

# Klinički znakovi novorođenačke sepse

---

**Kalaba, Dragana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*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:105:144708>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-14**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Dragana Kalaba**

**Klinički znakovi novorođenačke sepse**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2022**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za pedijatriju, Klinici za pedijatriju KBC-a Rebro i Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom mentora prof. dr. sc. Borisa Filipovića-Grčića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## Popis i objašnjenje kratica

TORCH – toksoplazmoza, ostali, rubeola, citomegalovirus, herpes virus, (eng. (T)oxoplasmosis, (O)ther, (R)ubella, (C)ytomegalovirus, and (H)erpes Simplex)

BHS-B – beta hemolitički streptokok skupine B

HSV – herpes simplex virus

VZV – varicela zoster virus

HIV – virus humane imunodeficijencije (eng. human immunodeficiency virus)

SIRS – sindrom sustavnog upalnog odgovora (eng. systemic inflammatory response syndrome)

KKS – kompletna krvna slika

DKS – diferencijalna krvna slika

CRP – C-reaktivni protein

DAMP – molekularni uzorak povezan s oštećenjem (eng. damage associated molecular pattern)

PAMP – molekularni uzorak povezan s patogenom (eng. pathogen associated molecular pattern)

PRR – receptor za prepoznavanje uzoraka (eng. pattern recognition receptor)

TLR – receptor sličan Toll molekuli (eng. Toll-like receptor)

LPS – lipopolisaharid

HMGB-1 – protein visoke mobilnosti grupa 1 (eng. high mobility group box 1)

CMV – citomegalovirus

RSV – respiratorni sincicijski virus

ARDS – akutni respiracijski distres sindrom

RDS – respiracijski distres sindrom

CO<sub>2</sub> – ugljikov dioksid

NO – dušikov oksid

i-NOS – inducibilna sintaza dušikovog oksida (eng. inducible nitric oxide synthase)

HRV – varijabilnost srčane frekvencije (eng. heart rate variability)

PPHN – perzistentna plućna hipertenzija novorođenčadi

DIK – diseminirana intravaskularna koagulacija

TNF-alfa – alfa faktor tumorske nekroze (eng. tumor necrosis factor alfa)

IL-1,6,8 – interleukin 1,6,8

IRF – faktor regulacije interferona (eng. interferon regulatory factor)

SIADH – sindrom neprimjerenog lučenja antidiuretskog hormona (eng. syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion)

AP – alkalna fosfataza

ALT – alanin transaminaza

AST – aspartat transaminaza

# Sadržaj

<b>1. Sažetak</b> .....	
<b>2. Summary</b> .....	
<b>3. Uvod</b> .....	1
<b>4. Novorođenačka sepsa</b> .....	3
4.1. Epidemiologija.....	6
4.2. Čimbenici rizika.....	7
4.3. Uzročnici novorođenačke sepse .....	8
<b>5. Patofiziologija i klinički znakovi sepse</b> .....	10
5.1. Respiratorni sustav .....	13
5.2. Kardiovaskularni sustav.....	16
5.3. Gastrointestinalni sustav .....	18
5.4. Koža, potkožje i sluznice .....	20
5.5. Neurološki sustav .....	21
5.6. Termoregulacija .....	23
5.7. Metaboličke promjene.....	26
<b>6. Zaključak</b> .....	28
<b>7. Zahvale</b> .....	29
<b>8. Popis literature</b> .....	30
<b>9. Životopis</b> .....	35

## 1. Sažetak

### Dragana Kalaba: Klinički znakovi novorođenačke sepse

Novorođenačka dob obuhvaća prvih mjesec dana djetetova života, a obilježena je brojnim promjenama u svrhu prilagodbe organizma na izvanuterine uvjete. Jedno od posebnijih obilježja novorođenčeta je nezrelost imunološkog sustava što omogućava da se novorođenče puno lakše zarazi bilo intrauterino, za vrijeme poroda ili postpartalno. Svaka infekcija u tek rođenog djeteta ima potencijal progredirati i proširiti se u sepsu. Incidencija novorođenačke sepse kreće se od 1 do 10 na 1000 novorođenčadi. Sepsa je karakterizirana sustavnim upalnim odgovorom organizma na nekog patogena te može dovesti do po život opasnog stanja poput septičkog šoka koje još uvijek u novorođenčadi ima visok mortalitet. Novorođenačka sepsa se ovisno o vremenu nastanka dijeli na ranu i kasnu. Rana novorođenačka sepsa se javlja unutar prvih tri dana djetetovog života, a uzrokovana je najčešće perinatalnom infekcijom djeteta tijekom samog poroda i jednako tako se povezuje s nekom porođajnom komplikacijom. Najčešći uzročnici su *BHS-B* i *E.coli*. Kasna novorođenačka sepsa javlja se nakon 7. dana života, a uzrokovana je uglavnom nekim od bolničkih patogena poput *P.aeruginosa*, *Klebsiselle*, *E.coli*, gljiva, pa čak i nekih virusa. Kriteriji za dijagnosticiranje novorođenačke sepse definirani su abnormalnostima tjelesne temperature, pojavom tahikardije/bradikardije, ubrzanom frekvencijom disanja i laboratorijskim znakovima poput abnormalnosti u broju leukocita i pojavi nezrelih oblika neutrofila. Klinički znakovi, iako nespecifični, mogu nam poslužiti u ranom prepoznavanju i početku liječenja sepse u novorođenčadi. Dijete se može prezentirati korištenjem pomoćne muskulature tijekom disanja, aponičnim epizodama, tahipnejom, poremećajima srčanog ritma, otežanim sisanjem i odbijanjem hrane, proljevom i povraćanjem, žuticom. Na koži se mogu javiti znakovi poput sklerema ili marmorizacije kože koja može biti alarmantan znak. Od strane neurološkog sustava najčešće se javljaju poremećaji svijesti, hipoaktivnost djeteta, poremećaji regulacije tjelesne temperature i ispupčena fontanela, a osim toga za očekivati je i metaboličke promjene u vidu hiper/hipoglikemije, poremećaja elektrolita i acidobaznog sustava najčešće u vidu acidoze.

**Ključne riječi:** novorođenče, sepsa, klinički znakovi, dijagnostika

## 2. Summary

### Dragana Kalaba: Clinical signs of neonatal sepsis

The newborn age covers the first month of a child's life, and is marked by numerous changes in order to adapt the organism to extrauterine conditions. One of the more special features of the newborn is the immaturity of the immune system which makes it much easier for the newborn to become infected either intrauterinely, during childbirth or postpartum. Any infection in a newborn baby has the potential to progress and spread to sepsis. The incidence of neonatal sepsis ranges from 1 to 10 per 1000 newborns. Sepsis is characterized by a systemic inflammatory response of an organism to a pathogen and can lead to a life-threatening condition such as septic shock, which still has a high mortality in the newborn. Neonatal sepsis is divided into early and late depending on the time of onset. Early neonatal sepsis occurs within the first three days of a child's life, and is most often caused by a child's perinatal infection during birth and is also associated with a birth complication. The most common causes are *BHS-B* and *E.coli*. Late neonatal sepsis occurs after day 7 of life and is caused mainly by some of the nosocomial pathogens such as *P.aeruginosa*, *Klebsisella*, *E.coli*, fungi, and even some viruses. Criteria for diagnosing neonatal sepsis are defined by body temperature abnormalities, the occurrence of tachycardia / bradycardia, accelerated respiratory rate, and laboratory signs such as abnormalities in leukocyte counts and the appearance of immature forms of neutrophils. Clinical signs, although nonspecific, can serve us in the early recognition and initiation of treatment of sepsis in the newborn. The child may present with use of auxiliary muscles during breathing, apnoic episodes, tachypnea, heart rhythm disorders, difficulty sucking and refusing food, diarrhea and vomiting, jaundice. Signs such as sclereme or marbling of the skin may occur on the skin which may be an alarming sign. Disorders of consciousness, hypoactivity of the child, disorders of body temperature regulation and bulging fontanelle are most common on the part of the neurological system, and in addition metabolic changes in the form of hyper / hypoglycemia, electrolyte and acid-base disorders are most often expected in the form of acidosis.

**Key words:** newborn, sepsis, clinical signs, diagnostic



### 3. Uvod

Razvojna se dob djeteta dijeli u nekoliko razdoblja. To su redom novorođenačko i dojenačko razdoblje, predškolsko i školsko razdoblje i adolescencija. (1) U periodu dojenačke dobi koje se proteže od rođenja do kraja prve godine života djeteta, posebno se izdvajaju prva četiri tjedna koji se označavaju kao novorođenačka (neonatalna) dob. Neonatalno se razdoblje u biološkom smislu definira kao period prilagodbe djeteta na izvanmaternične uvjete života. Normalno trajanje nošenja djeteta iznosi 40 tjedana ili 280 dana, s varijacijskom širinom 5 tjedana. To znači da se dijete rođeno između 37. i 42. tjedna gestacije definira kao *donošeno*. Svako dijete rođeno prije 37. tjedna je *nedonošeno*, a nakon 42. tjedna je *prenošeno* (1). Gestacijska dob djeteta po porodu koja je manja od 37 tjedana može biti rizični čimbenik za razvoj brojne patologije koja se veže za neonatalno razdoblje, a upravo kao rezultat nezrelosti djetetovih organskih sustava. Zdravo donošeno novorođenče se rađa s masom između 3000 i 4200 g (u prosjeku 3400 g) te duljine oko 50 cm. Tijekom neonatalnog razdoblja dijete doživljava brojne promjene u organizmu koje mu omogućavaju normalan život u izvanmaterničnim uvjetima poput uspostave samostalne respiracije, prilagodbe krvotoka i zatvaranja cirkulacijskih „shuntova“ koji su bili značajni za vrijeme intrauterinog razvoja, uspostave hranjenja i funkcija poput mokrenja i defekacije. (1) Tijekom neonatalne dobi prolazi period otpadanja pupkovine i fiziološke promjene tjelesne mase u vidu gubitka do 10% od porođajne mase. Nadalje, tijekom prvih dana života može doći do ljuštenja površinskog epidermisa što je normalna, fiziološka pojava. Također u oko trećine novorođenčadi je za očekivati pojavu novorođenačke žutice. Vrlo je važna vremenska razdioba žutice; ukoliko se javi nakon 3. dana života najvjerojatnije se radi o fiziološkoj žutici koja u pravilu prolazi u prvih tjedan dana, a maksimalno do 3. tjedna života. Ukoliko se žutica javi u prvih 24-48 sati po rođenju uvijek se radi o patološkoj žutici čiji uzrok treba pronaći. Novorođenom je djetetu potrebno i do nekoliko dana da uspostavi pravilan cirkadijalni ritam. U budnom stanju dijete može biti mirno i relaksirano s oskudnom motorikom, ali može biti i izrazito aktivno s naizmjeničnom fleksijom i ekstenzijom ekstremiteta. Kod opuštenog djeteta prevladava u leđnom i trbušnom položaju totalna fleksija, dok su asimetrično držanje, izrazita mlohavost i opistotonus

uvijek patološki znakovi. Novorođenčad je zbog nezrelosti imunskog sustava posebice podložna infekcijama u odnosu na djecu ostalih životnih dobi. U prvom redu se radi o nedostatnoj staničnoj imunosti te svaka primoinfekcija može progredirati u puno težu infekciju čitavog organizma što je u konačnici sepsa.

