

# Opasnosti nekritične primjene antibiotika kod novorođenčadi

---

Jelavić, Ivor

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:560551>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-22**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Ivor Jelavić**

**OPASNOSTI NEKRITIČNE PRIMJENE ANTIBIOTIKA KOD NOVOROĐENČADI**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb na Klinici za pedijatriju pod vodstvom prof. dr. sc. Borisa Filipovića-Grčića, i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

## POPIS KRATICA KORIŠTENIH U RADU

<b>BHS-B</b>	beta hemolitički streptokok grupe B
<b>BMI</b>	<i>eng.</i> Body mass index hrv. indeks tjelesne mase
<b>BPD</b>	bronhopulmonalna displazija
<b>CoNS</b>	<i>eng.</i> Coagulase-negative staphylococci hrv. koagulaza negativni stafilokoki
<b>CRP</b>	C-reaktivni protein
<b>E. coli</b>	Escherichia coli
<b>ELBW</b>	<i>eng.</i> Extremely low birth weight hrv. izrazito niska porođajna masa
<b>EOS</b>	<i>eng.</i> Early onset sepsis hrv. rana novorođenačka sepsa
<b>GBS</b>	<i>eng.</i> Group B Streptococcus hrv. streptokok grupe B
<b>IVH</b>	<i>eng.</i> Intraventricular hemorrhage hrv. intraventrikularno krvarenje
<b>LBW</b>	<i>eng.</i> Low birth weight hrv. niska porođajna masa
<b>LOS</b>	<i>eng.</i> Late onset sepsis hrv. kasna novorođenačka sepsa
<b>NICU</b>	<i>eng.</i> Neonatal intensive care unit hrv. jedinica za intenzivno liječenje novorođenčadi

<b>PCR</b>	<i>eng.</i> polymerase chain reaction hrv. lančana reakcija polimeraze
<b>PCT</b>	prokalcitonin
<b>PDA</b>	<i>eng.</i> Patent ductus arteriosus hrv. perzistentni arterijski duktus
<b>PROM</b>	<i>eng.</i> Premature rupture of membranes hrv. prijevremeno prsnuće plodovih ovoja
<b>PVL</b>	periventrikularna leukomalacija
<b>RDS</b>	respiratorni distres sindrom
<b>SP-A</b>	<i>eng.</i> Surfactant protein A hrv. protein A surfaktanta
<b>SP-D</b>	<i>eng.</i> Surfactant protein D hrv. protein D surfaktanta
<b>VLBW</b>	<i>eng.</i> Very low birth weight hrv. vrlo niska porođajna masa

## Sadržaj

### Sažetak

### Summary

<b>1. Uvod</b> .....	1
1.1. Rana novorođenačka sepsa.....	1
1.1.1. Epidemiologija rane novorođenačke sepse.....	1
1.1.2. Rizični čimbenici rane novorođenačke sepse .....	2
1.2. Kasna novorođenačka sepsa.....	2
1.2.1. Epidemiologija kasne novorođenačke sepse.....	2
1.2.2. Rizični čimbenici kasne novorođenačke sepse .....	3
1.3. Kliničke karakteristike EOS i LOS .....	3
<b>2. Nedonoščad</b> .....	3
2.1. Povećan rizik za infekcije u nedonoščadi .....	4
2.1.1. Čimbenici koji pogoduju pojačanoj osjetljivosti nedonoščadi .....	4
<b>3. Dijagnostika novorođenačke sepse</b> .....	5
3.1. Hemokulture.....	5
3.2. C-reaktivni protein i prokalcitonin .....	6
3.3. Krvna slika .....	6
3.4. Presepsin.....	7
3.5. Lančana reakcija polimeraze (PCR).....	7
<b>4. Sadašnja praksa skrbi u neonatalnoj jedinici intenzivnog liječenja (NICU)</b> .....	8
4.1. Pregled dostupnih antibiotika i trenutna praksa u NICU .....	8
4.2. Varijacije u propisivanju antibiotika .....	9
4.3. Intrapartalna izloženost antibioticima i antibiotska profilaksa majki .....	9
4.4. Kriteriji za prestanak antibiotske terapije.....	10
<b>5. Neželjene posljedice antibiotske terapije novorođenčadi</b> .....	11
5.1. Mikrobiom i antibiotska terapija .....	11

5.1.1.	Uloga mikrobioma .....	11
5.1.2.	Posljedice promjene mikrobioma uslijed djelovanja antibiotske terapije.....	12
5.2.	Najčešći neposredni neželjeni ishodi neracionalne primjene antibiotika (NEC i LOS)	13
5.2.1.	Specifičnosti aminoglikozida.....	14
5.2.2.	Bronhopulmonalna displazija .....	14
5.3.	Odgođene neželjene posljedice antibiotske terapije.....	15
5.3.1.	Utjecaj antibiotske terapije na tjelesnu masu.....	15
5.3.2.	Astma .....	16
<b>6.</b>	<b>Mogućnosti za promjenu dosadašnje prakse skrbi o novorođenčadi.....</b>	<b>16</b>
6.1.	Dojenje .....	16
6.2.	Nadzor nad propisivanjem antibiotika u NICU.....	17
<b>7.</b>	<b>Zaključak.....</b>	<b>18</b>
<b>8.</b>	<b>Zahvale .....</b>	<b>19</b>
<b>9.</b>	<b>Literatura .....</b>	<b>20</b>
<b>10.</b>	<b>Životopis.....</b>	<b>27</b>

## **SAŽETAK**

Ivor Jelavić

### **Opasnosti nekritične primjene antibiotika kod novorođenčadi**

Antibiotici su danas nedvojbeno najkorišteniji lijekovi u jedinicama za intenzivno liječenje novorođenčadi (NICU). Primarni razlog primjene antibiotika kod novorođenčadi je liječenje i prevencija novorođenačke sepsse. Novorođenačka sepsa dijeli se na ranu i na kasnu, tako da se čimbenici koji pogoduju nastanku kao i uzročnici ove dvije vrste sepsse razlikuju. Nedonoščad spada u posebno rizičnu skupinu kada je u pitanju razvoj sepsse. Značajan problem leži u ispravnom postavljanju dijagnoze zbog nespecifičnosti kliničke slike. Danas su najkorištenije dijagnostičke metode za dijagnozu sepsse kompletna krvna slika, CRP (C-reaktivni protein), prokalcitonin, hemokulture dok se neke novije metode presepsin, PCR (polymerase chain reaction) još istražuju.

Ampicilin i gentamicin danas su najčešće propisivani antibiotici u NICU. Propisivanje antibiotika vrlo je varijabilno te se razlikuje od ustanove do ustanove. U kriterije za započinjanje terapije spadaju evaluacija čimbenika rizika za razvoj sepsse koji čine klinički znakovi, porođajna masa, stupanj prematuriteta, kolonizacija majke streptokokom grupe B (GBS), trajanje rupture plodovih ovoja te intrapartalna antibiotička profilaksa majke. Terapija se u pravilu prekida nakon laboratorijskog praćenja smirivanja upalnih parametara.

Štetne posljedice neadekvatnog korištenja antibiotika najoportunije bi bilo podijeliti na neposredne i odgođene. Vjeruje se da većina štetnih posljedica antibiotske terapije proizlazi iz njihovog učinka na razvoj fiziološke flore. U neposredne posljedice spada stvaranje rezistentnih sojeva, povećani rizik za razvoj nekrotizirajućeg enterokolitisa, bronhopulmonalne displazije, retinopatije pa čak i povećana smrtnost. Pod odgođene štetne posljedice misli se napose na poremećaje u dobivanju tjelesne mase i astmu.

Programi pojačanog nadzora nad ordiniranjem antibiotika i naglašavanje važnosti dojenja otvaraju mogućnost za smanjenje izlaganja novorođenčadi štetnim učincima antibiotske terapije.

**Ključne riječi:** antibiotici, sepsa, dijagnostika, štetne posljedice



## **SUMMARY**

Ivor Jelavić

### **Risk of inappropriate use of antibiotics in newborn**

Antibiotics are clearly most prescribed drugs in neonatal intensive care units (NICU) today. The primary reason behind antibiotic use is the treatment and prevention of sepsis in infants. Sepsis in infants is divided into two categories - early onset sepsis (EOS) and late onset sepsis (LOS), and there exists a difference in terms of the risk factors and the causative agents related to these two sepsis groups. Preterm infants show especially high risk for development of sepsis. Correctly diagnosing sepsis is a relevant issue due to the unspecificity of its clinical signs. The most commonly used diagnostic methods currently include complete blood count, CRP (C-reactive protein), procalcitonin and hemocultures while some less common methods such as presepsin and PCR (polymerase chain reaction) are also being researched.

Ampicilin and gentamicin are the most commonly prescribed antibiotics in NICUs. Antibiotic prescription is very variable and it differs from medical institution to medical institution. Criteria used for assessing whether to commence antibiotic therapy include evaluation of risk factors which consist of: clinical presentation, weight at birth, degree of prematurity, group B streptococci (GBS) colonisation of the mother, duration of membrane rupture and maternal intrapartum antibiotic prophylaxis. The treatment is generally discontinued after laboratory results demonstrate a calming of inflammation markers.

Harmful effects of antibiotics are best divided into those that are immediate and those that are delayed. It is believed that the majority of the harmful consequences of antibiotic treatment comes from their effect on the development of physiological flora. Antimicrobial resistance, increased risk of necrotising enterocolitis (NEC), bronchopulmonary dysplasia, retinopathy and even increased mortality all fall under immediate consequences of antibiotic overtreatment. The most important delayed consequences are the disruption of normal weight gain and asthma.

