

Utjecaj zdravstvene skrbi na sastav mikrobioma kod novorođenčadi u jedinicama intenzivnog liječenja

Cindrić, Hana

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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:105:860962>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA

Hana Cindrić

**Utjecaj zdravstvene skrbi na sastav
mikrobioma kod novorođenčadi u
jedinicama intenzivnog liječenja**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2020.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA

Hana Cindrić

**Utjecaj zdravstvene skrbi na sastav
mikrobioma kod novorođenčadi u
jedinicama intenzivnog liječenja**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu pri Katedri za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju pod vodstvom prof. dr. sc. Zrinke Bošnjak i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu

ELBW- Extremely-low-birth-weight

HMO- Human milk oligosaccharide

HMP- Human microbiome project

JILN- Jedinica za intenzivno liječenje novorođenčadi

MetaHIT- Metagenomics of the Human Intestinal Tract

NEC- Nekrotizirajući enterokolitis

VAP- Ventilator-associated pneumonia

VLBW- Very-low-birth-weight

Sadržaj

1. Uvod	1
2. Sastav i razvoj mikrobioma zdravog novorođenčeta	4
2.1. Mikrobna transmisija s majke na novorođenče	4
2.2. Razlike u načinu poroda.....	5
3. Specifičnosti mikrobioma novorođenčeta u neonatalnoj jedinici intenzivnog liječenja.....	6
3.1. Nedonošče i ugroženo novorođenče	7
3.2. Vrsta prehrane	8
3.3. Izloženost antibioticima	9
3.4. Upotreba prebiotika i probiotika	11
3.5. Kontakt koža na kožu.....	12
3.6. Novorođenčad na mehaničkoj ventilaciji	14
3.7. Prenatalni stres	15
3.8. Utjecaj okoline	16
4. Smjernice za zdravstvenu skrb u jedinici za intenzivno liječenje novorođenčadi	17
5. Zaključak.....	21
6. Zahvale	22
7. Literatura	23
8. Životopis	27

SAŽETAK

Naslov rada: Utjecaj zdravstvene skrbi na sastav mikrobioma kod novorođenčadi u jedinicama intenzivnog liječenja

Ime i prezime autora: Hana Cindrić

Novorođenčad koja zahtijeva intenzivnu medicinsku skrb i poduzimanje postupaka usmjerenih ka spašavanju njihovih života, spada u životno ugroženu novorođenčad. Tu se ubraja prijevremeno rođena novorođenčad, novorođenčad s prirođenim anomalijama organa i organskih sustava s potrebom za kirurškim liječenjem, novorođenčad sa sepsom, meningitisom, metaboličkim bolestima, konvulzijama. Zdravstvena skrb za novorođenčad u neonatalnoj jedinici intenzivne njege (JILN) veoma je kompleksna. Noviji i manje poznati fiziološki aspekt je neonatalni mikrobiom, skup svih mikroorganizama, korisnih i štetnih, koji nastanjuju ljudsko tijelo. Na neonatalni mikrobiom utječe majčin mikrobiom, način poroda novorođenčadi i različiti aspekti skrbi u neonatalnim jedinicama intenzivne njege, kao što su vrsta prehrane, uporaba antibiotika, kontakt koža na kožu i mehanička ventilacija. Smatra se da sastav i raznolikost mikrobioma utječe na ključne zdravstvene ishode, uključujući razvoj nekrotizirajućeg enterokolitisa, kasne neonatalne sepse i loš neurokognitivni razvoj. Medicinske sestre u JILN-u imaju bitnu ulogu u zdravstvenoj skrbi novorođenčeta, koja može pozitivno utjecati na mikrobiom, utječući na promicanje optimalnijih zdravstvenih ishoda kod ove ranjive populacije, stoga je od trenutka prijema u JILN potrebno započeti razmatranje čimbenika koji utječu na razvoj mikrobioma.

Ključne riječi: Mikrobiom, novorođenče, JILN

SUMMARY

Title: The impact of health care on newborn microbiome composition in the neonatal intensive care unit

Author: Hana Cindrić

Newborns that require intensive medical care and actions aimed at saving their lives are among the life-threatening newborns. These include premature infants, infants with congenital anomalies of organs and organ systems in need of surgical treatment, infants with sepsis, meningitis, metabolic diseases, convulsions. Health care for newborns in the neonatal intensive care unit (NICU) is very complex. A newer and lesser known physiological aspect is the neonatal microbiome, a set of all microorganisms, beneficial and harmful, that inhabit the human body. The neonatal microbiome is affected by the maternal microbiome, the mode of delivery of newborns, and various aspects of care in neonatal intensive care units, such as type of diet, use of antibiotics, skin-to-skin contact, and mechanical ventilation. The composition and diversity of the microbiome are thought to affect key health outcomes, including the development of necrotizing enterocolitis, late neonatal sepsis, and poor neurocognitive development. Nurses at NICU play an important role in neonatal health care that can positively affect the microbiome, promoting more optimal health outcomes in this vulnerable population, so from the moment of admission to NICU it is necessary to begin consideration of factors influencing microbiome development.

