana s infekcijom streptokokom grupe B (36%), *Escherichia coli* (31%) a i drugi uzročnici mogu izazvati meningitis. Meningitis koji se javlja u prvih 24-48 sati života najčešće nema posebne neurološke kliničke znakove. Od neuroloških znakova zapažamo iritabilnost i stupor, no u samo 30-tak % slučajeva. Meningitis u sklopu kasne novorođenačke sepse u 80-90% slučajeva ima neurološke simptome (poremećaj svijesti, konvulzije, napeta fontanela, znakovi pareze kranijalnih živaca).

Termolabilnost je čest simptom novorođenačke sepse i meningitisa, bilo zbog pirogenog učinka bakterija ili zbog simpatičke nestabilnosti. Novorođenčad je češće hipotermna nego febrilna. U slici dominira hipotonija, letargija i odbijanje hrane, dok se znaci neurološke hiperaktivnosti viđaju kod novorođenačkih sepsi s meningitisom.

Gastrointestinalni simptomi

Imunološki sustav crijeva je nezreo, posebice kod nedonoščadi. Limfociti u crijevima proliferiraju ali to nije dostatno za obranu organizma, te postoji opasnost od razvoja slike nekrotizirajućeg enterokolitisa. Uobičajeni gastrointestinalni simptomi su odbijanje hrane, povraćanje, abdominalna distenzija i proljev. Hepatomegalija, a rjeđe i splenomegalija su također znakovi koji ukazuju na sepsu.

Dijagnostika

Niti jedan laboratorijski test nije dovoljno osjetljiv da bi se na temelju njega mogla postaviti dijagnoza sepse. Sigurna dijagnoza se postavlja na temelju prije opisanih kliničkih znakova i laboratorijskih nalaza te pozitivnog

nalaza polymerase chain reaction (PCR) ili pozitivnog izolata u hemokulturi.

Trombocitopenija $<100000/\text{ml}$ je jedan od znakova sepse. Bakterijski produkti dovode do agregacije trombocita i povećane adherencije što dovodi do njihove destrukcije i pada broja.

Broj leukocita <4000 ili $>34000/\text{L}$ može biti isto jedan od pokazatelja sepse, mada i normalan broj leukocita ne isključuje sepsu. Nesegmentirani granulociti $>10\%$, odnos nesegmentirani:segmentirani >0.2 . Ukupni broj neutrofila je osjetljiviji pokazatelj sepse, nego ukupan broj leukocita. Neutropenija se nalazi u stanjima majčine hipertenzije, teške perinatalne asfiksije i intrakranijskog krvarenja. Omjer neutrofila je bolji pokazatelj dijagnoze ili isključenja neonatalne sepse. U omjer se stavljaju nezreli oblici u odnosu na ukupni broj neutrofila. Broje se svi nezreli oblici neutrofila i maksimalna vrijednost omjera tijekom prvih 24 sata je 0.2. Tijekom prvih 60 sati života normalna vrijednost je do 0.12.

C-reaktivni protein (CRP) je protein akutne faze upale i nalazi se povišen ($>10\text{mg/dL}$) u 50-80% bakterijskih infekcija. Niska vrijednost CRP-a u početku infekcije nije rijetka, što ne znači da je infekcija isključena.

Nalaz likvora u novorođenačkom meningitisu je povišena razina leukocita, povišeni proteini i snižena glukoza, uz pozitivne kulture. Nalaz urednog broja stanica se javlja u 29% meningitisa uzrokovanih streptokokom grupe B, dok je u slučajevima gram-negativnih uzročnika taj broj oko 4% (10).

Kod sumnje na infekciju uzet će se odgovarajući biološki materijali za mikrobiološku analizu. Vrlo je vrijedno prije primjene antibiotika uzeti uzorak krvi i likvora, obriske pupka, nosa, ždrijela, nosa, spojnice oka, želučani sadržaj, urin, stolicu te aspirat gornjih dišnih puteva kod potrebe za strojnom ventilacijom tijekom intubacije. Prije lumbalne punkcije treba voditi računa o vrijednostima trombocita, te istu odgoditi

ako postoji trombocitopenija zbog mogućeg nastanka hematoma i kompresije spinalne moždine.

Liječenje

Zbog visoke smrtnosti i brze progresije bolesti liječenje treba započeti već pri sumnji da dijete razvija infekciju-sepsu. Izbor antimikrobne terapije temelji se na pojavnosti najčešćih uzročnika sepse i njihove osjetljivosti na antibiotike. U liječenju rane novorođenačke sepse (koja se javila prvih 5 dana) koriste se antibiotici učinkoviti protiv streptokoka grupe B i enteričkih gram-negativnih bacila.

Općenito uzevši, početno liječenje rana novorođenačke sepse optimalno je započeti kombinacijom ampicilina i aminoglikozida. Treba pratiti reaktivnost uzročnika te pojavu rezistencije na primijenjene antibiotike. Često se vidi rezistencija *Escherichia coli* na ampicilin i druge antibiotike osim na meropenem (prošireni beta-laktamski spektar).

Za liječenje kasne sepse (nakon 5. dana života) odnosno kada se sumnja na hospitalne uzročnike koriste se antibiotici koji su učinkoviti protiv uzročnika hospitalnih infekcija. Općenito uzevši, u liječenju kasne sepse nepoznata uzročnika treba misliti na mogućnost infekcije stafilokokom otpornim na beta-laktamske antibiotike (kloksacilin, vankomicin).