Antibiotic stewardship programs and emphasizing the role of breastfeeding are considered to be important for the decrease of newborn infant exposure to the harmful effects of antibiotic treatment.

Keywords: antibiotics, sepsis, diagnostic, harmful effects

## 1. Uvod

Novorođenačka sepsa još uvijek predstavlja jednu od glavnih opasnosti po život i zdravlje novorođenčadi. Kao novorođenačku sepsu definiramo svaku infekciju djeteta unutar prvih 28 dana života u kojoj je zahvaćen i krvotok (1). Ovo stanje životno je ugrožavajuće te su izazovi u njegovom liječenju brojni. Incidenciju novorođenačke sepse možemo opravdano smatrati jednim od pokazatelja kvalitete zdravstvene skrbi, tako je incidencija novorođenačke sepse u razvijenim zemljama između 1 i 12 zabilježenih slučajeva na 1000 živorođene djece, dok se ta brojka penje na 38 zabilježenih slučajeva na 1000 živorođene djece u zemljama u razvoju (2). Usprkos svom napretku na području novorođenačke skrbi i značajnom smanjenju incidencije novorođenačke sepse ovo stanje i dalje ostaje najznačajniji faktor mortaliteta i morbiditeta u novorođenčadi te bitan javnozdravstveni problem (3).

Novorođenačka sepsa se u praksi dijeli na kasnu (LOS) i ranu (EOS). Rana sepsa nastaje tokom prva 3 dana života (najčešće već unutar prvih 24 sata) dok kasna nastaje iza 3. dana života (4).

### 1.1. Rana novorođenačka sepsa

#### 1.1.1. Epidemiologija rane novorođenačke sepse

Otprilike 70% svih uzročnika EOS otpada na GBS i E.coli dok su ostali uzročnici *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*, *Viridans streptococci*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* i *Pseudomonas aeruginosa* (5). Infekcija uzročnicima EOS-a zbiva se intrapartalno ili prepartalno bilo direktnim kontaktom uzročnika s plodovim ovojima ili ascenzijom u uterus mikroorganizama kojima su kolonizirane vanjske sluznice majke.

U terminske novorođenčadi BHS-B je i dalje vodeći uzročnik rane sepse (0.5 na 1000 živorođene djece u razvijenim zemljama i 10 na 1000 živorođene djece u RH), dok su najčešći uzročnici kod nedonoščadi gram negativne bakterije crijevne flore kao i *Pseudomonas* (6).

Učestalost rane novorođenačke sepse u terminske novorođenčadi iznosi oko 1-2 slučaja na 1000 živorođene djece dok se kod nedonoščadi (osobito onoj koja spadaju u skupinu s vrlo

niskom porođajnom masom) taj broj penje na oko 15-30 na 1000 živorođene djece (6). Ukupna je smrtnost novorođenačke sepsse između 5-10 % (ukoliko je uz sepsu prisutan i meningitis tada je smrtnost oko 10%)(6).

### 1.1.2. Rizični čimbenici rane novorođenačke sepsse

Kada su u pitanju rizični čimbenici za razvoj EOS-a oni se mogu podijeliti na one koji potječu od majke i one koji se tiču djeteta. Čimbenici koji pogoduju razvoju EOS-a od strane djeteta su prvenstveno porođajna masa i gestacijska dob (7), pored toga značajni faktori su i nizak Apgar zbroj, fetalni distress te reanimacija novorođenačeta (8) kao i aspiracija mekonija (9). Rizik za razvoj EOS-a također je povećan i kod višeplođnih trudnoća (8). Posljedice ovih infekcija su agresivne infekcije fetusa i novorođenačeta, a ponekad i mrtvorodenost (ukoliko je dijete patogeno izloženo intarapartalno) (10).

U maternalne rizične čimbenike ubrajaju se GBS kolonizacija porođajnog kanala, GBS bakterijurija, prethodni porod pri kojem se kod djeteta razvila invazivna bolest uzrokovana GBSom, prolongirana ruptura plodovih ovoja (puknuće ovoja  $\geq 18$  sati prije poroda) i povišena tjelesna temperatura majke (8). Također su nam značajne i urinarne infekcije majke (posebice u zadnjem trimestru) te korioamnionitis (11,12). Uočeno je također da davanje antibiotika majci  $>4$  sata prije poroda smanjuje rizika za razvoj EOS (13).

## 1.2. Kasna novorođenačka sepsa

### 1.2.1. Epidemiologija kasne novorođenačke sepsse

Oko 70% uzročnika LOSa otpada na Gram pozitivne bakterije i to većinom na CoNS dok su od Gram negativnih značajne E.coli, Enterobacter, Pseudomonas i Klebsiella (14). Rizične čimbenike za kasnu novorođenačku sepsu također čine nedonošenost i mala porođajna težina kao i čimbenici okoline.

Incidencija kasne novorođenačke sepsse varira ovisno o razvijenosti zdravstvene skrbi te se kreće od 0.61% do 14.2% među hospitaliziranom novorođenačadi (14), s time da je ovo stanje znatno češće u nedonoščadi gdje se bilježi incidencija između 20-38% (15).

### 1.2.2. Rizični čimbenici kasne novorođenačke sepsse

Pod rizične čimbenike misli se prvenstveno na faktore okoline kao što su nozokomijalne infekcije i invazivne dijagnostičke i terapijske procedure (operacije, mehanička ventilacija, kateterizacija). Zanimljivo je i da razvoju LOS-a pogoduje i parenteralna prehrana u trajanju dužem od 10 dana (15).

### 1.3. Kliničke karakteristike EOS i LOS

Klinički znakovi novorođenačke sepsse nespecifični su i nisu ni približno upadljivi kao u odraslih pacijenata. U rane znakove sepsse ubrajaju se smanjena spontana aktivnost, slabo sisanje, apneje, bradikardija, tahikardija i temperaturna nestabilnost kao i žutica, respiratorni distres, konvulzije, iritabilnost, povraćanje proljev, letargija, cijanoza te abdominalna distenzija (4,6,16).

Zanimljivo je da postoji određena raspodjela simptoma između EOS-a i LOS-a. Tako se bilježi da se kod novorođenčadi kojima je dijagnosticirana EOS češće javljaju respiratorni distres, novorođenačka žutica, asfiksija i plućna hipertenzija, dok su kod onih kojima je dijagnosticiran LOS učestaliji vrućica, slabije uzimanje hrane i abdominalna distenzija (17). Upravo je nespecifičnost znakova sepsse glavni razlog prekomjernog (profilaktičkog) propisivanja antibiotika.

## 2. Nedonoščad

Nedonoščad predstavlja posebno ranjivu i specifičnu skupinu novorođenčadi, razlog tome leži u malenoj tjelesnoj masi te nerazvijenim organskim sustavima što ih čini jako podložnima vanjskim utjecajima.

Prema porođajnoj masi novorođenčad se dijeli na onu niske porođajne mase (LBW) tj. lakšu od 2500g, vrlo niske porođajne mase (VLBW) tj. lakšu od 1500g i onu izrazito niske porođajne mase (ELBW) tj. lakšu od 1000g. Prematuritetom se smatra svaki porođaj prije 37. tjedna te se u praksi dijeli na kasni prematuritet (gestacijska dob između 34 tjedna i 36 tjedana i 6 dana), umjereni prematuritet (gestacijska dob između 32 tjedna i 33 tjedna i 6

dana), vrlo rani prematuritet (gestacijska dob između 28 tjedana i 31 tjedan i 6 dana) te izraziti prematuritet (gestacijska dob manja od 28 tjedana) (18).

## 2.1. Povećan rizik za infekcije u nedonoščadi

Kada je u pitanju nedonoščad i antibiotska terapija svi podatci nedvojbeno ukazuju na to da se najviše antibiotika troši upravo na ovu grupu novorođenčadi. Tako je zabilježeno da preko 75% VLBW i preko 80% ELBW novorođenčadi bude podvrgnuto antibiotskoj terapiji unutar prvih 72 sata svog života i to zbog rizika od razvoja EOS-a (19,20). Ovakva praksa ima svoje pokriće u činjenici da novorođenačka sepsa za sobom često povlači sekvele koje se mogu vrlo negativno odraziti na normalan neurokognitivni razvoj (21) te se iz toga razloga često profilaktički propisuju antibiotici kako bi se izbjegle ove komplikacije.

Također incidencija sepse u ovoj populaciji je puno veća nego u terminske novorođenčadi. Tako se EOS (potvrđena sa pozitivnom hemokulturom) javlja u čak 1% VLBW novorođenčadi, što predstavlja 20 puta veću incidenciju u usporedbi sa novorođenčadi težom od 2500 g (22). LOS (potvrđen pozitivnom hemokulturom) javlja se u približno 20% ELBW novorođenčadi (23). Isto tako smatra se da su ELBW populaciji infekcije i nekrotizirajući enterokolitis (NEC) odgovorni za velik broj smrti koji se kreće od 22% pa čak do 62% (24).

Jednako tako mora se uzeti u obzir da su kod ove populacije često neophodne intenzivističke metode liječenja (25) koje, iako spasonosne, sa sobom nose dodatne rizike po zdravlje novorođenčeta (među kojima su rizici infekcije najznačajniji).