Key words: Microbiome, Newborn, NICU

1. Uvod

Mikrobiotu čovjeka čine svi mikroorganizmi koji žive u simbiozi s ljudskim tijelom. Svi mikroorganizmi jedne zajednice, zajedno sa svojim genima i molekulama koje proizvode, čine kompleksni mikrobiom te zajednice (1). Mikrobiom se razvija u zdravom domaćinu od rođenja do smrti, neprestano ga podešavajući kako bi održao homeostatsku ravnotežu s imunološkim sustavom domaćina (2).

Prvi katalog bakterijskih gena koji pripadaju ljudskom mikrobiomu proizašao je iz rezultata američkog projekta "The Human Microbiom Project" (HMP) i europskog projekta "Metagenomics of the Human Intestinal Tract" (MetaHIT). Istraživanja HMP-a su pokazala da je zapravo svaki čovjek koloniziran jedinstvenom mikrobiotom i posjeduje jedinstveni mikrobiom. Vjerojatnu ulogu u toj raznovrsnosti imaju prehrana, okoliš, genetika domaćina i utjecaj rane izloženosti mikroorganizmima. Na samu varijabilnost mikrobioma utjecaj bi mogle imati i geografske razlike podneblja te stil života. Čovjek živi skupa sa svojom mikrobiotom čineći složeni simbiotski sustav u kojem vlada sklad i ravnoteža (eubioza), a poremećaj mikrobiote (disbioza) može utjecati na razvoj nekih bolesti (npr. alergijske bolesti, šećerna bolest, maligne bolesti, upalne bolesti crijeva, adipoznost). Do disbioze može doći zbog brojnih vanjskih i unutarnjih promjena, a neke od njih su promjene u prehrani, primjena antibiotika, starenje, utjecaj egzogenih faktora iz okoliša i slično. Bakterije su glavna sastavnica ljudske mikrobiote, ali osim njih prisutni su i neki virusi, gljive, neki članovi iz domene arheja (uglavnom roda *Methanobrevibacter*) i drugi eukarioti. O njihovoj funkciji u sklopu ljudskog mikrobioma nije do sada još otkriveno toliko koliko o ulozi bakterija, jer metode detekcije nisu tako razvijene kao što je razvijena tehnologija za uzgoj bakterija. Smatra se da oko 99% mikrobioma čine bakterijski geni. Iako je debelo crijevo najviše ispitivano stanište ljudske mikrobiote, jasno je da je ona prisutna i u/na nekim drugim

organskim sustavima čovjeka, uključujući usnu šupljinu, rodnicu, kožu, ostatak gastrointestinalnog trakta (1).

Za sve mikrobe, koji su mikroorganizmi kao što su bakterije, virusi i gljive, nekoć se mislilo da su štetni. Međutim, mikroorganizmi imaju razne pozitivne funkcije za domaćina kao što je reguliranje razvoja crijeva, preveniranje kolonizacije štetnih bakterija i sintetiziranje vitamina i neiskorištenih podloga. Iako bakterije mogu imati pozitivne učinke na domaćina, postoji tanka linija između razvoja komenzalnih i patogenih bakterija. Patogene bakterije mogu se unijeti pomoću mnoštva čimbenika, kao što su promijenjena imunološka funkcija domaćina, genotip, način ishrane i okoliš. Ljudi i mikroorganizmi tvore vezu koja počinje prije rođenja i razvija se tijekom cijelog životnog vijeka (3).

Mikrobiom novorođenčeta igra bitnu ulogu u ljudskom zdravlju, a njegov sastav određen je izmjenama mikrobiote između majke i djeteta (4). Nastaje prenatalno i nastavlja se ubrzani razvoj nakon poroda, za vrijeme izloženosti djeteta majčinoj mikrobioti, odnosno putem amnionske tekućine, prolaskom kroz vaginalni kanal, unosom majčinog mlijeka, kao i kontaktom koža na kožu. Različiti faktori vrše utjecaj na razvoj mikrobioma zdravog novorođenčeta, uključujući carski rez, primjenu perinatalnih antibiotika i prehranu adaptiranim mlijekom, što povećava rizik za razvoj metaboličkih i imunoloških poremećaja.

Mikrobiom novorođenčeta ima simbiotsku vezu sa svojim domaćinom. Dok razni faktori domaćina potiču rast i raznolikost mikrobioma, mikrobiom je odgovoran za uloge poput sinteze vitamina i apsorpciju hranjivih tvari. Tijekom prve dvije godine života mikrobiom ima ključnu ulogu u razvoju imunološkog sustava i metaboličkih puteva (5).