Sepsa i septički šok su po život opasna stanja uzrokovana pretjeranim upalnim odgovorom organizma na infekciju. Sepsa se u odraslih definira kao sindrom sistemskog upalnog odgovora koji uključuje 2 i više sljedećih obilježja: tjelesna temperatura  $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$  ili  $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; puls  $> 90/\text{min}$ ; respiratorna frekvencija  $> 20/\text{min}$ ; broj leukocita  $> 12\ 000$  ili  $< 4000 / \text{mm}^3$  ili  $> 10\%$  nezrelih oblika. (2)

Septički šok definira se kao sepsa s hipoperfuzijom organa i hipotenzijom koja slabo reagira na nadoknadu tekućine i zahtijeva uporabu vazoaktivnih lijekova (3).

Patofiziološki gledano radi se o vazohipotoničkom šoku koji nastaje kao odgovor na gram-pozitivne i gram-negativne uzročnike koji svojim raspadom potiču intenzivno otpuštanje proupalnih citokina koji potiču adheziju neutrofila za endotel, aktiviraju koagulacijski sustav te dovode do stvaranja mikrotrmba. Nadalje, dovode do oslobađanja brojnih drugih posrednika poput leukotriena, histamina, bradikinina i dušikova monoksida, što rezultira snažnom vazodilatacijom i nastankom šoka. (4)

## 4. Novorođenačka sepsa

Novorođenačka sepsa je sindrom obilježen invazivnom bakterijskom, virusnom ili gljivičnom infekcijom uz prisutnost bakterijemije te povezan s izraženim hemodinamskim promjenama i kliničkim znakovima, a koja se javlja u prvim danima ili tjednima života (5). Nastaje prodorom bakterija i njihovih toksina u krv te osim sistemske reakcije u vidu SIRS-a ili sepse može izazvati i upale u raznim organskim sustavima te se prezentirati meningitisom (u 1/5 septične novorođenčadi), pneumonijom, osteomijelitisom i sl. Ovisno o dobi djeteta u kojoj se javlja sepsa razlikujemo *ranu novorođenačku sepsu* i *kasnu novorođenačku sepsu*. Definicija rane novorođenačke sepse određena je vremenom pojavljivanja, a to se vrijeme razlikuje od autora do autora. Uglavnom se određuje pojavljivanjem unutar prva tri do sedam dana djetetova života, iako se ona može javiti i kasnije. Rana sepsa je uzrokovana perinatalnom infekcijom djeteta prije ili tijekom samog poroda. U više od 50% slučajeva rani oblik sepse se pojavljuje unutar 6 sati od samog poroda. (6) Ta su djeca u pravilu proživjela neku od porođajnih komplikacija poput prijevremenog prsnuća plodovih ovoja, prijevremenog rođenja, intenzivnog krvarenja od strane majke (npr. abrupcija posteljice, placenta previa) ili se pak razvio korioamnionitis ili različite infekcije u majke (7). Kasni oblik sepse započinje nakon trećeg odnosno nekog drugog dana djetetovog života, ovisno o definiciji, u vidu postnatalne infekcije novorođenčeta. Rizični čimbenici kasne novorođenačke sepse su provođenje različitih invazivnih postupaka i sl. Najčešći uzročnici kasne sepse su upravo „bolnički“ sojevi bakterija odnosno gljiva. Rano postavljanje dijagnoze kao i prepoznavanje rizičnih čimbenika za razvoj novorođenačke sepse temeljni je preduvjet uspješnog liječenja i prevencije daljnjih komplikacija kao i smanjenja mortaliteta. Dijagnoza se temelji na dobro uzetoj anamnezi poroda i epidemioloških prilika u rodilištu te kliničkoj slici i laboratorijskim nalazima (1). Svakom novorođenčetu za kojega se sumnja da ima sepsu ili kod djece majki za koje se mislilo da imaju korioamnionitis potrebna je što prije detaljna obrada. Prije svega potrebno je učiniti KKS i DKS uz razmaz periferne krvi. U krvnoj slici je za dijagnozu sepse visoko senzitivnan nalaz leukopenije ili leukocitoze kao i nalaz više od 20% nesegmentiranih neutrofila (1). Također je za očekivati jako povišen CRP koji će

ukazivati vjerojatnu bakterijsku etiologiju. Na sepsu mogu ukazivati i morfološke promjene neutrofila i trombocitopenija ( $<150 \times 10^9/L$ ). Prisutnost imunoglobulina M u krvi novorođenčeta dobar je indikator intrauterine i postnatalne infekcije s obzirom na to da majčina IgM protutijela ne prelaze posteljicu. Posljednjih je godina na značaju dobio i prokalcitonin kao važan znak upale i rani biljeg bakterijske infekcije. Od ostalih dijagnostičkih postupaka obavezno je napraviti hemokulturu koja je važna za konačnu potvrdu uzročnika te antibiogram kako bi se primijenilo adekvatno liječenje. Lumbalna punkcija indicirana je samo ako postoji visoka sumnja na novorođenački meningitis koji se češće javlja nakon 24 sata života (8). Veliku dijagnostičku vrijednost ima i urinokultura; nalaz  $>5$  leukocita/ veliko vidno polje u centrifugatu mokraće ili bilo kojeg uzročnika u necentrifugiranoj mokraći bojenoj po Gramu predstavlja vjerojatni dokaz urinoinfekcije kao izvora sepse (1). Kriteriji za dijagnozu novorođenačke sepse navedeni su u *Tablici 1*.

Budući da se sepsa u novorođenčadi može prezentirati nespecifičnim kliničkim znakovima uz brzu progresiju, te uzrokujući brojne komplikacije i smrtnost u 30% oboljelih, preporučuje se brza empirijska antibiotska terapija koja se kasnije korigira ovisno o antibiogramu. Uz antimikrobno liječenje potrebno je provesti i mjere potporne terapije koje podrazumijevaju respiratornu i hemodinamsku potporu, adekvatnu hidrataciju i nadoknadu elektrolita, održavanje euglikemije, korekciju anemije, trombocitopenije, po potrebi snižavanje povišenog intrakranijalnog tlaka te zaustavljanje konvulzija. Vrlo je važno izbjegavati suvišne manipulacije djetetom. Izbor antimikrobnog liječenja razlikuje se kod rane i kasne novorođenačke sepse, a antibiotici se daju intravenskim putem. Prevencija se temelji na izbjegavanju čimbenika rizika te mjerama za suzbijanje infekcije. To obuhvaća prije svega adekvatnu prenatalnu skrb trudnice, liječenje infekcija trudnice, stručno vođenje trudnoće te mjere higijene od strane zdravstvenog osoblja koji su u kontaktu s trudnicom i djetetom pri porodu kao i adekvatnu profilaksu BHS-B infekcije tijekom poroda.

**Tablica 1. Dijagnostički kriteriji za novorođenačku sepsu**

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

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

**Izvor:** Haque K. N. (2005). Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, 6(3 Suppl), S45–S49.

<https://doi.org/10.1097/01.PCC.0000161946.73305.0A> (45)

#### 4.1. Epidemiologija

Incidencija novorođenačke sepse kreće se od 1 do 10 na 1000 novorođenčadi, dok se u jedinicama intenzivnog liječenja penje i do 140 na 1000 hospitalizirane novorođenčadi (1). Zadnje je vrijeme ta učestalost manja i kreće se do 0,5% (9).

U studiji provedenoj između 2000. i 2013. godine u kojoj je sudjelovalo oko 200 zemalja utvrđena je stopa mortaliteta od sepse u novorođenčadi od 15%. U ovoj je studiji utvrđeno da je 2,8 milijuna djece umrlo upravo u neonatalnom razdoblju, a čak 430 000 od njih umrlo je od posljedica sepse i teških diseminiranih infekcija. (10) Novorođenačka sepsa nalazi se na trećem mjestu među uzrocima neonatalnog mortaliteta nakon nedonošenosti i porođajnih komplikacija (11). Incidencija rane neonatalne sepse kreće se od 1 do 5 na 1000 živorođenih dok je učestalost kasne neonatalne sepse varijabilnija i kreće se oko 6-10% u hospitalizirane novorođenčadi. (7) Incidencija kasne neonatalne sepse raste s povećanjem stope preživljavanja nedonoščadi s vrlo malom porođajnom masom. Kada se klasificira prema porođajnoj masi, stopa rane neonatalne sepse na 1000 živorođenih iznosi 0,57 u novorođenčadi iznad 2500 grama, a 10,96 kod onih s porođajnom masom između 401-1500 grama (12). Također, važno je napomenuti da se incidencija rane neonatalne sepse smanjuje primjenom antibiotika intrapartalno (13). Učestalost kasne neonatalne sepse u novorođenčadi težine između 501 i 750 grama je 51,2%; 15-25% kod novorođenčadi mase ispod 1500 grama i samo 1,6% u novorođenčadi porodne mase iznad 2500 grama. (12)