### 2.1.1. Čimbenici koji pogoduju pojačanoj osjetljivosti nedonoščadi

Ova sklonost pobolu proizlazi iz toga što kod nedonoščadi nije dovršen razvoj obrambenih mehanizama koji se inače zbiva in utero (napose u zadnjem trimestru). Tako u zadnjem trimestru trudnoće žlijezde lojnice proizvode kazeozni verniks koji sadrži antimikrobne proteine i peptide (26). Koži i sluznicama potrebno je neko vrijeme nakon rođenja (u pravilu period od nekoliko tjedana) da bi sazrijeli i tako postali efikasne barijere, što je dijete niže gestacijske dobi taj je period duži te je podložnost zarazama veća (25).

Značajna je isto tako i sklonost respiratornim infekcijama kod nedonoščadi, koja počiva na tome da alveolarne stanice tipa II uz surfaktant, zbog nedostatne proizvodnje surfaktanta javlja se RDS (respiratorni distress sindrom), proizvode i SP-A i SP-D proteine koji imaju ulogu u nespecifičnoj imunosti (25), budući da su kod nedonoščadi pluća nedovoljno razvijena ovaj je mehanizam nespecifične imunosti narušen te iz toga proizlazi sklonost respiratornim infekcijama uz sklonost razvoja RDS-a.

Jednako tako efikasnost komplementa (koja je i u terminske djece značajno slabija nego kod odraslih) kod nedonoščadi je značajno reducirana (27). Kada je u pitanju funkcija neutrofila, literatura pokazuje da je kod nedonoščadi narušen svaki aspekt njihovog djelovanja (kemotaksija, dijapedeza i fagocitoza) (28). Novorođenačka populacija (i terminska djeca i nedonoščad) imaju slabiju mogućnost diferencijacije CD4 limfocita u Th1 odgovor (25) dok je u slučaju B limfocita značajno smanjena proizvodnja svih razreda protutijela (29).

### **3. Dijagnostika novorođenačke sepse**

Dijagnostika novorođenačke sepse predstavlja posebno težak izazov, razlog za to leži u nespecifičnosti simptoma, nedovoljnoj osjetljivosti i specifičnosti dostupnih dijagnostičkih metoda za novorođenačku populaciju te u osobinama samog novorođenčeta (koje su značajno drukčije od ostalih dobnih skupina).

#### **3.1. Hemokulture**

Kod postavljanja dijagnoze presudna je izolacija uzročnika u hemokulturama te se ova metoda još uvijek smatra zlatnim standardom. Uz hemokulture često se rade i urinokulture i lumbalne punkcije budući da se uz bakterijemiju žele isključiti i infekcije mokraćnog sustava i središnjeg živčanog sustava (SŽS). Iako slovi za zlatni standard hemokulturu prate određeni nedostaci, kao što su niska osjetljivost i relativno dugo čekanje rezultata (48-72 sata)(30). Također brojni su čimbenici koji mogu utjecati na rezultat pretrage kao što su: kontaminacija usljed nedostatne dezinfekcije mjesta uzorkovanja, uzimanje antibiotika od strane majke i nedovoljna količina uzetog uzorka (31). Kako bi se pokušale izbjeći neke od ovih otegotnih okolnosti zadnjih godina iskušava se metoda uzimanja 2 uzorka hemokultura s dva različita mjesta istovremeno, čime se poboljšava detekciju patogena (32). Premda sepsa

podrazumijeva prisutnost patogena (33) u neonatologiji postoji pojam sepse s negativnom kulturom, odnosno stanja u kojemu su prisutni znakovi SIRS-a bez izolacije patogena (34). Upravo ova praksa empirijskog propisivanja antibiotika bez izolacije uzročnika, najzaslužnija je za prekomjerno korištenje antibiotika u NICU (35,36).

### 3.2. C-reaktivni protein i prokalcitonin

C-reaktivni protein (CRP) i prokalcitonin (PCT) dobro su poznati biljezi upalnih zbivanja tako da su svoju primjenu našli i u neonatologiji. CRP je nespecifični protein kojega luče hepatociti, njegova koncentracija raste 12-24 sata nakon izlaganja endotoksinima, a pored infekcije na njegovu koncentraciju mogu utjecati i različiti neinfektivni uzroci (fetalni stres, porod, majčina vrućica) te se zbog toga smatra nespecifičnim markerom upale (37). Pored uzorkovanja serumskog CRP-a istražuje se i korištenje CRP-a iz sline u dijagnostičke svrhe, velika prednost ove metode leži u njenoj neinvazivnosti, ali za sada ova metoda ne daje obećavajuće rezultate (38). Znakovito je da je koncentracija CRP-a značajno niža kod EOS-a nego kod LOS-a (39).

Prokalcitonin je prekursor proteina kalcitonina, proizvode ga hepatociti i monociti, njegova se koncentracija rapidno povećava unutar 4 sata od ekspozicije bakterijskim endotoksinima (37), prokalcitonin se smatra specifičnijim markerom od CRP-a koji bolje indicira nužnost antibiotske terapije te je stoga njegova povišena koncentracija jedan od važnih čimbenika (40). Radi uspješnijeg postavljanja dijagnoze sepse (naročito kod negativnih hemokultura) prakticira se simultano određivanje PCT-a i CRP-a (41).

### 3.3. Krvna slika

Kod krvne slike najvažnije su nam vrijednosti bijelih krvnih stanica jer su za novorođenačku sepsu jako specifični nalazi leukopenije ( $< 4 \times 10^9$ ) i leukocitoze ( $> 20 \times 10^9$ ), nalaz trombocitopenije ( $< 30 \times 10^6$ ) specifičan je, ali se kasno javlja (4). Kompletna krvna slika (KKS) ipak ima ograničenja u specifičnosti i osjetljivosti i stoga se ova pretraga uvijek gleda zajedno sa ostalim markerima upalnog zbivanja (npr. kombinacija s CRP-om postiže značajno bolje prognostičke vrijednosti nego kada se gleda samostalno) (37). Pored apsolutne vrijednosti bijelih krvnih stanica, u postavljanju dijagnoze sepse svoju ulogu imaju i omjeri

pojedinih loza krvnih stanica, kao i udio diferenciranih stanica. Specifično, značajni su omjeri neutrofilima/limfocitima (NLR) i trombocitima/limfocitima (PLR), premda dijagnostički potencijal za ove metode postoji one se još uvijek rutinski ne primjenjuju u neonatologiji zbog malog broja studija na toj populaciji (38). Važan i specifičan pokazatelj sepse (od 2. dana života) jest i prisutnost više od 20% nesegmentiranih neutrofila u krvi (4). Generalno je pravilo da KKS pokazuje to veću specifičnost i osjetljivost što je novorođenče starije (39).

### 3.4. Presepsin

Presepsin odnosno topivi podtip CD14, je specifični receptor visokog afiniteta za komplekse lipopolisaharida te je uključen u prepoznavanje brojnih bakterijskih produkata (42).

Korištenje ovoga biljega učestalo je u odraslih dok su podaci za novorođenčad veoma šturi. Presepsin ima veliki potencijal za primjenu u dijagnostici sepse kod novorođenčadi iz razloga što je pokazao visoku specifičnost i rani porast koncentracije te da na njegovu dinamiku ne utječu gestacijska i postnatalna dob kao što je slučaj sa prokalcitoninom (43). Također prema pojedinim studijama presepsin se pokazao kao vrijedan samostalan pokazatelj provjere odgovora na antibiotsku terapiju (44). Iz svega ovoga jasno je da se radi o veoma obećavajućem biljegu čija se šira upotreba u neonatologiji tek očekuje.

### 3.5. Lančana reakcija polimeraze (PCR)

Korištenje PCR (polymerase chain reaction) testiranja za dijagnozu sepse nije nešto što se široko primjenjuje u neonatologiji iako potencijal za to postoji. Prednosti PCR testa u odnosu na hemokulturu su kraće vrijeme do dobivanja rezultata te mogućnost identifikacije više uzročnika ukoliko se koriste multiplex PCR, stoga bi se ovaj test mogao koristiti kao komplementaran hemokulturama (45). Dodatna i važna prednost ovoga testa jeste i ta što zahtijeva malu količinu nukleinskih kiselina bakterije (46), čime se omogućava identifikaciju patogena i nakon što je već započeta antibiotska terapija, za razliku od hemokultura (47). Također postoji korelacija između broja ciklusa potrebnih za detekciju uzročnika i pojave kliničkih znakova sepse, odnosno zapaženo je da se veći broj znakova očituje kada je potrebno manje od 35 ciklusa za detekciju uzročnika (<35 Cq) (48), ovaj podatak govori u



prilog tome da bi se PCR test uz klinički pregled mogao koristiti kao valjani nalaz za dijagnozu sepse.

#### **4. Sadašnja praksa skrbi u neonatalnoj jedinici intenzivnog liječenja (NICU)**

##### 4.1. Pregled dostupnih antibiotika i trenutna praksa u NICU

Antibiotici su danas uvjerljivo najčešće ordinirani lijekovi u NICU (49), neke studije navode podatke da je čak 10% ukupne novorođenačke populacije izloženo antibiotskoj terapiji u prvim postnatalnim danima (50). Cilj antibiotske terapije je smanjiti mortalitet i morbiditet. Izbor antibiotika temeljit će se na dobi novorođenčeta u kojoj su nastali simptomi (kako bi se razlikovali EOS i LOS), podacima o najčešćim uzročnicima i na podacima o osjetljivosti pojedinih uzročnika na antibiotike (51–53). Najčešće propisivane skupine antibiotika u NICU su beta-laktamski antibiotici (penicilini i cefalosporini), aminoglikozidi (gentamicin) i glikopeptidi (vankomicin) (54).