Visokorizična terminska novorođenčad i nedonoščad nosioci su najosjetljivijeg i najpromjenjivijeg mikrobioma, uslijed boravka u jedinici za intenzivno liječenje novorođenčadi. Njihov mikrobiom manje je raznolik i sadrži manje anaeroba, što daje doprinos povećanju stope infekcija i upalnih procesa, a faktori koji utječu na njegovu promjenu su koža roditelja i zdravstvenog osoblja, vrsta prehrane, okolinske površine, radni prostor medicinskih sestara,

oprema za zdravstvenu skrb (inkubatori, grijači, ventilatori i dr.), upotreba antibiotika, mehanička ventilacija i drugo. Zdravstvena skrb za novorođenčad u neonatalnoj jedinici intenzivnog liječenja je kompleksna. Njega je često diktirana ranjivim stanjem novorođenčeta, te može imati ozbiljan utjecaj na funkcionalni status novorođenčeta. Stoga je poznavanje sastava mikrobioma važan preduvjet u razumijevanju njegove uloge u stanjima zdravlja i bolesti.

2. Sastav i razvoj mikrobioma zdravog novorođenčeta

Neonatalni mikrobiom čini sve genome i genetske proizvode mikroorganizama koji žive unutar i na površini novorođenčeta. Smatra se "nevidljivim organom" s vlastitom genetikom, težinom, imunologijom i njegovom ulogom u održavanju homeostaze. Ovu veliku obitelj uglavnom čine bakterije, a gastrointestinalni (GI) sustav dom je većini njih. Uključuje članove *phyla Actinobacteria, Proteobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes i Tenericutes* (6). Tradicionalno je uvriježeno mišljenje da fetus boravi u intrauterinom sterilnom okruženju. Ova teorija pretpostavlja da rođenjem novorođenče dobiva bakterije kroz vaginalni trakt majke i preko kožne flore, što dovodi do kolonizacije novorođenčeta (7). Međutim, istraživači su primijetili da mikrobna kolonizacija počinje *in utero* pod velikim utjecajem majčinog mikrobioma. Daljna kolonizacija javlja se tijekom procesa poroda, s različitim mikrobnim sastavom zabilježenim na raznim dijelovima novorođenčeta, temeljem načina poroda (5).

Novorođenčad rođena vaginalno ima vrste koje podsjećaju na majčinu vaginalnu floru kao što su *Lactobacillus* i *Prevotella*, dok su ona rođena carskim rezom uglavnom kolonizirana epidermalnim vrstama poput *Staphylococcus, Propionibacterium, Corynebacterium, Clostridium* sa smanjenim brojem *Bacteroides* i *Bifidobacterium*. Značajna je razlika između terminske novorođenčadi i nedonoščadi, novorođenčadi koja je rođena vaginalno i one carskim rezom, u one koja je imala puni enteralni unos i one koja nije, i novorođenčadi na antibioticima. U posljednjih nekoliko godina, razumijevanje neonatalnog mikrobioma dostiglo je vrhunac, a tehnološki napredak omogućio je lakšu identifikaciju (6).

2.1. Mikrobna transmisija s majke na novorođenče

Predložena su dva različita načina prijenosa mikroorganizama s majke na novorođenče: 1) horizontalno i 2) vertikalno. Međutim, novi dokazi sugeriraju da vertikalni prijenos prvenstveno predstavlja početnu kolonizaciju crijeva novorođenčadi, što može utjecati na sazrijevanje gastrointestinalnog trakta i osigurati pravilnu ekstrakciju energije i makromolekula neophodnih za normalan

razvoj. Bakterije iz majčinog crijeva izolirane su u krvi iz pupčane vrpce, amnionskoj tekućini, mekonijumu i membrani posteljice novorođenčeta proizašlog iz nekomplikirane i inače zdrave trudnoće (8).

2.2. Razlike u načinu poroda

Mikrobiološke razlike između novorođenčadi rođene carskim rezom i vaginalnim putem su velike.

Iako novorođenčad može zadržati samo dio bakterija iz početne kolonizacije, rođenje može dugoročno utjecati na sastav mikrobioma (9). Ono što je također važno, pokazalo se da promjene u mikrobnom sastavu koje su unesene načinom porođaja traju i nakon novorođenačkog razdoblja, a neka ispitivanja otkrila su manje razlike u specifičnim vrstama bakterija čak i nakon navršenih 7 godina života (10).

Carski je rez prvi put izveden već u 1500. godini. Danas je porod carskim rezom jedna od najčešćih operacija koja se izvodi kod žena.