## 4.2. Čimbenici rizika

Od sepse najčešće obolijeva novorođenčad koja ima određenu predispoziciju i čimbenike rizika. Najčešće se izdvajaju bolesti majke, dugotrajan i otežan porod s komplikacijama, prerano prsnuće plodovih ovoja i nedonošenost djeteta. Razlikujemo čimbenike rizika vezane uz samo novorođenče i čimbenike rizika od strane majke. Najvažniji rizični čimbenik od strane novorođenčeta je prijevremeni porod i smanjena porođajna masa. Prijevremeno rođenje djeteta s niskom porođajnom masom povisuje rizik za razvoj neonatalne sepse 3 do 5 puta u odnosu na zdravu, donošenu novorođenčad s normalnom porođajnom masom (14). Smatra se da je genitalna infekcija majke jedan od najčešćih uzroka prijevremenog poroda. Osim toga, u nedonošene je djece puno niža razina transplacentarnih majčinih IgG protutijela koji predstavljaju osnovu imunološkog sustava u prvim danima života djeteta. Također, kao rizični čimbenici, posebice rane neonatalne sepse, izdvajaju se i fetalni distres, nizak Apgar zbroj, reanimacija novorođenčeta pri porodu kao i višepodna trudnoća. U zemljama u razvoju, kao rizični čimbenici posebno se identificiraju neodgovarajuća prenatalna skrb, visoka stopa poroda kod kuće, nehigijenski porod te kasno prepoznavanje stanja koji predstavljaju rizik od infekcije kod majke i djeteta. S druge strane, rizični čimbenici za razvoj kasne neonatalne sepse uključuju invazivne postupke kao što su učestalo uzimanje krvi, intubacija, mehanička ventilacija, postavljanje centralnih i perifernih katetera, lumbalna punkcija, postavljanje urinarnih katetera, nedovoljno dojenje, dugotrajna parenteralna prehrana, primjena kortikosteroida novorođenčetu, niska razina želučane kiseline te kirurški zahvati kao i patologija koja uključuje otvoren ductus arteriosus, bronhopulmonalnu displaziju ili razvoj nekrotizirajućeg enterokolitisa (15). Produžena empirijska antibiotska terapija također povećava učestalost kasne neonatalne sepse i nekrotizirajućeg enterokolitisa. (16) Rizični čimbenici od strane majke uključuju korioamnionitis, prerano prsnuće plodovih ovoja (>18h), krvarenje (placenta previa, abrupcija posteljice), infekciju majke (> 38 °C, najčešće urinarne infekcije), porođaj prije 37. tjedna gestacije te kolonizaciju majke streptokokom grupe B (BHS-B). Sepsa se kod preranog prsnuća plodovih ovoja i korioamnionitisa javlja s incidencijom 1-3%, dok je incidencija rane sepse uzrokovane

BHS-B infekcijom smanjena antibiotskom profilaksom i ranim liječenjem novorođenčeta, što se odražava na smanjenje mortaliteta. Međutim, probir na BHS-B i antibiotska profilaksa ne eliminiraju, već smanjuju rizik od prijenosa infekcije s majke na dijete, stoga je vrlo važno raditi probir trudnica na BHS-B tijekom 35.-37. tjedna gestacije te pravovremeno dati profilaksu (15).

#### 4.3. Uzročnici novorođenačke seps

Novorođe se može inficirati za vrijeme intrauterinog razvoja transplacentalnim prijenosom uzročnika s majke na dijete (vertikalni prijenos), za vrijeme poroda prilikom prolaska kroz porođajni kanal ili pak postnatalno u kontaktu s okolinom, majkom ili medicinskim osobljem nekim od bolničkih patogena. Ulazno mjesto patogena je najčešće nevidljivo, a put ulaza može biti koža ili sluznice probavnog, dišnog i genitourinarnog sustava kao i infekcija pupčane rane ili dugotrajni endovenski kateter. Iako se najčešće radi o bakterijskoj infekciji, novorođenačku sepsu mogu uzrokovati i virusi kao i gljive.

Uzročnici se razlikuju kod rane i kasne novorođenačke seps. Najčešći uzročnici rane neonatalne seps su streptokoki grupe B (BHS-B) i gram-negativne crijevne bakterije od kojih se osobito ističe *Escherichia coli* (1). Poznato je da ovi mikroorganizmi koloniziraju majčin porođajni kanal i rektum te često uzrokuju korioamnionitis. Infekcija fetusa može nastati izravnim širenjem iz porođnog kanala kroz intaktne ili rupturirane plodove ovoje. Kolonizacija i infekcija novorođe se može dogoditi za vrijeme prolaska kroz inficiran porođni kanal.

Ipak, teška klinička slika uz izraženu bakterijemiju upućuju na vjerojatniju prenatalnu infekciju i transplacentarni prijenos (17). Neke studije u skupinu uzročnika rane novorođenačke seps ubrajaju i koagulaza negativne stafilokoke, dok drugi smatraju da se radi o kontaminaciji (9). Prema podacima iz Ujedinjenog Kraljevstva, *BHS-B* je otkriven u 58% slučajeva rane seps, a *E.coli* tek u 18%; dok se u Sjedinjenim Američkim Državama *BHS-B* javlja u 43%, a *E.coli* u 29% slučajeva rane novorođenačke seps (18).



Većina ostalih slučajeva rane novorođenačke sepse uzrokovana je drugim gram-negativnim crijevnim bakterijama kao što je *Klebsiella sp.* i gram pozitivnim uzročnicima npr. *L. monocytogenes*, *E. faecalis*, *E. faecium*; streptokokima grupe D,  $\alpha$ -hemolitičkim streptokokima i stafilokokima. Izolirani su i *S.pneumoniae*, *H.influenzae tip B* i nešto rjeđe *N. gonorrhoeae* i *N. meningitidis*. (1)

Neonatalna sepsa s kasnim početkom često je posljedica horizontalnog prijenosa od osoba odgovornih za brigu o djetetu, iz okoliša ili se pak radi o hospitalnim infekcijama. U 30-50% slučajeva se radi o stafilokoknoj infekciji koji se posebno veže uz intravaskularnu kateterizaciju (posebice kateterizacija umbilikalne arterije ili vene). Osim toga, među patogenima se izdvajaju streptokoki i pneumokoki, a izvor infekcije najčešće potječe iz sekreta nosa, ždrijela ili s kontaminiranih ruku bolesnika ili kliconoša koji brinu o djetetu. Od gram-negativnih izdvajaju se *E.coli*, *Klebsiella* i *P.aeruginosa* koji posebno budi sumnju na zagađenu opremu za disanje i često se javlja u vidu hospitalnih pneumonija. Virusi se mogu identificirati u ranoj i kasnoj sepsi, a najčešće se radi o infekciji *Herpes simplex virusom*, *Enterovirusom*, *različitim serotipovima Adenovirusa* ili *RSV-om*. *Candida sp.* u zadnje vrijeme dobiva na važnosti kao uzročnik kasne novorođenačke sepse, s incidencijom oko 13% u djece vrlo niske porodne mase (1).

## 5. Patofiziologija i klinički znakovi sepse

Patofiziološki gledano, sepsa nije samo proces sistemskog upalnog odgovora organizma na infekciju već uključuje promjene u funkciji više organa i organskih sustava u tijelu. Patogeneza sepse je na staničnoj i molekularnoj razini vrlo složena, a uključuje neravnotežu u upalnom odgovoru, imunološku disfunkciju, oštećenje mitohondrija, koagulopatiju te abnormalnosti neuroendokrinog sustava što u konačnici dovodi do disfunkcije organa (19). Početni akutni odgovor domaćina na invazivne patogene dovodi do aktivacije makrofaga koji fagocitiraju patogene te potiču proizvodnju niza proupalnih citokina. Aktivacija imunološkog sustava posredovana je PRR-ovima (pattern recognition receptors) koji potiču aktivaciju imunoloških stanica detekcijom molekularnih uzoraka povezanih s oštećenjima tzv. DAMP (damage-associated molecular pattern) i molekularnih uzoraka povezanih s patogenom tzv. PAMP (pathogen-associated molecular pattern). Detekcija DAMP i PAMP molekula pojačava ekspresiju proupalnih gena na monocitima i neutrofilima. Razlikujemo nekoliko vrsta PRR-ova, a najpoznatiji su Toll-like receptori (TLR), membranski receptori koji imaju temeljnu ulogu u patofiziologiji sepse i septičkog šoka (8). U imunološkom odgovoru organizma na infekciju dolazi do interakcije egzogenih čimbenika patogena (najčešće bakterijski endotoksini – lipopolisaharid LPS) ili endogenih produkata ozlijeđenih stanica poput proteina iz skupine HMGB-1 s Toll-like receptorima, što inducira čitavu kaskadu reakcija koje rezultiraju aktivacijom različitih kinaza i signalnih puteva što u konačnici rezultira stvaranjem proupalnih citokina. Citokini su glikoproteini koji posreduju djelovanju jedne stanice na drugu, a luče se u različitim stanjima. Najpoznatiji proupalni citokini su interleukini (IL-1; IL-6; IL-8),  $\alpha$ -faktor tumorske nekroze (TNF- $\alpha$ ), interferon regulatorni faktor 7 (IRF7) i adapter protein 1 (AP-1) (19). Ti citokini uzrokuju vezanje neutrofila za endotel krvnih žila te aktiviraju koagulacijski sustav što rezultira stvaranjem mikrotromba i razvojem diseminirane intravaskularne koagulacije, a posljedično potrošnjom glavnih čimbenika zgrušavanja kasnije i krvarenjem. Također, citokini dovode do oslobađanja brojnih drugih molekula poput leukotriena, lipooksigenaze, histamina, serotoninina i bradikina. U početku dolazi do vazodilatacije na razini arterija i arteriola čime se smanjuje periferni vaskularni otpor. Iako u početku dolazi do povećanja srčanog

minutnog volumena u svrhu kompenzacije vazodilatacije, daljnjim napredovanjem sepse nastupa periferna vazokonstrikcija. Slab protok krvi kroz tkivne kapilare uz stvaranje diseminiranih mikrotromba rezultira smanjenom dopremom kisika i općenito otežanom izmjenom tvari na tkivnoj razini. Tkivna hipoksija s vremenom dovodi do zatajivanja jednog ili više organa. To se najčešće prezentira kardijalnom dekompenzacijom, edemom pluća, akutnim bubrežnim zatajenjem, poremećajima hematološkog sustava i akutnim hepatitisom ili kolestazom. Osim stvaranja proupalnih citokina, oštećenju stanica pridonosi i stvaranje slobodnih radikala koji dovode do oštećenja mitohondrija u stanicama. Odgovor citokina na sepsu je u novorođenčadi puno brži i izraženiji u odnosu na odrasle, a kompenzacijski protuupalni mehanizmi su još uvijek nezreli kako u nedonošene, tako i u terminske djece. Razlog tome je što stanice polimorfonuklearnog sustava još uvijek nisu idealno razvile svoje funkcije opsonizacije, fagocitoze i prezentacije antigena imunološkom sustavu što rezultira smanjenim odgovorom novorođenačkog imunološkog sustava i puno bržom progresijom sepse (8). Obrana novorođenčeta temelji se gotovo isključivo na urođenom imunološkom sustavu i na pasivnoj zaštiti majčinim antitijelima.