Simultano propisivanje više različitih antibiotika česta je praksa. Za to postoji više razloga: pojačavanje terapijskog djelovanja, pokrivanje više potencijalnih uzročnika odjednom (napose važno kod empirijskog propisivanja), smatra se da korištenje više različitih antibiotika istovremeno otežava razvoj rezistentnih mikroorganizama (55–57).

Najčešće korištena prva linija terapije i za EOS i za LOS je kombinacija beta-laktamskih antibiotika (najčešće ampicilina, flukloksacilina i penicilina) u kombinaciji sa aminoglikozidima (najčešće gentamicin) (5,51–53). Međutim u zadnje vrijeme bilježi se promjena protokola za antibiotsko liječenje zbog pojave rezistentnih sojeva.

Stoga se danas sve češće bilježi upotreba cefalosporina (najčešće cefotaksima) i glikopeptida (najčešće vankomicina) kao prve linije terapije i to naročito u liječenju LOS-a (58,59) zbog pojave rezistencije među najčešćim uzročnicima (uglavnom CoNS) (51). Alternativna prva linija terapije za EOS je kombinacija ampicilina s cefalosporinom 3. generacije (najčešće cefotaksimom) (58,59).

Kako bi antibiotska terapija bila efikasnija, važan korak je izolacija uzročnika te propisivanje antibiotske terapije sukladno nalazu antibiograma. Trenutni podatci govore o tome da se bakterije identificiraju u otprilike jedne trećine pacijenata (60–62). Identifikacija točnoga

uzročnika dovodi do korekcije terapije čime se postiže bolji ishod liječenja i potencijalno korištenje antibiotika užeg spektra čime se mogu izbjeći nuspojave koje donosi upotreba antibiotika širokog spektra.

#### 4.2. Varijacije u propisivanju antibiotika

Premda su antibiotici uvjerljivo najčešće korišteni lijekovi u svim NICU širom svijeta zanimljivo je da njihova upotreba jako varira tako da je de facto pravilo da svaka NICU slijedi svoj protokol. Tako je jedna studija (Francuska, 2015.) provedena na 44 NICU otkrila da postoji i do 32 različita protokola za pojedine antibiotike (ukupno je otkriveno 444 različita režima propisivanja za 41 promatrani antibiotik) (63). Velika studija iz Sjedinjenih Američkih Država (Kalifornija, 2015.) koja je uključivala 127 NICU i oko 50 000 pacijenata pronašla je četrdeseterostruku varijaciju u propisivanju antibiotika iako se mortalitet, incidencija NECa i infekcija kao i količina operacija kojima su pacijenti bili podvrgnuti nisu značajno razlikovali između ustanova (64). Analiza rada 89 NICUa koji su sudjelovali u studiji o izloženosti novorođenčadi ekscipijentima (European Study of Neonatal Exposure to Excipients) otkrila je značajne varijacije u propisivanju najčešće korištenih antibiotika s jako učestalom praksom hiperdoziranja i hipodoziranja pojedinih lijekova (65).

Jedan od razloga zašto pojedine ustanove prekomjerno propisuju antibiotike zasigurno jest i onaj financijski. Tako je analiza troškova u Ujedinjenom Kraljevstvu pokazala da ukoliko se provodi screening na temelju čimbenika rizika troškovi izbjegavanja jedne smrti nastale ranom GBS-om sepsom iznose £746,579 dok se primjenom antibiotika profilaktički na sve suspektne pacijente troši £533,683 za sprječavanje jedne smrti izazvane ranom GBS sepsom (66).

#### 4.3. Intrapartalna izloženost antibioticima i antibiotska profilaksa majki

Također je važno napomenuti da se prvo izlaganje dijeteta antibioticima često zbiva in utero. Tako se navodi da i do 40% trudnica u SAD-u prima antibiotike kako bi se izbjegle komplikacije po majku i fetus (67), ovakva praksa može se smatrati opravdanom budući da je u toj zemlji između 10-30% žena kolonizirano GBSom (68). Za profilaksu se koriste penicilin, cefazolin i ampicilin, dok se ostali antibiotici ne smatraju odgovarajućom terapijom

(iako je ova praksa dovela do značajnog smanjenja broja EOS-a uzrokovanih GBS-om, procjenjuje se da je potrebno liječiti 700 žena da bi se izbjegao 1 slučaj sepse) (68). Antibiotici se trudnicama također daju kod asimptomatske bakterijurije, pijelonefritisa, PROM-a (Premature rupture of membranes) i kod liječenja korioamnionitisa pri porodu (69,70).

Iako većina djece majki s korioamnionitisom i s pozitivnom hemokulturama razvije simptome EOS unutar 6 sati od poroda, zabilježeni su i slučajevi novorođenčadi majki s korioamnionitisom koji su ostali asimptomatski čak i 72 sata nakon poroda usprkos pozitivnim hemokulturama (u tim slučajevima uglavnom su bili izolirani GBS, *Enterococcus faecalis*, *Hemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* i *E. coli*) (80,81). Temeljem ovih podataka kao i činjenice da je korioamnionitis prisutan u 3-10% terminskih trudnoća procjenjuje se da bi se trebalo liječiti između 450-1500 djece za svako asimptomatsko novorođenče s EOS-om (80).

Jednako tako intrapartalno izlaganje ampicilinu povezano je sa infekcijom novorođenčadi sojevima *E.coli* rezistentnima na ampicilin (75). Prema podacima ORACLE 1 studije intrapartalno izlaganje djeteta ko-amoksiklavu povezano je s četiri puta većim rizikom za razvoj NECa (60). Izlaganje majki antibioticima u drugom i trećem trimestru povezano je s razvojem astme i pretilosti u djece (76,77).

#### 4.4. Kriteriji za prestanak antibiotske terapije

Kao što je ranije navedeno klinička slika i laboratorijski nalazi mogu biti vrlo nejasni kod novorođenačke sepse. Stoga se značajan dio antibiotske terapije propisuje empirijski sukladno podacima o rizičnim čimbenicima i subjektivnom dojmu kliničara. S obzirom da ovakva praksa često vodi tome da se antibiotici jako često propišu onima kojima nisu potrebni, nastoje se formirati jasni okviri kada je moguć prekid antibiotske terapije kako bi se smanjilo nepotrebno izlaganje novorođenčadi štetnim nuspojavama.

Tako NICE smjernice (53) navode da se kod novorođenčadi kojima je propisan antibiotik zbog sumnje na sepsu prati CRP 18-24 sata od početka terapije kako bi se uočio terapijski odgovor. NICE smjernice (53) također navode da je opravdano ukinuti antibiotsku terapiju nakon 48 sati u sljedećim slučajevima: hemokulture su negativne, klinička sumnja koja bi upućivala na sepsu je bila slaba, dijete se klinički doima dobro, CRP nije visok. Cordero i

Ayers su u svojoj studiji došli do vrlo interesantnog zapažanja, naime ustanovili su da grupa ELBW novorođenčadi koja je primala antibiotsku terapiju ampicilin+aminoglikozid  $\leq 3$  dana imala manje izgleda da će im biti ordiniran treći lijek (vankomicin, amfotericin ili oksacilin) u usporedbi s grupom koja je istu terapiju primala  $\geq 7$  dana (71). Za određivanje trajanja antibiotske terapije također je važno promatrati odgovor na terapiju i mogućnost antibiotika da proдре do svih sijela infekcije u slučaju (endokarditisa, meningitisa, encefalitisa i osteomijelitisa) (2).

Važno je i napomenuti da kod doziranja terapije treba računati i na fiziološke osobine novorođenčeta, naime zbog niže glomerularne filtracije i tubularne ekskrecije farmakokinetika i farmakodinamika lijekova u ovoj populaciji može biti promijenjena (72).

## **5. Neželjene posljedice antibiotske terapije novorođenčadi**

Neželjene posljedice antibiotske terapije najjednostavnije je podijeliti na neposredne i odgođene. Pod neposredne posljedice prvenstveno se ubrajaju razvoj rezistentnih sojeva, kandidijaza te razvoj NEC-a i drugih morbiditeta u novorođenačkoj dobi kao i smrtni ishod. U odgođene posljedice ubrajaju se poremećaji razvoja imunološkog sustava te posljedična sklonost astmi kao i smetnje u normalnom fizičkom rastu. Smatra se da i neposredne i odgođene posljedice antibiotske terapije nastaju kao posljedica promjene fiziološke flore novorođenčeta uslijed djelovanja antibiotika.

### **5.1. Mikrobiom i antibiotska terapija**

#### **5.1.1. Uloga mikrobioma**

U novije vrijeme sve se više pažnje pridaje utjecaju mikrobioma na održavanje ravnoteže između zdravlja i bolesti (73,74) i njegovoj ulozi u rastu i razvoju djeteta naročito u prvim godinama života (75). Mikrobiom kod ljudi ima brojne uloge kao što su osiguravanje esencijalnih nutrijenata, metaboliziranje prehrambenih vlakana u masne kiseline kratkih lanaca, osiguravanje pravilnog razvoja imunološkog sustava angiogenezu, normalno funkcioniranje endotelne barijere (76,77).

Na mišjim modelima nađena je korelacija između crijevne mikrobiote i njenog utjecaja na optimalnu mijelinizaciju (posebice u prefrontalnom korteksu) (77). Također je otkriveno da stanice mikroglije pored svoje imunološke funkcije u mozgu, imaju ulogu i u formiranju moždanih sveza i da se baš stanice mikroglije nalaze pod kontrolom crijevne mikrobiote (77). Zanimljivo, u odsustvu mikrobiote stanice mikroglije imaju smanjen imunološki odgovor što se tumači time da je crijevna mikrobiota nužna za razvoj imunološkog sustava kako periferno, tako i u CNS-u (77). Ova otkrića potencijalno mogu značajno pomoći i u kliničkoj medicini, povlačenjem paralele sa ovim mišjim modelima budući da mnoga djeca s poremećajima iz spektra autizma pate upravo od gastrointestinalnih problema (bol, plinovi, proljev, konstipacija) (77).