Glavni faktor koji pridonosi varijaciji mikrobioma novorođenčadi je način poroda. Novorođenčad rođena vaginalno ima mikrobiom crijeva vrlo sličan vaginalnoj i fekalnoj flori svoje majke. To se događa vertikalnim prijenosom vaginalno-perianalnih mikroorganizama majke dok novorođenče prolazi kroz porođajni kanal. Kod vaginalno rođene novorođenčadi, *Lactobacillus*, *Prevotella* dominiraju u crijevima, ali u roku od nekoliko mjeseci dolazi do veće distribucije *Bifidobacterium* i *Bacteroides*. Pored ovih rodova mikroba, druge studije su također otkrile vrste *Atopobium*, *Streptococcus*, *Enterococcus* i *Enterobacteriaceae* u prvih šest tjedana razvoja u vaginalno rođene novorođenčadi. Suprotno tome, mikrobiom crijeva novorođenčeta rođenog carskim rezom uključuje bakterije horizontalno prenesene s kože majke, i druge, u manjem opsegu, prema načinu rođenja. To ima za posljedicu stvaranje novorođenačkog mikrobioma kojim dominiraju *Staphylococcus*, *Corynebacteria* i *Propionibacterium spp.* s nižim udjelima *Bifidobacteria* i *Bacteroides spp.* (11). Ova razlika u mikrobnom sastavu je značajna jer komenzalne bakterije (*Bacteroides*, *Bifidobacterium* i *Escherichia coli*) potiču razvoj imunološkog

sustava novorođenčadi. Nadalje, nejasno je hoće li do tih promjena doći zbog indikacije za carski rez, a ne zbog samog načina poroda. Carski rez se provodi zbog medicinskih indikacija, a nejasno je ima li ta indikacija utjecaj na strukturu, funkciju i razvoj mikrobioma (7).

Kolonizacija komenzalnim bakterijama kod novorođenčadi rođene carskim rezom može se prolongirati i do 6 mjeseci starosti. Epidemiološki podaci upućuju na to da je novorođenčad rođena carskim rezom evidentno sklonija budućim dječjim bolestima kao što su celijakija, alergijski rinitis i astma.

Neki su autori pretpostavili da se manja prisutnost *Bifidobacterium* i *Bacteroides* i obilje *Clostridium* i *Lactobacillus* u novorođenčadi koja se rađa carskim rezom može objasniti perinatalnom primjenom antibiotika. Vrijedno je uzeti u obzir da perinatalna primjena antibiotika može biti povezana s povećanim rizikom za razvoj morbiditeta kao što su astma, alergije i pretilost, na što može utjecati disbioza (12).

Uz razlike u bakterijskim rodovima, crijevni mikrobiom novorođenčadi rođene kirurškim zahvatom pokazuje manju raznolikost u odnosu na vaginalno rođenu novorođenčad. Ovo je potencijalno važno jer povećana raznolikost mikroorganizama unutar crijeva ima zaštitnu funkciju, dok je niža raznolikost povezana s različitim poremećajima, uključujući upalne bolesti crijeva i pretilost.

3. Specifičnosti mikrobioma novorođenčeta u neonatalnoj jedinici intenzivnog liječenja

Mikrobiom novorođenčadi kojima je potreban prijem u jedinicu intenzivnog liječenja novorođenčadi (JILN) razlikuje se od onog kod terminske, zdrave novorođenčadi u sastavu i raznolikosti. Mikrobiom novorođenčadi u JILN-u manje je raznolik i sadrži manji broj anaeroba, što doprinosi povećanom broju infekcija i upalnih procesa u ovoj populaciji. Te razlike u mikrobnom sastavu dijelom su posljedica potrebnih modifikacija u postupcima njege u JILN-u, poput načina prehrane, kontakta koža na kožu, antibiotika i mehaničke ventilacije (5).

Većina njih su nedonoščad (rođeni prije 37 tjedana trudnoće), niske su porodne mase (manje od 2500 grama) ili njihovo zdravstveno stanje zahtijeva posebnu skrb. U JILN-u se zaprima i terminska novorođenčad sa zdravstvenim stanjima poput komplikacija s disanjem, srčanim problemima, infekcijama ili kongenitalnim malformacijama.

Čimbenici rizika povezani s povećanim izgledima za prijem terminske novorođenčadi u JILN uključuju operativnu metodu rođenja, porod prije 39 tjedana gestacije bilo vaginalnim putem ili carskim rezom, dijabetes i hipertenziju majki, etničku pripadnost, dob i socioekonomski status (13).

3.1. Nedonošče i ugroženo novorođenče

Prema općeprihvaćenom dogovoru, normalno je trajanje nošenja 40 tjedana ili 280 dana (10 lunarnih mjeseci), s varijacijskom širinom od 5 tjedana. Kao rođeno na termin ili donošeno obilježava se svako novorođenče koje je nošeno od punih 37 tjedana (259 dana) do puna 42 tjedna (294 dana). Svako novorođenče rođeno prije tog roka je nedonošeno, a rođeno poslije tog roka je prenošeno (14).

Neonatalno razdoblje definira se kao razdoblje od rođenja do prvih 28 dana života i dalje se dijeli na vrlo rano (od rođenja do 24 sata), rano (od 24 sata do 7 dana) i kasno neonatalno razdoblje (7 dana do 28 dana). Razdoblje karakterizira tranzicija na ekstrauterini život i brzi rast i razvoj (15).