Znakovi i simptomi kojima se septično novorođenče prezentira najčešće su nespecifični i mogu biti znakovi brojnih drugih bolesti u djece. Dok se kod rane neonatalne sepse mogu pojaviti simptomi zahvaćanja jednog organa ili organskog sustava, kod kasne neonatalne sepse češće se radi o multisistemsnoj ili žarišnoj upali kao što su meningitis, pneumonija, omfalitis, osteomijelitis septički artritis itd. (18)

Neonatalna sepsa može se prezentirati korištenjem pomoćne muskulature prilikom respiracije, odnosno dispnejom, apnejom, cijanozom, tahipnejom, poremećajima srčanog ritma u vidu bradikardije/tahikardije, poremećajima periferne cirkulacije i produljenim kapilarnim punjenjem. Nadalje, javlja se otežano sisanje, intolerancija hrane, proljev i povraćanje, nadutost trbuha, hepatosplenomegalija praćena žuticom. Na koži se često javlja marmorizacija, a rjeđe različiti apscesi, pustule, purpura i petehijalna krvarenja. Dijete može biti letargično, hipotonično, hipoaktivno, pospano uz slab ili izraženi plač te se može javiti ispupčena fontanela kao i problemi s mokrenjem i regulacijom tjelesne temperature. (12)

U istraživanju Hematyar i sur., koje je obuhvaćalo 110 terminske novorođenčadi s dokazanom sepsom; 81,8% je razvilo ranu novorođenačku sepsu, dok se u 18,2% radilo o kasnom obliku. Prosječna dob prezentacije rane sepse iznosila je dva dana dok se kasna novorođenačka sepsa u prosjeku javljala osmog dana života. Istraživanje je pokazalo da su se respiratorni simptomi javljali najčešće, u čak 45,5 % novorođenčadi s dokazanom sepsom, a gotovo svi su imali rani oblik novorođenačke sepse. Potom slijede žutica koja se javila u 25,5 % slučajeva, povraćanje u 23,6 % te intolerancija hrane u 20,9 % posto. Letargija je uočena u 10,9 % novorođenčadi, a smanjeni refleks sisanja u 9,1 % novorođenčadi. Nadalje, 3,6 % novorođenčadi je imalo povišenu temperaturu, 3,6 % tremor, 2,7 % abdominalnu distenziju, a 1,8 % konvulzije. (20)

U retrospektivnom istraživanju Tewabe i sur., koje je provedeno na 225 septične novorođenčadi, ranu novorođenačku sepsu je razvilo čak 75,1%, dok se kod ostalih javio kasni oblik sepse. Od 225 novorođenčadi 76,9% bila su terminska novorođenčad. Najčešći klinički znak novorođenačke sepse u ovom istraživanju bila je vrućica koja se javila u 70,2 % novorođenčadi. Nadalje, 36,4 % novorođenčadi je imalo respiratorne simptome, 32,9% se slabije hranilo, a 7,6 % je povraćalo. Proljev se javio u tek 0,4% novorođenčadi. Iritabilno je bilo 14,7 %, a letargično 4,4 % novorođenčadi. Tremor i konvulzije je razvilo 0,9% novorođenčadi, a abdominalnu distenziju tek 0,4 %. U oko 20% su se javila hladna i vlažna koža, a samo 1,3% se prezentiralo purpurom ili petehijama. U oko 0,5% se javila hipoglikemija kao jedini metabolički poremećaj u sklopu novorođenačke sepse (21)

## 5.1. Respiratorni sustav

Respiratorni distres sindrom ili hiposurfaktoza jedan je od češćih razloga za prijem novorođenčadi u jedinice intenzivnog liječenja. Prvenstveno se javlja u nedonoščadi, ali i u novorođenčadi rođene u terminu. Incidencija raste obrnuto proporcionalno gestacijskoj dobi. Rizični čimbenici za razvoj respiratornog distresa uključuju nižu gestacijsku dob, zamućenje plodove vode, porod carskim rezom, gestacijski dijabetes, muški spol, korioamnionitis (22). Najčešći uzroci respiratornih simptoma u novorođenčadi su tranzitorna tahipneja novorođenčadi, respiratorni distres sindrom (hiposurfaktoza), sindrom aspiracije mekonija te pneumonija i sepsa novorođenčadi. Od ostalih uzroka valja napomenuti kongenitalne srčane defekte, prirodene malformacije dišnog sustava te metaboličke bolesti. Respiratorni simptomi su prema Hematyar i sur. (20) najčešći znakovi rane novorođenačke sepse, javljaju se u 45,5% novorođenčadi s dokazanom sepsom, te uključuju čitav spektar znakova od korištenja pomoćne respiratorne muskulature, pojave apnoičnih epizoda, cijanoze i tahipneje. Normalno, frekvencija disanja novorođenčeta iznosi 30 do 60 udisaja u minuti. Tahipneja novorođenčadi se definira kao brzina disanja veća od 60 udisaja u minuti, a javlja se kao kompenzacijski mehanizam za hiperkapniju, hipoksemiju ili acidozu (i metaboličku i respiratornu) što ju čini uobičajenim, ali nespecifičnim nalazom u velikom broju respiratornih, kardiovaskularnih, metaboličkih ili sistemskih bolesti. Širenje nosa je kompenzacijski mehanizam koji povećava promjer gornjih dišnih putova i smanjuje otpor protoku zraka u pluća. Korištenje pomoćne respiratorne muskulature, odnosno dispneja, očituje se uvlačenjem međurebrenih prostora, ksifoida, juguluma te supraklavikularnih jama na vrhuncu svakog inspirija, a javlja se kada je smanjena plućna popustljivost ili je otpor protoku zraka prevelik. (22)

S obzirom na to da je stijenka prsnog koša novorođenčadi sastavljena prvenstveno od hrskavice, savitljiva je te lakše dolazi do nastanka plućne atelektaze i smanjenja funkcionalnog rezidualnog kapaciteta koji je važan da alveole ne kolabiraju. Ako je popustljivost pluća smanjena u stanjima poput prolazne tahipneje novorođenčadi, RDS-a te pneumonije i plućnoga edema dolazi do smanjenja respiratornog volumena. Kako bi se održala adekvatna ventilacija, frekvencija disanja mora se povećati. Glavnim

čimbenicima koji stimuliraju ubrzano disanje u sepsi smatraju se proupalni citokini kao što su IL-1 $\beta$  i IL-6 koji stimuliraju centar za disanje (22). Osim toga, povećana metabolička aktivnost u respiratornoj muskulaturi aktivira aferentna vlakna vagusa što rezultira povećanjem frekvencije disanja.

Perzistentna plućna hipertenzija novorođenčadi (PPHN) jedna je od važnijih komplikacija neonatalne sepse koja je donedavno bila povezana s visokim mortalitetom. Nastaje uslijed nemogućnosti tranzicije iz stanja fetalne cirkulacije obilježene visokim vaskularnim otporom u plućima u normalnu plućnu cirkulaciju s niskim otporom (23). Povećan vaskularni otpor i smanjen protok krvi u plućima rezultiraju plućnom hipertenzijom i razvojem respiratornih simptoma i hipoksemije u novorođenčeta. Incidencija PPHN iznosi 1-2 na 1000 živorođene djece. Javlja se u nedonošene ili terminske djece nekoliko sati po rođenju te često zahtijeva liječenje mehaničkom ventilacijom i drugim invazivnim postupcima. Najčešće se prezentira tahipnejom, ubrzanim disanjem, respiratornom acidozom, diferentnom cijanozom i sustavnom hipotenzijom. Može se javiti i sistolički šum uslijed trikuspidalne regurgitacije (24). Mortalitet iznosi 10-20%, ovisno o uzroku i načinu liječenja. Etiologija je široka, a uz sepsu se kao rizični čimbenici izdvajaju aspiracija mekonija, respiratorni distress sindrom (hiposurfaktoza), porođajna asfiksija, atelektaza i pneumonije. Rizični čimbenici od strane majke uključuju hipertenziju, diabetes melitus, anemiju i povećanu tjelesnu masu. Ishod PPHN je u 1/3 potpuno ozdravljenje dok se kod ostalih mogu javiti kronična bolest pluća, neurološki deficiti, problemi sa sluhom, a u nekolicine završava i smrću. (23) Jacqueline i sur. proveli su istraživanje s ciljem procjene potrošnje kisika ( $VO_2$ ), proizvodnje ugljičnog dioksida i potrošnji energije (EE) u terminske novorođenčadi s ranim oblikom sepse (25). Studija je obuhvatila 17 novorođenčadi koja su mogla spontano disati. Među njima je 10 imalo potvrđenu sepsu, a 7 je bilo zdrave djece koja su predstavljala kontrolnu skupinu. Tijekom 7 dana su mjerili potrošnju kisika ( $VO_2$ ), proizvodnju  $CO_2$  i potrošnju energije ( kcal/kg/dan) te uspoređivali među skupinama. Rezultati su pokazali da je u septične novorođenčadi u prva tri dana povećana potrošnja kisika i energije za 20%, dok je četvrtog dana bila povećana za 15%. Unos kalorija bio je jednak u obje skupine, ali je zapaženo da je kontrolna skupina puno više dobivala na tjelesnoj masi u odnosu na djecu s razvijenom sepsom. Povećana energetska potrošnja

kao i potreba za kisikom u septične novorođenčadi korelirala je s povećanom srčanom frekvencijom i ubrzanom frekvencijom disanja u septične novorođenčadi u odnosu na kontrolnu skupinu (25) .

Kako sepsa napreduje, iscrpljuju se energetske zalihe i s vremenom se gubi snaga kompenzacijskih mehanizama da održavaju vitalne funkcije. Tako dolazi i do zatajivanja ventilacije što je središnja komponenta teške sepse i glavni uzrok smrti. Stoga je vrlo važno na vrijeme reagirati i prepoznati prijeteći zastoj ventilacije te započeti s respiratornom potporom i liječenjem uzroka respiratornih simptoma.