U mikrobiomu zdravog terminskog novorođenčeta porođenoga vaginalnim putem u ranom postnatalnom razdoblju u probavnom traktu dominiraju rodovi *Lactobacillus*, *Prevotella* i *Sneathia* spp. Međutim nakon par mjeseci prisutniji su rodovi *Bifidobacterium* i *Bacteroides* (75). Kod poroda carskim rezom dominiraju bakterije koje su prisutne na koži prvenstveno *Staphylococcus* i *Propionibacterium* (78). Mikrobiomom nedonoščadi, zbog boravka u bolnici te kateterizacija i intubacija, mahom dominiraju komenzalne bakterije a najviše *Staphylococcus epidermis*, *Klebsiella pneumoniae* i *Escherichia coli* (78). Za *Bifidobacterium* i *Lactobacillum* smatra se da imaju blagotvorna svojstva, djelujući prvenstveno kao probiotici (79).

### 5.1.2. Posljedice promjene mikrobioma uslijed djelovanja antibiotske terapije

Prenatalna izloženost antibioticima kao i empirijska primjena nakon rođenja vodi do manje raznolikosti mikrobioma novorođenčeta kao i do povećane kolonizacije potencijalno patogenim bakterijama iz reda gram negativnih *Enterobacteriaceae* (tu spadaju *Salmonella*, *E. coli*, *Klebsiella* i *Shigella*) čime se povećava rizik nastanka sepse (80).

Ovaj problem napose je izražen kod primjene antibiotika širokog spektra (cefalosporini treće i četvrte generacije, karbapenemi, gentamicin), ovakva praksa također otvara mogućnost za prijenos rezistentnih bakterija po medicinskim ustanovama ili u zajednicu (81). Upotreba cefalosporina širokog spektra značajno se smanjila budući da se ti antibiotici dovode u vezu s razvojem rezistentnih sojeva i invazivnom kandidijazom (82).

## 5.2. Najčešći neposredni neželjeni ishodi neracionalne primjene antibiotika (NEC i LOS)

Velika studija iz Kanade (na preko 14 000 VLBW novorođenčadi) promatrala je incidenciju komplikacija u ovisnosti o trajanju antibiotske terapije (kao komplikacije su definirani smrtni ishod i teški morbiditeti: intraventrikularno krvarenje (IVH), periventrikularna leukomalacija (PVL), retinopatija, kronična plućna bolest i infekcija stečena u bolnici) (83). Ta studija je uočila da je skupina koja je primala antibiotsku terapiju u trajanju od 3 do 7 dana bila u većem riziku za razvoj neke od navedenih komplikacija u usporedbi sa grupama koje nisu primale antibiotike ili su ih primale u kraćem trajanju (83). Jednako tako opaženo je da svaki dodatni dan antibiotske terapije povećava rizik za razvoj komplikacija u svim skupinama (rezultati studije pronašli su povećanje rizika za 4.7% svakim dodatnim danom antibiotske terapije kod VLBW novorođenčadi, za 7.3% kod VLBW novorođenčadi bez rizičnih čimbenika i za 7.0% kod ELBW novorođenčadi) (83).

Brojne studije nalaze i vezu između prolongirane inicijalne antibiotske terapije (terapija koja je započeta prvog postnatalnog dana te je trajala  $\geq 5$  dana) te razvoja NECa i LOSa (84,85) dok pojedine studije uz ove morbiditete bilježe i veći mortalitet (85–87). Iako se isprva ova činjenica da je produžena antibiotska terapija rizični umjesto protektivni čimbenik za razvoj LOSa može činiti neobičnom, razlozi zašto je tome tako najvjerojatnije leže u činjenici da se prolongirana antibiotska terapija dovodi u vezu s dužom hospitalizacijom te posljedično povećanim rizikom za kolonizaciju nozokomijalnim bakterijama koje mogu izazvati sepsu.

Jedan od predloženi farmakoloških mehanizama kojim antibiotici povećavaju rizik za razvoj LOSa počiva na činjenici da je kod miševa koji su bili izloženi antibioticima 7 dana primjećena smanjena aktivnost ILC3 stanica (88), premda bi ovaj mehanizam mogao doprinijeti shvaćanju ovakvog imunomodulatornog djelovanja antibiotika, kliničke studije za sada ne postoje.

Kada je u pitanju NEC antibiotska terapija katkad može predstavljati neku vrstu "dvosjeklog mača", kod novorođenčadi sa sepsom antibiotska terapija je jasno pokazala protektivan učinak prema razvoju NEC-a (89), međutim u one djece bez sepse (točnije s negativnim hemokulturama) situacija je obrnuta te upravo prolongirana antibiotska terapija pogoduje razvoju NEC-a. S obzirom na teškoće koje prate postavljanje dijagnoze sepse kod novorođenčadi neonatolog bira između toga da previdi sepsu i riskira NEC ili da nepotrebno propiše antibiotike te na taj način uzrokuje razvoj NEC-a. Clark et al. u svojoj su studiji

zapazili povećani mortalitet novorođenčadi ukoliko su prva 3 postnatalna dana primali ampicilin u kombinaciji s cefotaksimom umjesto gentamicinom (90).

### 5.2.1. Specifičnosti aminoglikozida

Aminoglikozidi mogu poništiti profilaktičko djelovanje indometacina koji se daje za zatvaranje perzistentnog arterijskog duktusa (PDA) i prevenciju IVH-a (91,92).

Gentamicin je uvjerljivo najčešće korišteni aminoglikozid te jedan od najčešće korištenih antibiotika u NICU uopće. Jedna studija provedena u SAD-u govori o tome kako je čak 57.5% sve djece otpuštene iz NICU primilo gentamicin (93). Nefrotoksičnost je vrlo dobro poznata nuspojava aminoglikozidske terapije, međutim podatci za dječju populaciju (a poglavito za novorođenčad) vrlo su oskudni. Ono što predstavlja dodatan čimbenik rizika jest i to što nefrogeneza završava nakon 36 tjedana gestacije (94), stoga bi svako izlaganje nefrotoksičnim lijekovima prije 36 tjedana gestacijske dobi moglo izazvati potencijalno trajna oštećenja.

Iako svi aminoglikozidi po svojim svojstvima spadaju u grupu nefrotoksičnih lijekova, unutar te grupe ipak postoji stanovita gradacija po pitanju intenziteta toksičnosti (95). Ovdje se nalazi poredak unutar grupe od najtoksičnijeg do najmanje toksičnog predstavnika grupe: neomicin > gentamicin  $\geq$  tobramicin  $\geq$  amikacin  $\geq$  netilmicin > streptomycin (95), jasno se vidi da gentamicin koji je najčešće propisivani aminoglikozid u novorođenčadi spada među toksičnije predstavnike ove grupe.

Pored nefrotoksičnosti poznata je i ototoksičnost aminoglikozida. Zadnjih godina aktualna je hipoteza da aminoglikozidi potpomognuti bučnim okolišem NICU igraju važnu ulogu u stvaranju trajnih oštećenja sluha, premda ova teorija nudi dobre argumente za sada su dostupna samo istraživanja na životinjskim modelima (96).

### 5.2.2. Bronhopulmonalna displazija

Bronhopulmonalna displazija (BPD) je karakterizirana alveolarnom simplifikacijom i zastojem rasta pluća, neadekvatnom vaskularizacijom i poremećenom plućnom funkcijom (97). BPD se više ne smatra morbiditetom strogo vezanim za novorođenačko razdoblje života

već stanjem koje ima posljedice za čitav život (97). Uloga antibiotske terapije u ravoju BPDA kod novorođenčadi nije sasvim jasna.

Pojedine studije (98) opisuju prolongiranu antibiotsku terapiju kao čimbenik rizika za razvoj BPDA u novorođenčadi a Cantey i sur. (99) su u svojem istraživanju jasno zabilježili da svaki dodatni dan antibiotske terapije u prva dva tjedna života (kod VLBW novorođenčadi) predstavlja povećani rizik kako za razvoj same BPD tako i za težinu kliničke slike BPD. Proučavanjem životinjskih modela ponuđeno je objašnjenje mehanizma imunomodulatornog djelovanja antibiotske terapije koje pogoduje nastanku ovog stanja (100).

S druge strane spominju se upravo suprotna svojstva u slučaju upotrebe makrolidnih antibiotika (azitromicina i klaritromicina) za koje je prema nekim studijama dokazano profilaktičko svojstvo kad je u pitanju BPD (97). Iz svega navedenog razvidno je da su nužna daljnja istraživanja kako bi se ovaj aspekt korištenja antibiotika razjasnio.

### 5.3. Odgođene neželjene posljedice antibiotske terapije

#### 5.3.1. Utjecaj antibiotske terapije na tjelesnu masu

Pretilost u djetinjstvu jedno je od često spominjanih stanja koje se dovodi u vezu s ranim izlaganjem antibioticima. Međutim noviji podatci propituju ovu tezu. Tako su zabilježene studije koje nisu pronašle povezanost primjene antibiotika u novorođenačkoj dobi i kasnije pretilosti (101). Štoviše jedna studija iz Finske provedena na preko 12 000 djece otkrila je kako je korištenje antibiotika u samom novorođenačkom razdoblju (dakle u prva 4 tjedna života) povezano sa usporenjem rasta (i rasta u visinu i dobivanja na tjelesnoj masi) u prvih 6 godina života, dok je primjena antibiotika nakon novorođenačke dobi povezana sa pretilošću, oba pronalaska ticala su se samo dječaka (102).