Životno ugrožena novorođenčad zbrinjava se u jedinici intenzivnog liječenja novorođenčadi, gdje se intenzivno prate sve vitalne funkcije i stanja, kako bi se pravovremeno reagiralo odgovarajućim terapijskim i dijagnostičkim postupcima u cilju stabiliziranja i liječenja. Svako novorođenče koje se zaprimi u JILN treba imati 24 satni nadzor koji zahtijeva stručnost, medicinsko znanje i tehničke vještine.

Nedonoščad, a pogotovo ona s vrlo malom porođnom masom, su u opasnosti od mikrobne disbioze u crijevima. Prijevremeno rođena novorođenčad obično na svijet dolazi brzim vaginalnim rođenjem ili kirurškim putem. Oba ova načina poroda smanjuju izloženost majčinoj enteričnoj i

vaginalnoj flori. Veća je vjerojatnost da će biti izloženi antibioticima *in utero* kao i u postnatalnom razdoblju, te da će ih se hraniti adaptiranim mlijekom i pojačivačima majčinog mlijeka. Svi ti prenatalni i postnatalni čimbenici mogu utjecati na razvoj mikrobioma crijeva nedonoščeta. Pored toga, prijevremeni porod povezan je s nekoliko upalnih čimbenika: prenatalnim komplikacijama trudnice, infekcijama, pušenjem i stresom. Nakon rođenja takva novorođenčad ima veći rizik za povećanu izloženost invazivnim postupcima, doticaj s florom jedinice za intenzivnu njegu novorođenčadi, primjenu lijekova koji mijenjaju pH vrijednosti crijeva i smanjenu izloženost majčinom i kućnom mikrobnom okruženju (16).

3.2. Vrsta prehrane

Prije 1900-ih, ljudsko mlijeko bilo je jedini izvor prehrane novorođenčadi. Smatra se da je to idealna hrana za većinu novorođenčadi, sa sastavom koji osigurava optimizaciju zdravlja novorođenčadi. Ljudsko mlijeko također sadrži skupinu bakterija zvanih mikrobiom ljudskog mlijeka. Mikrobiom ljudskog mlijeka je složen ekosustav s većom raznolikošću nego što se prije smatralo (17).

Mnoga istraživanja upućuju na to da mikrobiomom crijeva dojene novorođenčadi dominira *Bifidobacterium*, uz još neke anaerobe i mali broj fakultativnih anaerobnih bakterija. Pretpostavlja se da je kolonizacija s *Bifidobacterium* i *Bacteroides* potaknuta prisutnošću oligosaharida majčinog mlijeka (HMO), najbrojnijem sastojku ugljikohidrata u majčinom mlijeku.

Majčino mlijeko složena je tekućina koja sadrži niz bioaktivnih komponenti, uključujući imunoglobuline, masne kiseline, hormone i citokine. Iako se u povijesti smatralo da je sterilna tekućina, studije tijekom godina pokazale su da je majčino mlijeko u svojoj prirodi i prebiotik i probiotik, jer sadrži oligosaharide ljudskog mlijeka (HMO) kao i mikrobe (12). Mikrobiota majčinog mlijeka poboljšava neonatalnu imunološku funkciju, poboljšava rad crijevne barijere i pojačava metabolizam hranjivih tvari. Međutim, još uvijek nije jasan opseg prenošenja mikrobiote majčinog mlijeka na novorođenče kao i funkcija tih bakterija (7).

U slučajevima kada majčino mlijeko možda nije dostupno, može se koristiti mlijeko donora ili adaptirano mlijeko. Istraživači su, međutim, primijetili da se, kada se mlijeko donora uspoređivalo s majčinim mlijekom, količina i sastav oligosaharida znatno razlikovao. Obzirom da su oligosaharidi glavni doprinos daljnjem razvoju mikrobioma crijeva, promicanje korisne mikrobiote crijeva kroz mlijeko donora može biti upitno. Manipulacija ljudskim mlijekom u JILN-u može također rezultirati promjenama mikrobioma crijeva. Ljudsko mlijeko se, bez obzira na izvor, rutinski zamrzava i otapa, a mijenja se dodatkom pojačivača mlijeka kako bi se povećao kalorijski unos i nutritivna vrijednost. Zamrzavanjem se smanjuju imunološke zaštitne komponente i bakterijski sastav ljudskog mlijeka. Pojačivači mogu utjecati na mikrobiom crijeva mijenjajući prehrambeni sastav ljudskog mlijeka. Nutritivni sastav hrane snažno utječe na rast bakterija u crijevima, što čini integritet neonatalne prehrane ključnom komponentom skrbi. Ljudsko mlijeko i adaptirano mlijeko često se primjenjuju kod novorođenčadi u JILN-u preko orogastrične ili nazogastrične sonde. Te sonde nisu sterilne i mogu pridonijeti patogenim bakterijama u mikrobiomu crijeva (5).