## 5.2 Kardiovaskularni sustav

Prema Edwardsu kardiovaskularni simptomi sepse zajedno s respiratornim čine najčešće znakove (85%) kojima se prezentira septična novorođenčad. (26) Najčešće se javlja tahikardija, ali se može javiti i bradikardija ma da je puno signifikantniji znak izostanak varijabilnosti srčane frekvencije. Mogu se javiti i znakovi loše perfuzije, cijanoza te hipotenzija, ali njih nalazimo u septičkom šoku te su loši pokazatelji ishoda (27).

Tahikardija u novorođenačkoj dobi definira se kao ubrzan srčani ritam frekvencije >160/min, dok se bradikardija definira frekvencijom <80/min. Najčešće se radi o sinusnoj tahikardiji koja inače može biti posljedica vrućice, infekcije, hipertireoidizma, anemije i drugih stanja koja povisuju metaboličke potrebe. Točan mehanizam kojim sepsa uzrokuje promjene srčanog ritma uz prolazne bradikardije nije u potpunosti poznat, ali se nagađa da cirkulirajući citokini poput TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, i IL-8 ometaju provođenje srčanih impulsa iz SA čvora ometajući promet kalcija te narušavaju transmembranski prijenos kalcija i natrija koji su važni za normalne procese repolarizacije i održavanja membranskog potencijala (28).

Važan klinički pokazatelj novorođenačke sepse je izostanak varijabilnosti srčanog ritma. Naime, varijabilnost srčanog ritma (engl. HRV – heart rate variability) predstavlja fluktuaciju srčane frekvencije oko srednje vrijednosti, a odraz je aktivnosti autonomnog živčanog sustava. S obzirom na to da se varijabilnost srčanog ritma može lako pratiti na EKG-u identificiran je kao dobar pokazatelj srčane patologije, kako u odraslih tako i u novorođenačke populacije. (29) Izostanak varijabilnosti srčanog ritma može se javiti s perzistentnim duktusom, kod kongenitalnih srčanih defekata, RDS-a i u konačnici kao rani znak kasne novorođenačke sepse. Griffin i Morrman su opisali smanjenje HRV 24 sata prije pojave prvih simptoma sepse u novorođenčadi (30). Pratili su HRV i tranzitorne deceleracije koje su zajednički obuhvatili kao HRC index. Abnormalnosti HRC indexa snažno su povezane s kasnom novorođenačkom sepsom, ali i pojavom nekrotizirajućeg enterokolitisa u nedonoščadi. Mehanizam izostanka/redukcije HRV u novorođenačkoj sepsi nije u potpunosti jasan. Smatra se da proupalni citokini, od kojih najviše IL-1 i IL-6, ometaju prenošenje impulsa na razini simpatikusa i parasimpatikusa



onemogućujući pravilnu autonomnu regulaciju srca i postizanje normalne varijabilnosti srčanog ritma u skladu s djetetovom budnošću i aktivnostima. (29)

Hemodinamski je odgovor na sepsu u nedonoščadi i terminske novorođenčadi puno varijabilniji zbog drugačije strukture kardiomiocita, ograničene sposobnosti povećanja udarnog volumena i kontraktilnosti klijetki te tranzicije iz fetalne na neonatalnu cirkulaciju. Otvoreni duktus arteriosus i razvoj PPHN, značajni su modificirajući čimbenici za razvoj hipotenzije i hipoksije u septičnog novorođenčeta. (19)

Nadalje, kao sistemski odgovor na sepsu i oštećenje endotela, dolazi do pojačanog izlučivanja NO koji osim što dovodi do vazodilatacije, direktno utječe i na miokardijalnu disfunkciju time što ometa protok kalcija u miocitima te ima aritmogeni potencijal. Prekomjerno stvaranje NO dovodi do ventrikularne disfunkcije smanjenjem prometa kalcija tijekom sistole što smanjuje kontraktilnost srca. Osim toga, NO smanjuje osjetljivost miokarda na endogene adrenergičke ligande time mijenjajući odgovor srca na sustav sekundarnih glasnika.

Kadir i sur. (31) proveli su istraživanje s ciljem identifikacije serumskih razina NO kao ranog pokazatelja lošijeg ishoda u septične novorođenčadi. U istraživanje je uključeno 57 novorođenčadi s potvrđenom sepsom kojoj je mjerena razina NO pri prijemu te kasnije. Na osnovu kasnijih razina NO u serumu podijeljena su u dvije skupine: skupina 1 – dobar ishod i skupina 2 – loš ishod. U drugoj skupini svrstana su djeca s visokim razinama NO koja su razvila disfunkciju dvaju i više organa, septički šok ili su preminula. Studija je pokazala da su razine NO  $>13.7 \mu\text{M/L}$  značajan pokazatelj lošijeg ishoda u septične novorođenčadi te da je rizik za lošiji ishod 25 puta veći u djece koja su imala povišene razine NO. (31)

Prekomjerno stvaranje NO uslijed infekcije može imati citotoksični učinak na stanice te ima važnu ulogu u upalnom odgovoru organizma. Gram-negativne bakterije djeluju direktno na i-NOS (inducibilnu sintetazu dušikovog oksida) dok se gram-pozitivne bakterije vežu na podjedinicu receptora limfocita T koji onda induciraju i-NOS. Prema tome, što je ozbiljnija infekcija to je produkcija NO veća, a ishod lošiji. (31)

### 5.3 Gastrointestinalni sustav

Najčešći gastrointestinalni simptomi u septičnog novorođenčeta obuhvaćaju otežano sisanje, pojavu intolerancije hrane, proljev i povraćanje te distenziju trbuha uz hepatosplenomegaliju i žuticu (3). Prema Hematyar i sur. (20) žutica je identificirana kao čest simptom u kasnoj novorođenačkoj sepsi (25%) kao i povraćanje koje se javilo u 23,6%. Intolerancija hrane zabilježena je u oko petine septične novorođenčadi dok se abdominalna distenzija javila u tek 2,7%. Prema Edwardsu (26) žutica se javila u 35%, povraćanje u 25% te hepatomegalija u čak 33%, a nije zabilježena u istraživanju koje su proveli Hematyar i sur. Zbog svoje velike ulogu u metabolizmu i obrambenim mehanizmima organizma, jetra se pokazala kao važan organ u razvoju multiorganske disfunkcije tijekom sepse. Za vrijeme sistemskog upalnog odgovora dolazi do oslobađanja medijatora upale u čitavom tijelu pa tako medijatori oslobođeni iz gastrointestinalnog sustava putem krvotoka prolaze kroz jetru i dovode do njene disfunkcije posredstvom TNF-alfa i drugih proupalnih citokina. Hepatociti pod utjecajem IL-6 započinju sintezu proteina akutne faze kao što su C-reaktivni protein,  $\alpha$ -1 antitripsin, fibrinogen, protrombin i haptoglobin. Povećano stvaranje proteina akutne faze dovodi do inhibicije puta C proteina što rezultira u povećanoj aktivnosti faktora koagulacije (32). U septičnih bolesnika spektar jetrene disfunkcije varira od subkliničkog do simptomatskog zatajenja jetre. Kod kritično bolesnih može se razviti tzv. „šok jetra“, stanje obilježeno hemodinamskim, staničnim, imunološkim i molekularnim poremećajima, kako na razini jetre, tako sustavno u organizmu. Jetrena disfunkcija povezana sa sepsom može se klinički manifestirati na dva načina. Prvi uključuje pojavu žutice i sepsom inducirane kolestaze, a drugi entitet poznat kao hipoksični hepatitis. Znajući činjenicu da je sinteza žuči složen proces koji zahtjeva dovoljno energije i normalno funkcioniranje transmembranskih proteina, nije teško zaključiti kako u sepsi taj proces manjka uslijed nedostatne energije zbog hipoksemije/hipoperfuzije jetre što u konačnici rezultira kolestazom. Poremećaj transporta žuči rezultat je i genetskih promjena koje mijenjaju transkripciju i modificiraju posttranslacijske procese, a uzrokovanih djelovanjem bakterijskog LPS-a i proupalnih citokina. Uslijed toga, dolazi do razvoja žutice i laboratorijskih abnormalnosti poput povećanja koncentracija bilirubina te povećanja aktivnosti AP, ALT-a i AST-a. (32) Pojava žutice posebno je

indikativna ako se javi unutar prvih 24 sata, a bez Rh ili ABO nepodudarnosti i s koncentracijom direktnog bilirubina većom od očekivane.

Hipoksični hepatitis prezentira se u vidu fulminantnog hepatitisa, a nastaje najčešće kao posljedica hipoksije i hipoperfuzije jetre, ali i djelovanjem proupalnih molekula. Do oštećenja jetre može doći i tijekom nagle reperfuzije za vrijeme oporavka cirkulacije, ali važno je da se u prvih 24 sata prezentira naglim porastom aminotransferaza i LDH uz vrlo rano smanjenje koncentracija protrombina u serumu. Kao posljedica jetrene disfunkcije, u sepsi je za očekivati širok raspon koagulopatije, počevši od blažih odstupanja u laboratoriju (produljeno vrijeme zgrušavanja, trombocitopenija) pa sve do razvoja teške diseminirane intravaskularne koagulopatije posredstvom oštećenja endotela i neravnotežom između koagulacije i fibrinolize u organizmu. (32)

Nadalje, razvojem sustavnog upalnog odgovora, dolazi do oštećenja gastrointestinalnog sustava u vidu oštećenja sluznice crijeva što rezultira povećanom propusnošću i narušenom izmjenom tvari na staničnoj razini. Dolazi do translokacije normalne crijevne flore i endotoksina te daljnjeg razvoja crijevne infekcije čime se formira začarani krug u septične djece. Prezentiraju se intolerancijom hrane s regurgitacijom želučanog sadržaja i povraćanjem, distenzijom trbuha te proljevom, a koji su nedovoljno specifični za potvrdu dijagnoze. Veliki je problem što je dijagnoza akutne gastrointestinalne ozljede još uvijek ograničena na kliničke simptome jer nedostaju učinkoviti laboratorijski biljezi. (32)

#### 5.4 Koža, potkožje i sluznice

Na koži novorođenčeta mogu se javiti blaže promjene u vidu dermatitisa, ali i nešto teže promjene poput stvaranja pustula, apscesa, novorođenačkih sklerema pa čak i marmorizacije kože, a u određenog broja se nalaze i purpura te diseminirana petehijalna krvarenja. U djeteta koje na koži ima brojne vezikule, ulkuse u usnoj šupljini i izraženu hepatosplenomegaliju treba posumnjati na primoinfekciju *herpes simplex virusom* koji se prezentira jednom teškom, diseminiranom infekcijom. Vezikule se mogu dodatno inficirati bakterijom i prelaziti u pustule pa čak i gnojne apscese koji zahtijevaju evakuaciju.