U prilog tezi da rano izlaganje antibioticima uzrokuje pretilost kasnije u životu u prilog govori velika studija koja je obuhvaćala gotovo 75 000 djece iz 18 zemalja i koja je otkrila da je izlaganje antibioticima u prvih 12 mjeseci (ovdje nije zasebno proučavan novorođenački period) života povezano sa primjetno većim BMI (body mass index) za dječake u dobi od 5 do 8 godina, ali ne i za djevojčice (103). Mehanizam kojim antibiotici pogoduju povećanju tjelesne mase najvjerojatnije je multifaktorijalan, a vjeruje se da podrazumijeva stanjivanje probavne stijenke, pojačavanje enzimatske aktivnosti crijevnih bakterija, eliminaciju bakterija



koje izazivaju subkliničke infekcije i eliminacija kompetitivnih bakterija s kojima domaćin mora dijeliti nutrijente (103).

### 5.3.2. Astma

Astma se vrlo često spominje kao jedna od odgođenih neželjenih posljedica primanja antibiotske terapije u najmlađoj dobi (104). Postoje jasni dokazi kako intrapartalna izloženost majki antibioticima pogoduje razvoju astme u kasnijem životu (105). Jednako tako postoje brojne studije koje pokazuju povezanost razvoja astme s primanjem antibiotika u prvoj godini života (106,107). Vjeruje se da pored astme rana ekspozicija antibiotskoj terapiji može izazvati i druge atopijske poremećaje kao što je npr. alergijski rinitis (106) ali kliničke studije koje bi jasno potvrdile ovu hipotezu za sada još nema.

## 6. Mogućnosti za promjenu dosadašnje prakse skrbi o novorođenčadi

### 6.1. Dojenje

Pored toga što je dojenje važno za rast i razvoj sve je više dokaza da ima protektivne učinke kada su u pitanju morbiditeti s kojima se susreće novorođenčad. Najvažnije stanje kod kojega se primjećuju blagotvorni učinci dojenja zasigurno je NEC. Tako se naglašava da se NEC javlja prvenstveno u djece hranjene pripravcima umjetnog mlijeka (i do 90% slučajeva bilježi se u ovoj skupini) (108). Pored smanjenja rizika za razvoj NEC-a uočena je i smanjena incidencija LOS-a, retinopatije te je također uočeno pozitivno djelovanje i na kognitivni razvoj (109). Majčino mlijeko štiti i protiv akutnih infekcija kao što su otitis media, respiratorne infekcije, proljevi i infekcije urinarnog trakta te se uz to dovodi i u vezu sa smanjenim rizikom od smrtnog ishoda (110). Isto tako dojenje u novorođenačkoj dobi povezano je sa sastavom mikrobioma na način da glikani iz mlijeka sprječavaju kolonizaciju crijeva patološkim sojevima, primijećeno je da dojenje pomaže razvoju crijevne barijere kao i to da je timus u dojene djece veći u odnosu na nedojenu djecu (108).

## 6.2. Nadzor nad propisivanjem antibiotika u NICU

Prekomjerna i često nepotrebna upotreba antibiotika u NICU veliki je problem s kojim se neonatolozi širom svijeta susreću. U ovome radu već su analizirani problemi koje prati propisivanje antibiotika u novorođenačkoj dobi. Potreba za efikasnijom farmakovigilancijom stoga se nameće kao nužnost. Gotovo sva literatura spominje revnije praćenje laboratorijskih nalaza, kliničke preglede, monitoriranje doza lijekova, praćenje potrošnje pojedinih antibiotika (72,111).

Stoga je zanimljiva studija koju su napravili Astorga i suradnici u kojoj je se primjenjuje jedan inovativni pristup koji bi mogao revolucionirati primjenu antibiotika u NICU, naime antibiotska terapija automatski je prekinuta elektorostopom nakon 48 sati (112). Cilj ovoga prekida bilo je pratiti hoće li se smanjiti potrošnja i nepotrebno propisivanje antibiotika ako nakon 48 sati antibiotska terapija bude morala biti reevaluirana (konkretno u ovoj ustanovi pacijenti su primali ampicilin i gentamicin prvih 48 sati) (112). Rezultat je bilo primjetno smanjenje potrošnje svih antibiotika (najviše vankomicina čija je upotreba smanjena za čak 65%) međutim nije bilo učinka na organotoksičnost, NEC i smrtnost (112). Također je važno napomenuti kako ni jedna infekcija nije previđena tj. sve su bile adekvatno sanirane kao i da su uočene primjetne uštede (112).

## 7. Zaključak

Novorođenačka sepsa i danas je usprkos svom napretku značajan čimbenik mortaliteta i morbiditeta. Zbog teškoća u postavljanju ispravne dijagnoze nužne su primjene novih metoda i neprekidno ažuriranje smjernica kako bi se što ranije postavila ispravna dijagnoza i omogućilo liječenje onim pacijentima kojima je potrebno, odnosno kako se ne bi započelo nepotrebno liječenje pacijenata kojima liječenje nije potrebno. Antibiotička terapija, premda ima jasne benefite i ključnu ulogu u liječenju i prevenciji sepse, zbog svoje nekritične primjene sve se više spominje kao čimbenik koji ima kako negativne utjecaje na ishode liječenja tako i potencijal stvarati komplikacije kasnije u životu. Kako bi se popravila sadašnja praksa koja nije optimalna po pacijente, ali i liječnike, nužno je usuglasiti jasne i univerzalne smjernice oko propisivanja antibiotičke terapije kako bi se omogućio bolji, kvalitetniji i objektivniji uvid u sve aspekte antibiotičke terapije. Mogućnosti primjene novih tehnologija u farmakovigilanciji kao i naglašavanje važnosti dojenja svakako mogu pripomoći u stvaranju racionalnijeg i objektivnijeg okoliša za propisivanje antibiotika.

## **8. Zahvale**

Zahvaljujem svome mentoru profesoru Borisu Filipoviću-Grčiću na izboru zanimljive i aktualne teme kao i na strpljenju i pomoći pri izradi ovoga rada.

Posebno zahvaljujem obitelji, majci Almi i bratu Edi na ljubavi, pomoći i podršci tokom čitavog studija. Velika hvala i mojoj baki Sabihi koja je uvijek bila moja podrška kroz čitav studij, a koja nažalost nije dočekala njegov završetak.

Hvala i kolegama s fakulteta s kojima sam dijelio sve uspone i padove tokom ovih 6 godina.

## 9. Literatura

1. Singh M, Alsaleem M GC. Neonatal Sepsis. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531478/>
2. Korang SK, Safi S, Gluud C, Lausten-Thomsen U JJ. Antibiotic regimens for neonatal sepsis - a protocol for a systematic review with meta- analysis. *Syst Rev.* 2019;306(8):1–13.
3. Fleischmann C, Reichert F, Cassini A i sur. Global incidence and mortality of neonatal sepsis : a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2021;0:1–8.
4. Mardešić D. i sur. Sepsa i meningitis u novorođenčeta. U: Mardešić D BI, ur. *Pedijatrija.* 8. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016. Str. 378–9.
5. Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M i sur. Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review. *Pediatr Neonatol* [Internet]. 2016;57(4):265–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedneo.2015.09.007>
6. Begovac J i sur. Sepsa u novorođenčadi. U: Begovac J, Baršić B, Kuzman I, Tešović G VA, ur. *Klinička infektologija.* 1.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. Str. 313–7.
7. Mukhopadhyay S PK. Risk Assessment in Neonatal Early-Onset Sepsis. *Semin Perinatol.* 2013;36(6):408–15.
8. Odabasi IO BA. Neonatal Sepsis. *Med Bull Sisli Etfal Hosp.* 2020;54(2):142–58.
9. WHO Collaborating Centre for Training and Research in Newborn Care, [Internet]. Teaching Aids on New-born care. [cited 2021 Jun 6]. Available from: <http://www.newbornwhocc.org>
10. Goldenberg RL, McClure EM, Saleem S RU. Infection-related stillbirths. *Lancet.* 2010;375(9724):1482–90.
11. Naher BS, Mannan MA, Noor K SM. Role of pro-calcitonin and C-reactive protein in the diagnosis of neonatal sepsis. *Bangladesh Med Res Counc Bull.* 2011;37(2):40–6.
12. Mogollón CA, Bautista EE, Hernández-arriaga G, Bueso-pineda L, Tovani-palone MR, Mejia CR. Factors Associated with Early-onset Neonatal Sepsis in Children of Peruvian Military Personnel. *Electron J Gen Med.* 2019;16(5):3–9.
13. Puopolo KM, Draper D, Wi S i sur. Estimating the Probability of Neonatal Early-Onset Infection on the Basis of Maternal Risk Factors. *Pediatrics.* 2011;128(5):1–9.
14. Dong Y SC. Late-onset neonatal sepsis : recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(3):257–63.
15. El Manouni El Hassani S, Berkhout DJC, Niemarkt HJ i sur. Risk Factors for Late-Onset Sepsis in Preterm Infants : A Multicenter Case-Control Study. *Neonatology.* 2019;116(1):42–51.
16. Candel FJ, Borges Sá M, Belda S i sur. Current aspects in sepsis approach. Turning things around. *Rev Esp Quim.* 2018;31(4):298–315.
17. Li X, Ding X, Shi P i sur. Clinical features and antimicrobial susceptibility profiles of