Sastav i obrasci prehrane tijekom prve tri godine života mogu utjecati na raznolikost i funkcionalnu sposobnost mikrobioma crijeva s potencijalnim učincima na razvoj novorođenčadi i rizik od bolesti. Razumijevanje kolonizacijskih obrazaca mikrobiote crijeva tijekom novorođenačke dobi i ranog djetinjstva, faktori koji utječu na kolonizaciju, kao i mehanizmi pomoću kojih mikrobiota crijeva stupa u interakciju s imunološkom regulacijom, endokrinim sustavom i metabolizmom, može pomoći u razvoju strategije za vođenje stvaranja mikrobiota koje promiču zdravlje koje bi se tada mogle održavati tijekom cijelog životnog vijeka (16).

3.3. Izloženost antibioticima

Antibiotici su lijekovi čije je glavno obilježje selektivna toksičnost: toksični su za bakterije, a netoksični (ili slabo toksični) za čovjekov organizam (18).

Višestruki dokazi upućuju na to da antibiotici prije, za vrijeme i nakon rođenja također narušavaju prirodni mikrobiom. U ljudi je intrapartumska upotreba

antibiotika povezana sa smanjenom bakterijskom raznolikošću prve stolice novorođenčeta i manjim obiljem laktobacila i bifidobakterija u neonatalnim crijevima (4).

Izloženost antibiotskoj terapiji i njezini modulacijski učinci na ljudski mikrobiom mogu započeti *in utero* i nastaviti se za vrijeme faze kritičnog rasta i faze razvoja.

Povezanost između uporabe antibiotika i uobičajenih crijevnih infekcija koje zahvaćaju nedonoščad važna su razmatranja u ranom liječenju nedonoščadi. Ponavljajuće perturbacije crijevne flore mogu potencirati priliku za ulaz patogena i bakterija rezistentnih na antibiotike, te mogući kronični poremećaj mikrobne raznolikosti, što dovodi do bolesnog stanja (16).

Novorođenčad hospitalizirana u JILN-u posebno je osjetljiva na infekcije zbog nerazvijenog imunološkog sustava. Kako bi ih zaštitili od infekcije, neonatolozi im često propisuju antibiotike tijekom prvog tjedna života. Antibiotici su treći od šest najčešće primijenjenih lijekova u JILN-u.

Mikroorganizmi razvijaju mehanizme rezistencije na antibiotike i prenose ih na druge mikroorganizme. Geni koji daju rezistenciju na antibiotike prisutni su u mikroorganizmima koji naseljavaju crijeva nedonoščadi, o kojima se skrbi u okruženju JILN-a, kao i u zdrave terminske novorođenčadi. Patogeni mikroorganizmi otporni na antibiotike mogu uzrokovati ozbiljne i teške za liječenje, infekcije kod novorođenčadi (19). Nedonoščad koloniziraju organizmi ESKAPE (*Enterococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* i druge *Enterobacteriaceae*), koji su ujedno i najčešći uzročnici bolničkih infekcija (20).

Razvoj zdravog mikrobioma može se prekinuti vanjskim poremećajima, poput upotrebe antibiotika. Iako je primjena perinatalnih antibiotika širokog spektra postala uobičajena u modernoj opstetričkoj i neonatalnoj praksi, povećava se broj dokaza koji upućuju da je izloženost antibioticima u ranom životu povezana s mikrobiomom crijeva i različitim poremećajima kasnije u životu, poput atopije, upalne bolesti crijeva, dijabetesa i pretilosti.

3.4. Upotreba prebiotika i probiotika

Alternativna terapija, poput prebiotika i probiotika, može unijeti ravnotežu u nerazvijeni mikrobiom crijeva, koji je prisutan u nedonoščadi. Prebiotici su neprobavljivi sastojci hrane koji potiču rast i aktivnost anaerobne / mikroaerofilne flore u debelom crijevu. Probiotici sadrže žive mikroorganizme nekoliko bakterijskih vrsta koje trebaju mijenjati i nadopunjavati mikrobiom crijeva promičući zdrave promjene u mikrobnom okolišu. O upotrebi probiotičkih dodataka u novorođenčadi i nedonoščadi vrlo često se raspravlja među znanstvenom zajednicom, unatoč sustavnim analizama koje prijavljuju značajno smanjenje nekrotizirajućih enterokolitisa (NEC) uz uporabu preventivnih probiotika u nedonoščadi (5).

Znanje o disbiozi i poremećaju brojnosti specifičnih bakterijskih vrsta u određenoj bolesti otvara mogućnost ciljane primjene prebiotika. Najčešće korišteni probiotici su bakterijske vrste iz roda *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*.