Neontalni sklerem je pankulitis koji se manifestira kao difuzno otvrdnuće kože u teško bolesne nedonošćadi i dojenčadi male tjelesne mase. Stvrdnuta koža i potkožno masno tkivo se vežu i prijanjaju na kosti i mišiće te ograničavaju pokrete tijekom respiracije i hranjenja. Patogeneza neonatalnog sklerema temelji se na činjenici da je potkožno masno tkivo novorođenčadi bogato zasićenim mastima u odnosu na odrasle te da se ono u hladnom okruženju puno lakše stvrdnjava, no to ne objašnjava sve slučajeve sklerema. Alternativne teorije smatraju da je sklerem posljedica abnormalnog metabolizma masti i disfunkcije vezivnog tkiva koje okružuje adipocite, a izazvano sistemskom toksičnošću u sklopu infekcija i drugih stanja. Iako je to vrlo rijetko stanje i dalje je povezano s visokom smrtnošću. (33)

Livedo reticularis ili marmorizirana koža je funkcionalna angiopatija koja se prezentira u obliku mrežolikih ili prstenastih pjega unutar kojih se vide lividna i bijela područja kože. Smatra se da nastaje zbog poremećene autonomne regulacije mikrocirkulacije i pojačane osjetljivosti krvnih žila na hladnoću što dovodi do spazma arteriola i atonije venula. Promjene su tranzitorne te su najčešće lokalizirane u području bedara, koljena i šaka te iščezavaju nakon trljanja ili zagrijavanja kože (34). Opisan je slučaj novorođenčeta koje se prezentiralo prvog dana života s marmoriziranom kožom bez drugih kliničkih znakova infekcije. Dokazano je da se radilo o *Escherichia coli* sepsi, a drugi klinički znakovi su se javili nekoliko sati kasnije. Unatoč antibiotskoj terapiji, novorođenče je preminulo od rane sepse i diseminirane intravaskularne koagulacije. Stoga svaku pojavu marmorizacije kože u novorođenčadi treba uzeti u razmatranje da

se možda radi o ozbiljnoj bakterijskoj infekciji te zahtijeva hitnu laboratorijsku dijagnostiku. (35)

### 5.5. Neurološki sustav

Infekcije središnjeg živčanog sustava u novorođenčadi često ometaju cerebralno sazrijevanje i rezultiraju ozbiljnim zastojem u neurorazvoju. To je osobito slučaj u nedonoščadi čiji imunološki sustav nije u potpunosti sazrio te zaštita od patogena ovisi isključivo o majčnim protutijelima. Meningitis je upala moždanih ovojnica koja se javlja u 5-20% slučajeva rane novorođenačke sepse, najčešće u prvih 24-48 sati i nije dominantno praćena neurološkim simptomima (36). Pojava meningitisa znatno je češća kod kasne novorođenačke sepse, a nastaje kao posljedica širenja bakterija iz dišnog, probavnog i mokraćnog sustava. Iako je u posljednjem desetljeću zabilježen značajan pad vertikalnog prijenosa *BHS-B* infekcije kao posljedica intraportalne primjene antibiotika, BHS-B je i dalje vodeći uzročnik neonatalnog meningitisa (50%) dok incidencija gram-negativnog meningitisa iznosi 20%. Ipak, gram-negativni meningitis povezan je s češćim komplikacijama i većim mortalitetom. (37)

Oštećenje središnjeg živčanog sustava nastupa uslijed širenja infekcije preko korodnog pleksusa i cerebrospinalne tekućine do ventrikula s nastankom ventrikulitisa. Širenjem upale, može doći do periventrikularnog edema s posljedičnom nekrozom bijele tvari uslijed infekcije i razvoja hidrocefalusa. Prodorom bakterija dublje ispod moždanih ovoja, može se razviti arahnoiditis čiji znakovi u početku mogu biti nespecifični. Infekcija mozga i moždanih komora često rezultira stvaranjem priraslica i hidrocefalusa, povišen intrakranijalni tlak i/ili cerebralni edem kao kliničke manifestacije su od posebne važnosti. Povišen intrakranijalni tlak (> 6mmHg) javlja se u čak 72% novorođenčadi s potvrđenim meningitisom, a očituje se izbočenjem fontanele, povećanjem opsega glave, povraćanjem, letargijom, neutješnim i vriskavim plačem, a u ozbiljnijim slučajevima dubljim poremećajima stanja svijesti, jednostrano/obostrano proširenim, slabo reaktivnim zjenicama te pojavom tzv. Cushingova trijasa koji obuhvaća hipertenziju, bradikardiju i depresiju disanja (38). Rizik od fatalnih komplikacija povišenog intrakranijalnog tlaka smanjuje se zahvaljujući rastezljivosti svoda lubanje novorođenčeta pa se hernijacija mozga javlja u oko 6% slučajeva akutnog meningitisa

(39). Tipični neurološki znakovi javljaju se u 30% septične novorođenčadi, a uključuju spektar poremećaja svijesti (od stupora do kome), opistotonus, konvulzije, izbočenje fontanele, ispade kranijalnih i perifernih živaca, fotofobiju, zakočenost šije te centralne apneje i periodično disanje. Nadalje, mogu se javiti osip ili modrice po tijelu, žutica, metabolički poremećaji poput hipoglikemije i metaboličke acidoze. Ostali znakovi novorođenačke sepse uključuju intoleranciju hrane te (86%), pojavu vrućice (11%), respiratornu insuficijenciju (20%), a jedan mali postotak djece razvije elektrolitni disbalans, centralni diabetes insipidus te SIADH.

Incidencija neuroloških komplikacija rane i kasne novorođenačke sepse iznosi 15%, a uključuje pojavu ventrikulitisa, subduralnog empijema te arahnoiditisa i spinalnog apscesa. Važno je napomenuti kako su svi ovi pacijenti uz bakterijemiju razvili i meningitis. Djeca s meningitisom imaju puno veći rizik od zaostajanja neuroloških komplikacija u životu i općenito imaju nižu stopu preživljenja od djece koja su septična, ali nemaju meningitis (40). Razlike u ishodu rane novorođenačke sepse s gram pozitivnim meningitisom i gram negativnim meningitisom pokazale su da je stopa mortaliteta u novorođenčadi s gram-negativnim meningitisom bila gotovo tri puta veća nego u novorođenčadi s gram-pozitivnim meningitisom (41). Nadalje, istraživanja su pokazala da je puno lošiji ishod *BHS-B* meningitisa u ranoj u odnosu na kasnu novorođenačku sepsu (40).

## 5.6. Termoregulacija

Termoregulacija je sposobnost održavanja ravnoteže između proizvodnje i gubitka topline kako bi se tjelesna temperatura održala unutar normalnog temperaturnog raspona. To je jedan od ključnih fizioloških izazova s kojima se novorođenče susreće po porodu. Svjetska zdravstvena organizacija definirala je da je normalna aksilarna temperatura u novorođenčeta između 36.5°C i 37.5°C.

Hipertermija se definira kao povišena tjelesna temperatura (>37.5°C). dok se hipotermija definira kao snižena tjelesna temperatura (<36.5°C) s tim da se može podijeliti na blagu hipotermiju (35.0–36.5°C), umjerenu hipotermiju (32.0-34.9°C) i tešku hipotermiju (< 32°C).

Novorođenče je samo po sebi u riziku od hipotermije zbog velikog omjera površine i tjelesne mase, smanjenog udjela potkožnog masnog tkiva, povećanog postotka vode u organizmu u odnosu na odraslu osobu, nezrele kože koja puno lakše gubi toplinu te slabije razvijenog termoregulacijskog centra. Mehanizmi kojima novorođenče proizvodi toplinu uključuju metabolizam masti, proteina i ugljikohidrata, povećanu mišićnu aktivnost, zauzimanje fleksijskog stava kojim dijete nastoji smanjiti površinu preko koje se gubi toplina, perifernu vazokonstrikciju i termogenezu metabolizmom smeđe masti. Ovaj posljednji mehanizam svojstven je njima, s obzirom na to da djeca po rođenju imaju nakupine smeđeg masnog tkiva na mjestima poput lopatica, na vratu, oko bubrega i nadbubrežnih žlijezda itd. (4) Termalni receptori prenose impulse do hipotalamusa koji stimulira simpatički sustav i otpuštanje noradrenalina. Noradrenalin potiče aktivaciju lipaze u smeđoj masti što rezultira lipolizom i oksidacijom masnih kiselina i posljedično proizvodnjom energije u obliku adenozin-5-trifosfata (ATP). Ubrzanje metabolizama u septičnog novorođenčeta dovodi do povećane potrošnje kisika što ga izlaže riziku od hipoksije i kardiorespiratornih komplikacija s posljedičnom metaboličkom acidozom. Također, povećava se potrošnja glukoze što rezultira smanjenim zalihama glukagona i epizodama hipoglikemije. Hipotermično novorođenče prezentira se znakovima poput akrocijanoze, marmorizacije, hladnom i blijedom kožom, hipoglikemijom, prolaznim hiperglikemijama. Diše nepravilno, plitko i ubrzano; može se prezentirati periodima apneje. Javlja se smanjena aktivnost, letargija, hipotonija, otežano sisanje i povraćanje, oslabljen plač i smanjeno dobivanje na težini. Ukoliko

hipotermija napreduje može rezultirati s neurološkim komplikacijama, hiperbilirubinemijom, poremećajima zgrušavanja, pojavom sklerema, akutnom bubrežnom insuficijencijom i u konačnici smrću.