- culture-proven neonatal sepsis in a tertiary children's hospital, 2013 to 2017. *Med*. 2017;98(12):1–8.
18. Karnati S, Kollikonda S A-SJ. Late preterm infants - Changing trends and continuing challenges. *Int J Pediatr Adolesc Med* [Internet]. 2020;7(1):38–46. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijpam.2020.02.006>
  19. Cotten CM, Taylor S, Stoll B i sur. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics* [Internet]. 2009;123(1):58–66.
  20. Flannery DD, Ross RK, Mukhopadhyay S, Tribble AC, Puopolo KM GJ. Temporal Trends and Center Variation in Early Antibiotic Use Among Premature Infants. *JAMA Netw Open*. 2018;1(1):e180164.
  21. Manzoni P, Mostert M SM. Lactoferrin for prevention of neonatal infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2011;24(3):177–82.
  22. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ i sur. Early Onset Neonatal Sepsis : The Burden of Group B Streptococcal and E . coli Disease Continues. *Pediatrics*. 2011;127(5):817–26.
  23. Greenberg RG, Kandefers S, Do BT i sur. Late-Onset Sepsis in Extremely Premature Infants : 2000 – 2011. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(8):774–9.
  24. Jenke AC, Zilbauer M, Postberg J WS. Human  $\beta$ -defensin 2 expression in ELBW infants with severe necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res*. 2012;72(5):513–20.
  25. Collins A, Weitkamp JH WJ. Why are preterm newborns at increased risk of infection? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;103(4):391–4.
  26. Levy O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2007;7(5):379–90.
  27. McGreal EP, Hearne K SO. Off to a slow start: under-development of the complement system in term newborns is more substantial following premature birth. *Immunobiology* [Internet]. 2012;217(2):176–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21868122/>
  28. Raymond SL, Mathias BJ, Murphy TJ i sur. Neutrophil Chemotaxis and Transcriptomics in Term and Preterm Neonates. *Transl Res*. 2017;190:4–15.
  29. Chen L, Cohen AC LD. Impaired Allogeneic Activation and T-helper 1 Differentiation of Human Cord Blood Naive CD4 T Cells. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2006;12(2):160–71.
  30. Iroh Tam PY BC. Diagnostics for neonatal sepsis: current approaches and future directions. *Pediatr Res* [Internet]. 2017;82(4):574–583. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28574980/>
  31. Ershad M, Mostafa A, Dela Cruz M VD. Neonatal Sepsis. *Curr Emerg Hosp Med Rep*. 2019;7(3):83–90.
  32. Tomar P, Garg A, Gupta R, Singh A, Gupta NK UA. Simultaneous Two-site Blood Culture for Diagnosis of Neonatal Sepsis. *Indian Pediatr*. 2017;54(3):199–203.
  33. Gyawali B, Ramakrishna K DA. Sepsis : The evolution in definition , pathophysiology

- , and management. *SAGE Open Med* [Internet]. 2019;7:2050312119835043. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6429642/>
34. Klingenberg C, Kornelisse RF, Buonocore G, Maier RF SM. Culture-negative early-onset neonatal sepsis - at the crossroad between efficient sepsis care and antimicrobial stewardship. *Front Pediatr*. 2018;6(285):1–9.
  35. Cantey JB BS. Ending the Culture of Culture-Negative Sepsis in the Neonatal ICU. *Pediatrics*. 2017;140(4):e20170044.
  36. Wagstaff JS, Durrant RJ, Newman MG i sur. Antibiotic Treatment of Suspected and Confirmed Neonatal Sepsis Within 28 Days of Birth : A Retrospective Analysis. *Front Pharmacol*. 2019;10(1191):1–10.
  37. Cetinkaya M, Ozkan H, Köksal N, Celebi S HM. Comparison of serum amyloid A concentrations with those of C-reactive protein and procalcitonin in diagnosis and follow-up of neonatal sepsis in premature infants. *J Perinatol*. 2009;29(3):225–31.
  38. Tosson AMS, Koptan D, Abdel Aal R AEM. Evaluation of serum and salivary C-reactive protein for diagnosis of late-onset neonatal sepsis : A single center cross-sectional study. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2021;S0021-7557(21):00029–2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.01.004>
  39. Aydemir C, Aydemir H, Kokturk F, Kulah C MA. The cut-off levels of procalcitonin and C- reactive protein and the kinetics of mean platelet volume in preterm neonates with sepsis. *BMC Pediatr*. 2018;18(253):1–12.
  40. Rhee C. Using Procalcitonin to Guide Antibiotic Therapy. *Open Forum Infect Dis*. 2016;4(1):ofw249.
  41. Ruan L, Chen GY, Liu Z i sur. The combination of procalcitonin and C-reactive protein or presepsin alone improves the accuracy of diagnosis of neonatal sepsis : a meta-analysis and systematic review. *Crit Care*. 2018;22(316):1–9.
  42. Hashem HE, Abdel Halim RM, El Masry SA, Mokhtar AM AN. The Utility of Neutrophil CD64 and Presepsin as Diagnostic , Prognostic , and Monitoring Biomarkers in Neonatal Sepsis. *Int J Microbiol*. 2020;2020(8814892):1–13.
  43. Pugni L, Pietrasanta C, Milani S i sur. Presepsin (soluble CD14 subtype): Reference ranges of a new sepsis marker in term and preterm neonates. *PLoS One*. 2015;10(12):e0146020.
  44. Değirmencioğlu, H., Ozer Bekmez, B., Derme T i sur. Presepsin and fetuin-A dyad for the diagnosis of proven sepsis in preterm neonates. *BMC Infect Dis*. 2019;19(695):1–7.
  45. van den Brand M, van den Dungen FAM, Bos MP i sur. Evaluation of a real-time PCR assay for detection and quantification of bacterial DNA directly in blood of preterm neonates with suspected late-onset sepsis. *Crit Care*. 2018;22(1):105.
  46. İstanbullu K, Köksal N, Çetinkaya M i sur. The potential utility of real-time PCR of the 16S-rRNA gene in the diagnosis of neonatal sepsis. *Turk J Pediatr*. 2019;61(4):493–9.
  47. Gies, F., Tschiedel, E., Felderhoff-Müser U i sur. Prospective evaluation of SeptiFast Multiplex PCR in children with systemic inflammatory response syndrome under

- antibiotic treatment. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2016;16(378):1722–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-1722-9>
48. Oeser C, Pond M, Butcher P i sur. PCR for the detection of pathogens in neonatal early onset sepsis. *PLoS One*. 2020;15(1)::e0226817.
  49. Suryawanshi S, Pandit V, Suryawanshi P PA. Antibiotic Prescribing Pattern in a Tertiary Level Neonatal Intensive Care Unit. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(11):21–4.
  50. CM C. Adverse Consequences of Neonatal Antibiotic Exposure. *Curr Opin Pediatr*. 2017;28(2):141–9.
  51. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis:Recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(3):257–63.
  52. Manan MM, Ibrahim NA, Aziz NA, Zulkifly HH, Al-Worafi YM LC. Empirical use of antibiotic therapy in the prevention of early onset sepsis in neonates: a pilot study. *Arch Med Sci*. 2016;12(3):603–13.
  53. Suryawanshi S, Pandit V, Suryawanshi P PA. Antibiotic Prescribing Pattern in a Tertiary Level Neonatal Intensive Care Unit. *J Clin Diagn Res* [Internet]. 2019;11(9):21–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26672773/>
  54. Francetić I i sur. Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija. U: Makar-Aušperger K RŽ, editor. *Farmakoterapijski priručnik*. 7.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2015. Str. 382–485.
  55. Allan JD MRJ. Management of infections caused by gramnegative bacilli: the role of antimicrobial combinations. *Rev Infect Dis*. 1985;4(7):559–71.
  56. Milatovic D BI. Development of resistance during antibiotic therapy. *Eur J Clin Microbiol*. 1987;6(3):234–44.
  57. Tamma PD, Cosgrove SE ML. Combination therapy for treatment of infections with gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(3):450–70.
  58. Cantey JB, Wozniak PS SP. Prospective surveillance of antibiotic use in the neonatal intensive care unit: results from the SCOUT study. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(3):267–72.
  59. Tzialla C, Borghesi A, Serra G, Stronati M CG. Antimicrobial therapy in neonatal intensive care unit. *Ital J Pediatr* [Internet]. 2015;41(27):1–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4410467/>
  60. Kumar SK BB. Distinct mechanisms of the newborn innate immunity. *Immunol Lett* [Internet]. 2016;173:42–54. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2016.03.009>
  61. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A i sur. Surviving Sepsis Campaign : International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock , 2012. *Crit Care Med*. 2013;41(2):580–637.
  62. Gaijeski DF, Mikkelsen ME, Band RA i sur. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med* [Internet]. 2010;38(4):1045–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20048677/>