Probiotici imaju pozitivan utjecaj na interakcije između mikroorganizama kao i između domaćina i mikroorganizama, a također mogu i ograničiti rast patogena modulirajući interakcije kompetitivne crijevne mikrobiote i / ili proizvodnjom antimikrobnih spojeva. Probiotici imaju direktan utjecaj na sastav mikrobiote, crijevni metabolizam i imunološki odgovor. Umjesto egzogenog unosa kultura živih mikroorganizama, prebiotici teže ka selektivnoj stimulaciji proliferacije i/ili aktivnosti poželjnih bakterijskih populacija već prisutnih u probavnom traktu. Karakteristike koje dijele svi prebiotici su da oni u velikoj mjeri ostaju neprobavljeni tijekom prolaska kroz želudac i tanko crijevo te selektivno stimuliraju samo korisne populacije bakterija u debelom crijevu. Prebiotici utječu na sastav mikrobiote stimulacijom rasta poželjnih bakterija i/ili inhibicijom rasta nepoželjnih bakterija, smanjenjem pH u lumenu debelog crijeva, fermentativnom razgradnjom do kratkolančanih masnih kiselina i promjenom u koncentraciji bakterijskih enzima (21).

Vjerojatno je da primjena prebiotičkih sastojaka u umjerenim količinama može pomoći novorođenčadi i dojenčadi koja je hranjena adaptiranim mlijekom, uspostavljanjem crijevne flore s obiljem bifidobakterija. Zdravstveni aspekti ovog

pristupa još nisu potvrđeni. Crijevna mikrobiota tvori raznolik i složen ekosustav. Međutim, postoji velika varijabilnost u broju i populaciji bakterija između želuca, tankog i debelog crijeva. U usporedbi s drugim regijama GI trakta, debelo crijevo je izuzetno gusto naseljen mikrobni ekosustav. U početku prevladavaju fakultativno-anaerobni sojevi poput *Escherichia coli*. Nakon toga postoje razlike u sastavu vrsta koje se razvijaju, a koje se u velikoj mjeri određuju prema vrsti prehrane. Fekalnom florom novorođenčadi dominira populacija bifidobakterija, a zastupljeno je samo oko 1% enterobakterija. Smatra se da su određeni bifidogeni čimbenici prisutni u majčinom mlijeku. Suprotno tome, novorođenčad hranjena adaptiranim mlijekom ima složeniju mikrobiotu, kojom prevladavaju bifidobakterije, klostridije i streptokoki. Modulacija mikroflore može se dogoditi kroz prehranu koja sadrži probiotike i / ili prebiotike, a primjenjiva je za upotrebu u hrani.

Ljudska mikroflora kolona ima središnju ulogu u zdravlju i bolesti, jedinstvena je po svojoj složenosti i nizu funkcija. Kao takvi, funkcionalni prehrambeni sastojci, poput prebiotika i probiotika, mogu utjecati na korisnu izmjenu sastava i aktivnosti mikroflore crijeva dojenčadi povećanjem pozitivnih sastojaka flore. Prebiotički pristup ima za cilj povećati rezidualne bakterije za koje se smatra da su korisne za ljudsko zdravlje, npr. bifidobakterije i laktobacili, dok probiotici zagovaraju uporabu samih živih mikroorganizama u prehrani. Oba pristupa pronašla su svoj put u adaptiranom mlijeku za dojenčad i imaju za cilj da pobliže simuliraju sastav mikrobiota crijeva viđenih tijekom dojenja (22).

3.5. Kontakt koža na kožu

Nakon rođenja, koža i sluznica novorođenčeta pod utjecajem su različitih majčinih i okolišnih mikroorganizmima koji mogu kolonizirati novorođenče. Skin to skin contact (SSC) služi za daljnju inokulaciju mikrobioma novorođenčeta čime se pomaže izgraditi otpornost protiv potencijalnih patogena, pomaže u razvoju imunološkog sustava, potiče sazrijevanje crijevnog sustava novorođenčadi i pomaže u neurokognitivnom razvoju. Smatra se da novorođenčad u JILN-u ima koristi od SSC-a ne samo zbog prijenosa mikroba, već i zato što je povezan sa smanjenim odgovorom na stres. U JILN-u

pretjerani stres može biti posljedica boli zbog invazivnih postupaka, okolne buke i druge pretjerane stimulacije. Pretpostavlja se da stresni odgovori ometaju razvoj mikrobioma novorođenčadi kroz komunikacijske kanale između crijeva i mozga.

Koža je u novorođenačkoj dobi podvrgnuta dinamičkim strukturalnim i funkcionalnim promjenama koje mogu utjecati na razvoj mikrobioma kože, uključujući promjene pH vrijednosti, sadržaj vode, gubitak transepidermalne vode i stvaranje sebuma. U nedonoščadi, mnoge invazivne infekcije uzrokovane su bakterijama za koje se zna da koloniziraju kožu, poput *Staphylococcus epidermidis*. Tjelesne i funkcionalne razlike u nezreloj koži nedonoščadi mogu promijeniti rezidencijalnu mikrobiotu u odnosu na terminsku novorođenčad. Razumijevanje razvoja mikrobiote kože i njezin odnos s drugim dijelovima tijela može biti od posebne važnosti u ovoj ranjivoj populaciji. Koža djeluje kao fizikalna barijera i imunološko sučelje za vanjski svijet, uključujući lokalnu mikrobiotu. Rezidencijalna mikrobiota i imunološki sustav pružaju konkurentno isključivanje potencijalnih patogena. Interakcije između imunološkog sustava novorođenčeta u razvoju i mikrobiote u ranom životu potiču imunološki razvoj, sazrijevanje i toleranciju (23).