Hipertermija ili vrućica je stanje povišene tjelesne temperature koje se javlja kao odgovor organizma na infekciju. Prema istraživanju Hematyar i sur. (20) vrućica se javila u nešto više od 3,5% novorođenčadi i to u kasnoj novorođenačkoj sepsi, dok su Tewabe i sur. (21) vrućicu zabilježili u čak 70,2% septične novorođenčadi. Razlika vjerojatno proizlazi iz kriterija za definiciju vrućice kao i gestacijske dobi djeteta, ali svakako je važan pokazatelj infekcije u djeteta. Termenska će djeca češće razviti vrućicu nego nedonošena novorođenčad koja su sklonija hipotermiji zbog nezrelosti termoregulacijskog centra (20). Tijelo je za vrijeme infekcije izloženo tvarima koje mogu izazvati vrućicu tzv. pirogenima, a razlikujemo egzogene pirogene (mikroorganizmi i njihovi endotoksini) i endogene pirogene (IL-1, IL-6 i TNF- $\alpha$ ). Endogeni priogeni proizvode se u organizmu spontano ili potaknuti egzogenim pirogenima te djeluju izravno na termoregulacijsko središte u hipotalamusu. Interleukin 1 posredstvom prostaglandina u termoregulacijskom središtu mijenja ugođenost na višu razinu uslijed čega se pokreću mehanizmi pojačanog stvaranja i smanjenog izdavanja topline (4). Hipertermična novorođenčad prezentira se tahikardijom, tahipnejom, vrućim okrajinama, znakovima dehidracije. Letargično je, hipotonično, otežano se hrani, slabije plače, a komplikacije se najčešće javljaju u vidu hipotenzije i dehidracije zbog povećanog gubitka tekućine, hipernatremije i pojave konvulzija i apneje. (42)

Septično se novorođenče može prezentirati normalnom, povišenom ili sniženom tjelesnom temperaturom. Neonatalna je hipotermija prepoznata kao jedan od lošijih pokazatelja ishoda u septične novorođenčadi koji uvelike pridonosi mortalitetu. Provedeno je istraživanju u Pakistanu s ciljem dokazivanja povezanosti između hipotermije i lošijeg ishoda u septične novorođenčadi. Od 374 ispitivanih pacijenata u 204 (50,4%) je potvrđena sepsa, dok se kod ostatka sumnjalo na sepsu, ali nije potvrđena. Među septičnom novorođenčadi je nešto više od 50% razvilo ranu novorođenačku sepsu, dok se kod ostatka javila kasna sepsa. U pacijenata s ranom novorođenačkom sepsom 55,9% je imalo normalnu temperaturu, hipertermija se javila u 5,8%, blaga hipotermija u 16,2% te umjerena hipotermija u 22,1%. U novorođenčadi s



kasnom sepsom, normotermno je bilo 60,6%, hipertermija se javila u 21,8%, blaga hipotermija u 10% te umjerena hipotermija u 7,6%. Najveći mortalitet zabilježen je u skupinama djece s blagom i umjerenom hipotermijom. U svakoj od tih dviju skupina mortalitet je iznosio nešto više od 30% što potvrđuje da je hipotermija u novorođenčadi važan problem povezan s visokom smrtnošću te da bi se u intenzivnoj skrbi novorođenčadi trebala posvećivati posebna pažnja prevenciji nastanka iste (42).

## 5.7. Metaboličke promjene

Tijekom sepse je, sistemskim upalnim odgovorom, narušena metabolička homeostaza organizma što rezultira staničnim i sistemskim promjenama u metabolizmu važnih nutrijenata te povećanim stvaranjem hormona stresa. Sepsu karakterizira jedno kataboličko stanje u organizmu koje dovodi do razgradnje ugljikohidrata, lipida i proteina. Unatoč povećanim prehranbenim potrebama novorođenčad ne uspijeva uspostaviti adekvatan energetske unos, posebice ako se u sepsi razvila encefalopatija, poremećaji gastrointestinalnog sustava u vidu proljeva, povraćanja ili odbijanja hrane te respiratorna insuficijencija koja zahtijeva invazivnu ventilaciju. Smanjen unos kalorija uz ubrzan metabolizam i povećanje metaboličke potrebe organizma u sepsi, dovodi do velikog energetske deficita i puno lošijeg ishoda u septične novorođenčadi.

Sistemski upalni odgovor u sklopu sepse dovodi do aktivacije hipotalamo-hipofizarne osi koja potiče povećano oslobađanje kortizola iz nadbubrežnih žlijezdi.

Nadalje, dolazi do aktivacije adrenergičkog sustava i povećanog stvaranja adrenalina, noradrenalina i dopamina koji potiču katabolizam u organizmu. Jedna od važnijih uloga kateholamina u metabolizmu jest da nastoje potaknuti stvaranje glukoze, bilo indukcijom glikogenolize ili pak glukoneogeneze u jetri. Nadalje, kateholamini igraju važnu ulogu u izazivanju inzulinske rezistencije u organizmu te također moduliraju odgovor upalnih stanica u organizmu koje eksprimiraju adrenergičke receptore. Treći „sustav“ koji djeluje katabolički jesu citokini koji djeluju indirektno potičući aktivaciju adrenergičkog sustava i direktno potičući lipolizu u organizmu. Od citokina se najviše izdvajaju TNF-alfa, IL-1, IL-6 i IL-1 $\beta$ . Stanje katabolizma u organizmu očituje se povećanom razgradnjom proteina, lipolizom i povećanim stvaranjem glukoze. (43) Najčešći metabolički poremećaji kojima se prezentira septično novorođenče su hipoglikemija, hiperglikemija, metabolička acidoza i žutica. Tijekom sistemske infekcije su povećane potrebe za glukozom što zahtijeva pojačanu mobilizaciju i stvaranje glukoze. Hiperglikemija se češće javlja u nedonoščadi nego terminske djece, a najčešće se prezentira poliurijom, znakovima dehidracije djeteta, gubitkom na težini, poremećajima hranjenja i ponekad vrućicom te pojačanim znojenjem. Hipoglikemija je često praćena hipotenzijom, a nastaju zbog inadekvatnog odgovora adrenalnih žlijezda i niskih razina kortizola u stanju stresa.

Metabolička acidoza nastaje uslijed konverzije na anaerobni metabolizam s proizvodnjom laktata, a može biti posljedica hipotenzije, hipoksemije i loše perfuzije organa. Može se javiti i ukoliko se hipotermna novorođenčad ne zagrijava dovoljno uslijed čega organizam troši puno više energije pokušavajući regulirati tjelesnu temperaturu. Dijete se najčešće prezentira poremećajima svijesti poput letargije i konfuzije te ubrzanim dubokim disanjem. (44)

## 6. Zaključak

Novorođenačka sepsa nastavlja biti razorna i teška bolest, kako za samo novorođenče, tako i za njegovu obitelj pa i nas liječnike koji se s njom nastavljamo boriti. Nedostatak konsenzusa o definiciji novorođenačke sepse uvelike nam otežava dijagnozu, klinički rad i istraživanja na tom području. Usprkos istraživanjima, do sada nije dokazan niti jedan pojedinačni biljeg ili klinički znak koji bi bio u prednosti u odnosu na ostale u postavljanju dijagnoze novorođenačke sepse. Vrlo je važno uzeti ciljane anamnestičke podatke te ih upotpuniti s detaljnim pregledom svakog organskog sustava novorođenčeta, laboratorijskim pokazateljima i eventualnim rizičnim čimbenicima majke. Iako se razvijaju nove dijagnostičke tehnike posebice molekularne poput multiplex PCR-a i slično, s ciljem što bolje dijagnostike sepse, njihova je uporaba ograničena nedostatnošću, visokom cijenom i potrebom za edukacijom osoblja koja će se njome baviti. Konačna dijagnoza sepse još uvijek se temelji na mikrobiološkoj potvrdi uzročnika koja je zlatni standard za potvrdu bakterijemije unatoč ponekad nižoj osjetljivosti i potrebnom dužem vremenu za rezultate. To ne smije odgoditi početak liječenja odnosno davanja antibiotika i ostale potporne mjere. Stoga bi se najbolje preživljenje i ishod bez komplikacija mogao postići dobrom kliničkom praksom koja se temelji na prepoznavanju rizičnih čimbenika, anamnestičkim podacima, kliničkoj slici, rezultatima laboratorijske i mikrobiološke dijagnostike te na praćenju učinaka liječenja.

## **7. Zahvale**

Zahvaljujem mentoru prof.dr.sc. Borisu Filipoviću-Grčiću na stručnom vodstvu, uloženom trudu, podršci, strpljenju i srdačnoj pomoći pri pisanju ovoga rada.

Zahvaljujem se svojoj obitelji koja mi je kroz cijelo školovanje i pisanje ovoga rada bila neizmjerne i nesebične potpore te motivacije za završetak školovanja.

Posebno se zahvaljujem svom dečku Domagoju na strpljenju i podršci u proteklih pet godina.

## 8. Popis literature

1. Mardešić, D., Barić, I. Pedijatrija: Novorođenčce. 8. prerađeno i dopunjeno izdanje. (2016) Zagreb: Školska knjiga,
2. Ivančević, Ž., Rumboldt, Z., Bergovec, M., Silobrčić, V. MSD - priručnik dijagnostike i terapije. Novorođenačka sepsa. Split: Placebo, (2000)
3. [https://www.uptodate.com/contents/sepsis-syndromes-in-adults-epidemiology-definitions-clinical-presentation-diagnosis-and-prognosis?search=sepsis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/sepsis-syndromes-in-adults-epidemiology-definitions-clinical-presentation-diagnosis-and-prognosis?search=sepsis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
4. Gamulin, S., Marušić, M., Kovač, Z. (2018). Patofiziologija: Poremećaji termoregulacije. Zagreb: Medicinska naklada.
5. Goldstein, B., Giroir, B., Randolph, A., International Consensus Conference on Pediatric S. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2005;6(1):2-8.
6. <https://emedicine.medscape.com/article/978352overview#:~:text=Neonatal%20sepsis%20may%20be%20categorized,present%20within%2048%2D72%20hours>.
7. Cortese, F., Scicchitano, P., Gesualdo, M., Filaninno, A., De Giorgi, E., Schettini, F., Laforgia, N., & Ciccone, M. M. (2016). Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review. *Pediatrics and neonatology*, 57(4), 265–273.  
<https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2015.09.007>
8. Decembrino, L., D'Angelo, A., Decembrino, N., Manzoni, P., Boncimino, A. and Stronati M. Septic Shock in Neonates. In: Fernandez DR, editor. *Septic Shock in Neonates, Severe Sepsis and Septic Shock - Understanding a Serious Killer: InTech*; 2012. p. 285-308
9. . Stoll, B. J., Hansen, N. I., Sánchez, P. J., Faix, R. G., Poindexter, B. B., Van Meurs, K. P., et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human