63. Leroux S, Zhao W, Bétrémieux P i sur. Therapeutic guidelines for prescribing antibiotics in neonates should be evidence-based : a French national survey. *Arch Dis Child*. 2015;100(4):394–8.
64. Schulman J, Dimand RJ, Lee HC, Duenas GV, Bennett MV GJ. Neonatal Intensive Care Unit Antibiotic Use. *Pediatrics*. 2015;135(5):826–33.
65. Metsvaht T, Nellis G, Varendi H i sur. High variability in the dosing of commonly used antibiotics revealed by a Europe-wide point prevalence study : implications for research and dissemination. *BMC Pediatr* [Internet]. 2015;41(15):1–10. Available from: 10.1186/s12887-015-0359-y
66. National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health (UK). Health economics. In: *Antibiotics for early-onset neonatal infection: of early-onset neonatal prevention and treatment antibiotics for the infection*. London; 2012. p. 273.
67. Ledger WJ BM. Are we using too many antibiotics during pregnancy?. *BJOG*. 2013;120(12):1450–2.
68. Ramasethu J KT. Antibiotic stewardship in perinatal and neonatal care. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2017;22(5):278–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2017.07.001>
69. Kenyon S, Boulvain M NJ. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013.
70. Higgins RD, Saade G, Polin RA i sur. Chorioamnionitis Workshop Participants. Evaluation and management of women and newborns with a maternal diagnosis of chorioamnionitis: summary of a workshop. *Obs Gynecol*. 2016;127(3):426–36.
71. Cordero L AL. Duration of Empiric Antibiotics for Suspected Early-Onset Sepsis in Extremely Low Birth Weight Infants. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24(9):662–6.
72. Gkentzi D, Dimitriou G. Antimicrobial Stewardship in the Neonatal Intensive Care Unit: An Update. *Curr Pediatr Rev*. 2019;15(1):47–52.
73. Mai V DP. Recent advances and remaining gaps in our knowledge of associations between gut microbiota and human health. *World J Gastroenterol*. 2009;15(1):81–5.
74. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC FB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*. 2010;90(3):859–904.
75. Yang I, Corwin EJ, Brennan PA, Jordan S, Murphy JR DA. The Infant Microbiome: Implications for Infant Health and Neurocognitive Development. *Nurs Res*. 2016;65(1):76–88.
76. Ihekweazu FD VJ. Development of the Pediatric Gut Microbiome: Impact on Health and Disease. *Am J Med Sci*. 2019;356(5):413–23.
77. Diaz Heijtz R. Fetal, neonatal, and infant microbiome: Perturbations and subsequent effects on brain development and behavior. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2016;21(6):410–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2016.04.012>
78. Gibson MK, Crofts TS DG. Antibiotics and the developing infant gut microbiota and resistome. *Curr Opin Microbiol*. 2015;27:51–6.

79. Saez-Lara MJ, Gomez-Llorente C, Plaza-Diaz J GA. The Role of Probiotic Lactic Acid Bacteria and Bifidobacteria in the Prevention and Treatment of Inflammatory Bowel Disease and Other Related Diseases : A Systematic Review of Randomized Human Clinical Trials. *Biomed Res Int.* 2015;505878.
80. Greenwood C, Morrow AL, Lagomarcino AJ i sur. Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of Enterobacter. *J Pediatr.* 2014;165(1):23–29.
81. Clock SA, Ferng YH, Tabibi S i sur. Colonization With Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Bacilli at Neonatal Intensive Care Unit Discharge. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2017;6(3):219–26.
82. Hsieh EM, Hornik CP, Clark RH i sur. Medication use in the neonatal intensive care unit. *Am J Perinatol.* 2015;31(9):811–22.
83. Ting JY, Roberts A, Sherlock R i sur. Duration of initial empirical antibiotic therapy and outcomes in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2019;143(3):e20182286.
84. Torres D, Muñoz T, Bancalari A MC. Prolonged initial empirical antibiotic treatment and the risk of morbidity and mortality in very low birthweight infants. *Rev Chil Pediatr.* 2018;89(5):600–5.
85. Abdel Ghany EA AA. Empirical antibiotic treatment and the risk of necrotizing enterocolitis and death in very low birth weight neonates. *Ann Saudi Med.* 2012;32(5):521–6.
86. Kuppala VS, Meinzen-Derr J, Morrow AL SK. Prolonged Initial Empirical Antibiotic Treatment is Associated with Adverse Outcomes in Premature Infants. *J Pediatr.* 2011;159(5):720–5.
87. Ting JY, Synnes A, Roberts A i sur. Association Between Antibiotic Use and Neonatal Mortality and Morbidities in Very Low-Birth-Weight Infants Without Culture-Proven Sepsis or Necrotizing Enterocolitis. *JAMA Pediatrics.* 2016;170(12):1181–7.
88. Niu X, Daniel S, Kumar D i sur. Transient neonatal antibiotic exposure increases susceptibility to late - onset sepsis driven by microbiota - dependent suppression of type 3 innate lymphoid cells. *Sci Rep.* 2020;10(1):12974.
89. Alexander VN, Northrup V BM. Antibiotic Exposure in the Newborn Intensive Care Unit and the Risk of Necrotizing Enterocolitis. *J Pediatr.* 2012;159(3):392–7.
90. Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR GD. Empiric use of ampicillin and cefotaxime, compared with ampicillin and gentamicin, for neonates at risk for sepsis is associated with an increased risk of neonatal death. *Pediatrics.* 2006;117(1):67–74.
91. Vucovich MM, Cotton RB, Shelton EL i sur. Aminoglycoside-mediated relaxation of the ductus arteriosus in sepsis-associated PDA. *Am J Physiol Hear Circ Physiol.* 2014;307(5):732–40.
92. Fowlie PW, Davis PG MW. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews Prophylactic.* 2010.
93. Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR GD. Reported medication use in the neonatal

- intensive care unit: data from a large national data set. *Pediatrics*. 2006;117(6):1979–87.
94. Stoops C, Stone S, Evans E i sur. Baby NINJA (Nephrotoxic Injury Negated by Just-in-Time Action): Reduction of Nephrotoxic Medication-Associated Acute Kidney Injury in the Neonatal Intensive Care Unit. *J Pediatr*. 2019;215:223–8.
  95. Begg EJ BM. Aminoglycosides-50 years on. *Br J clin Pharmacol*. 1995;39(6):597–603.
  96. Zimmerman E LA. Ototoxicity in preterm infants: effects of genetics , aminoglycosides , and loud environmental noise. *J Perinatol*. 2013;33(1):3–8.
  97. Michael Z, Spyropoulos F, Ghanta S CH. Bronchopulmonary Dysplasia : An Update of Current Pharmacologic Therapies and New Approaches. *Clin Med Insights Pediatr*. 2018;12:1179556518817322.
  98. Novitsky A, Tuttle D, Locke RG, Saiman L, Mackley A P DA. Prolonged early antibiotic use and bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. *Am J Perinatol*. 2015;32(1):43–8.
  99. Cantey JB, Huffman LW, Subramanian A i sur. Antibiotic exposure and risk for death or bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. *J Pediatr*. 2017;181:289–93.
  100. Ran X, He Y, Ai Q SY. Effect of antibiotic - induced intestinal dysbacteriosis on bronchopulmonary dysplasia and related mechanisms. *J Transl Med*. 2021;19(1):155.
  101. Sejersen TS, Vinding RK, Stokholm J i sur. Antibiotic exposure in infancy and development of BMI and body composition in childhood. *EClinicalMedicine*. 2019;17:100209.
  102. Uzan-Yulzari A, Turta O, Belogolovski A i sur. Neonatal antibiotic exposure impairs child growth during the first six years of life by perturbing intestinal microbial colonization. *Nat Commun*. 2021;12(1):443.
  103. Murphy R, Stewart AW, Braithwaite I i sur. Antibiotic treatment during infancy and increased body mass index in boys : an international cross-sectional study. *Int J Obes*. 2014;38(8):1115–9.
  104. Cotten CM. Adverse Consequences of Neonatal Antibiotic Exposure. *Curr Opin Pediatr*. 2017;28(2):141–9.
  105. Loewen K, Monchka B, Mahmud SM, 't Jong G AM. Prenatal antibiotic exposure and childhood asthma : a population-based study. *Eur Respir J*. 2018;52(1):1702070.
  106. Ni J, Friedman H, Boyd BC i sur. Early antibiotic exposure and development of asthma and allergic rhinitis in childhood. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):225.
  107. Canova C, Pitter G, Ludvigsson JF i sur. Coeliac disease and asthma association in children : the role of antibiotic consumption. *Eur Respir J*. 2015;46(1):115–22.
  108. Newburg DS WW. Protection of the neonate by the innate immune system of developing gut and of human milk. *Pediatr Res*. 2007;61(1):2–8.
  109. Meinen-Derr J, Poindexter B, Wrage L, Morrow AL, Stoll B DE. Role of human milk in extremely low birth weight infants ' risk of necrotizing enterocolitis or death. *J Perinatol*. 2009;29(1):57–62.

110. Lawrence RM. Breastfeeding. In: Host-Resistance Factors and Immunologic Significance of Human Milk. 2011. p. 153–95.
111. Thampi N, Shah PS, Nelson S i sur. Prospective audit and feedback on antibiotic use in neonatal intensive care : a retrospective cohort study. BMC Pediatr. 2019;105(19):105.
112. Astorga MC, Piscitello KJ, Menda N i sur. Antibiotic Stewardship in the Neonatal Intensive Care Unit: Effects of an Automatic 48-Hour Antibiotic Stop Order on Antibiotic Use. J Pediatr Infect Dis Soc. 2019;8(4):310–6.

## **10. Životopis**

Rođen sam i odrastao u Zagrebu 1996.godine. Pohađao sam 2. gimnaziju u kojoj sam se na iznenađenje svoje obitelji i prijatelja iznenada odlučio za studij medicine koji upisujem 2015. godine. Tijekom studija pisao sam za Medicinar, sudjelovao na nekoliko studentskih kongresa i bio demonstrator na patofiziologiji.

U toku studija nastavio sam učiti njemački i francuski jezik, te sam se bavio suđenjima debate na natjecanjima za srednju školu.