Liječenje sepse uz reevaluaciju izbora antibiotika po prispjeću antibiograma hemokulture se provodi 7-10 dana uz klinički i laboratorijski oporavak. U slučaju meningitisa antimikrobna terapija se provodi tijekom tri tjedna. Od drugih antibiotika treba istaknuti cefalosporine treće i četvrte generacije, zatim davanje dvojne terapije koja se pokazala učinkovitijom kod infekcija pseudomonasom (piperacilin + tazobaktam) uz aminoglikozide. Također je bitno da se uz primjenu aminoglikozida (koji su nefrotoksični i ototoksični) drži propisanih doza i intervala primjene što vrijedi i za ostale antibiotike.

Osim primjene antibiotika vrlo važna je i primjena općih mjera (održavanje volumena krvi, tlaka, diureze) potpornim lijekovima (vazomotorna potpora), primjena odgovarajućih infuzija uz derivate krvi.

U slučajevima kada sepsu prate i znakovi pneumonije može doći do pojave znakova respiratornog zatajenja kada je indicirana strojna ventilacija uz primjenu dušikovog oksida kod plućne hipertenzije. U slučaju postojanja gnojnih apscesa ili nekrotizirajućeg enterokolitisa koji zahtijeva kirurško liječenje, isto se primjenjuje uz ostale principe konzervativnog liječenja. Postoje različiti podaci o svrhovitosti liječenja bolesnika, pogotovo nedonoščadi, infuzijama imunoglobulina, no nije sa sigurnošću dokazan nedvojbena povoljan učinak (11, 12).

Literatura

1. American Academy of Pediatrics: Red Book 25th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2000:20-26.
2. Boyer KM, Gadzala CA, Burd LI i sur. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group streptococcal early-onset disease: I. Epidemiologic rationale. *J Infect Dis.* 1983;148:795-801.
3. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics.* 2005;116(3):595-602.
4. Jiang JH, Chiu NC, Huang FY, Kao HA, Hsu CH, Hung HY, Chang JH, Peng CC. Neonatal sepsis in the neonatal intensive care unit: characteristics of early versus late onset. *J Microbiol Immunol Infect.* 2004;37(5):301-6.

5. Klein JO, Marcy SM: Bacterial Sepsis and Meningitis. U: Remington JS, Klein JO ur. Infectious Diseases of the Fetus Newborn Infant. Philadelphia: Saunders 4th ed. 1995:835-78.
6. Filipović-Grčić B. Novorođenačka sepsa. XIV. Tečaj trajnog usavršavanja liječnika, Neonatologija. Zagreb: Medicinski fakultet; 2002: 36-43.
7. Klein JO, Marcy SM: Bacterial Sepsis and Meningitis. U Remington JS, Klein JO ur. Infectious Diseases of the Fetus Newborn Infant. Philadelphia: Saunders 4th ed. 1995:835-78.
8. Seaward PG, Hannah ME, Myhr TL, Farine D, et al: International multicenter term PROM study: evaluation of predictors of neonatal infection in infants born to patients with premature rupture of membranes at term. *Premature Rupture of the Membranes*. Am J Obstet Gynecol. 1998;179(3 Pt1):635-9.
9. Herson VC, Krause PJ, Einsenfeld LI i sur. Indomethacin-associated sepsis in very-low-birth-weight infants. *Am J Dis Child*. 1988;142:553-5.
10. McKenna DS, Iams JD: Group B streptococcal infections. *Seminars in Perinatology*. 1998;22:267-76.
11. Spitzer AR, Kirkby S, Kornhauser M. Practice variation in suspected neonatal sepsis: a costly problem in neonatal intensive care. *J Perinatol*. 2005;25(4):265-9.
12. Graham PL, Begg MD, Larson E, Della-Latta P, Allen A, Saiman L. Risk factors for late onset gram-negative sepsis in low birth weight infants hospitalized in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25(2):113-7.

Summary

BACTERIAL INFECTIONS OF THE NEWBORN

Jasminka STIPANOVIĆ-KASTELIĆ

Neonatal Intensive Care Unit, Department of Pediatrics,
University Hospital Rebro, Zagreb, Croatia

The incidence of neonatal sepsis is from 0.1 to 1%. In the group of neonatal sepsis we can distinguish early onset disease that occurs from birth to 5 days of life, and late onset disease that occurs after fifth day of life. Some authors distinguish very late onset disease, which occurs later in life of premature infants with very short gestational age. The causes of early onset disease originate from perinatal period, with infection starting prenatally or intrapartally. Most common bacterial causes of early onset disease are group B streptococci and *Escherichia coli*. The causes of late and very late onset disease are in hospital environment. The risk factors for development of neonatal sepsis are: premature labour, poor socioeconomic surrounding, premature rupture of the membranes, chorioamnionitis, and critically ill infant, surgical, invasive diagnostic or therapeutic procedures and long term stay in ICU etc. Clinical presentation is unspecific and includes a lot of signs. Laboratory findings of neonatal sepsis are leucocytosis with left-shifted differential, increased CRP and other mediators of inflammation (IL6, IL8, TNF, procalcitonin) and positive hemocultures. Differential diagnosis of neonatal sepsis includes galactosemia and organic acidurias. Other diseases that can present with similar clinical findings are hypoplastic left heart syndrome, coarctation of the aorta, so the correct diagnosis can sometimes be difficult. The neonatal sepsis should be treated in the neonatal intensive care units especially if there are preterm infants involved. Treatment of neonatal sepsis and accompanied infections is complicated and in many cases result in higher morbidity and mortality.

Key words: Newborn ■ perinatal infection ■ Sepsis

Received: 25. 01. 2007.

Accepted: 30. 01. 2007.