- Development Neonatal Research Network. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E coli disease continues. *Pediatrics*. 2011;127:817–26.
10. Oza, S., Lawn, J. E., Hogan, D. R., Mathers, C., & Cousens, S. N. (2015). Neonatal cause-of-death estimates for the early and late neonatal periods for 194 countries: 2000-2013. *Bulletin of the World Health Organization*, 93(1), 19–28.  
<https://doi.org/10.2471/BLT.14.1397909>.
11. Dong, Y., & Speer, C. P. (2015). Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 100(3), F257–F263.  
<https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306213>
12. Shane, A. L., Sánchez, P. J., Stoll, B. J. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017;390:1770–
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Perinatal group B streptococcal disease after universal screening recommendations--United States 2003-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56:701–5
14. Samanta, S., Farrer, K., Breathnach, A., & Heath, P. T. (2011). Risk factors for late onset gram-negative infections: a case-control study. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 96(1), F15–F18. <https://doi.org/10.1136/adc.2009.169540>
15. Verani, J. R., McGee, L., Schrag, S. J., & Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2010). Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*, 59(RR-10), 1–36.
16. Cantey, J. B., Pyle, A. K., Wozniak, P. S., Hynan, L. S., & Sánchez, P. J. (2018). Early Antibiotic Exposure and Adverse Outcomes in Preterm, Very Low Birth Weight Infants. *The Journal of pediatrics*, 203, 62–67.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.07.036>
17. Vergnano, S., Menson, E., Kennea, N., Embleton, N., Russell, A. B., Watts, T., Robinson, M. J., Collinson, A., & Heath, P. T. (2011). Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 96(1), F9–F14. <https://doi.org/10.1136/adc.2009.178798>
18. Odabasi, I. O., & Bulbul, A. (2020). Neonatal Sepsis. *Sisli Etfal Hastanesi tip bulteni*, 54(2), 142–158. <https://doi.org/10.14744/SEMB.2020.00236>

19. Wynn, J. L., & Wong, H. R. (2010). Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. *Clinics in perinatology*, 37(2), 439–479.  
<https://doi.org/10.1016/j.clp.2010.04.002>
20. Hematyar, M., Najibpour, R., Bayesh, S., Hojjat, A., Farshad, A. (2017) Assessing the Role of Clinical Manifestations and Laboratory Findings in Neonatal Sepsis, *Arch Pediatr Infect Dis.*;5(1):1-5
21. Tewabe, T., Mohammed, S., Tilahun, Y., Melaku, B., Fenta, M., Dagnaw, T., et al. (2017). Clinical outcome and risk factors of neonatal sepsis among neonates in Felege Hiwot referral Hospital, Bahir Dar, Amhara Regional State, North West Ethiopia 2016: a retrospective chart review. *BMC research notes*, 10(1), 265.  
<https://doi.org/10.1186/s13104-017-2573-1>
22. Magder S. (2009). Bench-to-bedside review: ventilatory abnormalities in sepsis. *Critical care (London, England)*, 13(1), 202. <https://doi.org/10.1186/cc7116>
23. Abdel Mohsen, A. H., & Amin, A. S. (2013). Risk factors and outcomes of persistent pulmonary hypertension of the newborn in neonatal intensive care unit of Al-minya university hospital in egypt. *Journal of clinical neonatology*, 2(2), 78–82.  
<https://doi.org/10.4103/2249-4847.116406>
24. Cabral JE, Belik J. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: recent advances in pathophysiology and treatment. *J Pediatr (Rio J)*. 2013 May-Jun. 89(3):226-42.
25. Bauer, J., Hentschel, R., & Linderkamp, O. (2002). Effect of sepsis syndrome on neonatal oxygen consumption and energy expenditure. *Pediatrics*, 110(6), e69.  
<https://doi.org/10.1542/peds.110.6.e69>
26. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-evaluation-and-diagnosis-of-sepsis-in-term-and-late-preterm-infants>
27. Kothari, D. S., & Skinner, J. R. (2006). Neonatal tachycardias: an update. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 91(2), F136–F144.  
<https://doi.org/10.1136/adc.2004.049049>
28. Griffin, M. P., Lake, D. E., O'Shea, T. M., & Moorman, J. R. (2007). Heart rate characteristics and clinical signs in neonatal sepsis. *Pediatric research*, 61(2), 222–227.  
<https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000252438.65759.af>



29. Javorka K., Lehotska, Z., Kozar M., Uhrikova Z., Kolarovszki B., Javorka, M. i sur. Heart Rate Variability in Newborns; *Physiol. Res.* 66 (Suppl. 2): S203-S214, 2017  
<https://doi.org/10.33549/physiolres.933676>
30. Griffin, M. P., Moorman, J. R.: Toward the early diagnosis of neonatal sepsis and sepsis-like illness using novel heart rate analysis. *Pediatrics* 107: 97-104, 2001.
31. Minerva, R. K., Tetty, Y. and Dadang H. S. Serum Nitric Oxide as Early Predictor of Poor Outcome in Neonatal Sepsis. *American Journal of Infectious Diseases and Microbiology.* 2015; 3(4):137-140. doi: 10.12691/ajidm-3-4-4
32. Chen, H., Zhang, H., Li, W., Wu, S., & Wang, W. (2015). Acute gastrointestinal injury in the intensive care unit: a retrospective study. *Therapeutics and clinical risk management*, 11, 1523–1529. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S92829>
33. Zeb, A., & Darmstadt, G. L. (2008). Sclerema neonatorum: a review of nomenclature, clinical presentation, histological features, differential diagnoses and management. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, 28(7), 453–460. <https://doi.org/10.1038/jp.2008.33>
34. Simonsen, K. A., Anderson-Berry, A. L., Delair, S. F., & Davies, H. D. (2014). Early-onset neonatal sepsis. *Clinical microbiology reviews*, 27(1), 21–47.  
<https://doi.org/10.1128/CMR.00031-13>
35. Lopes, A. A., Champion, V., Bonacorsi, S., & Mitanchez, D. (2015). Livedo Reticularis: A Presenting Sign of Escherichia Coli Sepsis in a Newborn. *Fetal and pediatric pathology*, 34(5), 282–286. <https://doi.org/10.3109/15513815.2015.1044142>
36. Isaacs, D., Barfield, C. P., Grimwood, K., McPhee, A. J., Minutillo, C., & Tudehope, D. I. (1995). Systemic bacterial and fungal infections in infants in Australian neonatal units. Australian Study Group for Neonatal Infections. *The Medical journal of Australia*, 162(4), 198–201. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1995.tb126024.x>
37. Khalessi, N., & Afsharkhas, L. (2014). Neonatal meningitis: risk factors, causes, and neurologic complications. *Iranian journal of child neurology*, 8(4), 46–50.
38. Chu, S. M., Hsu, J. F., Lee, C. W., Lien, R., Huang, H. R., Chiang, M. C., Fu, R. H., & Tsai, M. H. (2014). Neurological complications after neonatal bacteremia: the clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *PloS one*, 9(11), e105294.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105294>

39. Horwitz, S. J., Boxerbaum, B., & O'Bell, J. (1980). Cerebral herniation in bacterial meningitis in childhood. *Annals of neurology*, 7(6), 524–528.  
<https://doi.org/10.1002/ana.410070605>
40. Edwards, M. S., Rench, M. A., Haffar, A. A., Murphy, M. A., Desmond, M. M., & Baker, C. J. (1985). Long-term sequelae of group B streptococcal meningitis in infants. *The Journal of pediatrics*, 106(5), 717–722. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(85\)80342-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(85)80342-5)
41. Franco, S. M., Cornelius, V. E., & Andrews, B. F. (1992). Long-term outcome of neonatal meningitis. *American journal of diseases of children (1960)*, 146(5), 567–571.  
<https://doi.org/10.1001/archpedi.1992.02160170047014>
42. Ahmad, M. S., Ali, N., Mehboob, N., Mehmood, R., Ahmad, M., & Wahid, A. (2016). Temperature on admission among cases of neonatal sepsis and its association with mortality. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 66(10), 1303–1306.
43. Rittirsch, D., Flierl, M. A., & Ward, P. A. (2008). Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nature reviews. Immunology*, 8(10), 776–787. <https://doi.org/10.1038/nri2402>
44. Hay, W. W., Jr, & Rozance, P. J. (2018). Neonatal Hyperglycemia-Causes, Treatments, and Cautions. *The Journal of pediatrics*, 200, 6–8.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.04.046>
45. Haque K. N. (2005). Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, 6(3 Suppl), S45–S49.  
<https://doi.org/10.1097/01.PCC.0000161946.73305.0A>

## 9. Životopis

### OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Dragana Kalaba

Datum i mjesto rođenja: 11. svibnja 1997., Zadar

Državljanstvo: Hrvatsko

Adresa: Vlatka Mačeka 1B, 23000 Zadar

E-mail: [dragana.kalaba7@hotmail.com](mailto:dragana.kalaba7@hotmail.com)

Obrazovanje:

2017. – 2022. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2016. - 2017. Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

2012. – 2016. Gimnazija Franje Petrića u Zadru

2004. – 2012. Osnovna škola Kruno Krstić u Zadru

Rođena sam 11. svibnja 1997. godine u Zadru. Tamo sam završila osnovnu i srednju školu. Prvu godinu medicine završila sam na Medicinskom fakultetu u Rijeci nakon čega sam se prebacila na Medicinski fakultet u Zagrebu. Tijekom školovanja sam učila engleski (12 godina) i talijanski jezik (9 godina). Za vrijeme osnovnoškolskog obrazovanja pohađala sam i Glazbenu školu Blagoje Bersa u Zadru gdje sam završila školu suvremenog plesa i baleta. U osnovnoj i srednjoj školi sudjelovala sam na natjecanjima iz biologije i kemije te sam aktivno sudjelovala u pisanju za školski časopis kojemu sam jedne godine i bila urednica te 2 godine zaredom predstavljala vlastite literarne radove i časopis na Županijskoj smotri Lidrano. U slobodno vrijeme volim kuhati, šetati prirodom i isprobavati nove aktivnosti.