Skin to skin contact (SSC) u smislu izravnog kontakta kožom na kožu nedonoščadi i roditelja, uobičajena je sestrinska praksa u neonatalnim jedinicama intenzivne njege (JILN). Uključuje barem sljedeće pozitivne ishode: pruža toplinsku regulaciju, pojačava vezivanje, pomaže u smanjenju simptoma postporođajne depresije kod majke, povećava roditeljsku osjetljivost na novorođenčad, omogućuje uspostavljanje dojenja i produljeno trajanje dojenja ili bilo kakvog dojenja i pozitivno utječe na psihički razvoj između djeteta i roditelja i razvoj međusobne komunikacije. Pružatelji zdravstvene skrbi u jedinstvenoj su ulozi da utječu na dinamiku između novorođenčadi i roditelja. SSC utječe na oba partnera u dijadi i smanjuje fiziološki stres kod majki u prvim postporođajnim tjednima. Kontakt koža na kožu potiče fiziološku stabilnost i interakciju između roditelja i nedonoščadi, a smatra se da je to razvojna skrb koja može imati važan utjecaj na sazrijevanje mozga ako se primjenjuje u

dužem razdoblju. Kao primjer, SSC poboljšava san, a neurološki razvoj ovisi o snu. Drugim riječima, SSC se sve češće smatra dijelom arsenala liječenja JILN-a (24).

SSC značajno poboljšava proizvodnju mlijeka od strane majke i povezan je s dužim trajanjem dojenja. Povećano zadovoljstvo roditelja, bolja organizacija sna, duže trajanje mirnog sna i smanjena percepcija boli tijekom postupaka također su zabilježeni u povezanosti s SSC-om. Unatoč prividnoj fiziološkoj stabilnosti tijekom SSC-a, bitno je da novorođenčad u JILN-u ima kontinuirani monitoring kardiovaskularnog sustava i voditi računa o ispravnom položaju glave za prohodnost dišnih puteva, kao i o stabilnosti endotrahealne cijevi, arterijskih i venskih uređaja i druge opreme za održavanje života (25).

3.6. Novorođenčad na mehaničkoj ventilaciji

Poremećaji disanja novorođenčeta očituju se kao odstupanja od normalne frekvencije disanja : tahipneja (više od 50/min) ili bradipneja (manje od 30/min), kao apneja, kao poremećaji ritma disanja ili kao dispneja. Uzroci dispneje i drugih poremećaja disanja u novorođenačkoj dobi mogu biti centralni živčani (tj. cerebralni ili spinalni) ili periferni zbog oštećenja perifernih živaca, slabosti mišića, malformacija toraksa ili dijafragme, zatim zbog opstrukcije dišnih putova i zbog bolesti samih pluća te konačno zbog izvanplućnih patoloških procesa koji smanjuju rastegljivost toraksa i pluća kao što su npr. meteorizam, tumori abdomena, ascites, kardiomegalija, dijafragmalna hernija i drugi. Mehanička ventilacija (umjetna ventilacija, strojno prodisavanje) jest metoda liječenja bolesnika sa zatajenjem disanja kojom se pomoću mehaničke naprave-respiratora- omogućuje ili pomaže izmjena zraka između atmosfere i pluća (14).

Ventilator-associated pneumonia (VAP), definirana kao infekcija pluća dijagnosticirana kod mehanički ventiliranog pacijenta u trajanju > 48 h, drugi je najčešći oblik bolničke infekcije . Nekoliko faktora rizika povezano je s pojavom VAP-a. Najčešći uzročnici koji sudjeluju u VAP-u su gram-negativne bakterije (osobito vrste *Pseudomonas aeruginosa*, vrste *Enterobacter* i vrste *Klebsiella*), iako gram-pozitivne bakterije, koagulaza negativni stafilokoki i *Staphylococcus*

aureus, također igraju ulogu. Trebalo bi provoditi prakse koje se odnose na položaj glave u ventiliranog novorođenčeta, uporabu zatvorenih sukcijjskih katetera, učestalost promjene sustava za sukciju, rutinsku promjenu cijevi za disanje, procjenu spremnosti za ekstrubaciju i opreznu procjenu potrebe za reintubacijom, upotrebom lijekova koji ometaju želučanu kiselost, upotrebom antibiotske dekontaminacije crijeva i oralnom higijenom, te upotrebom zasebne opreme za sukciju usne šupljine i traheja. Kao i kod drugih infekcija koje su povezane sa zdravstvenom zaštitom, poboljšanje edukacije zdravstvenog osoblja i higijene ruku ostaje vrlo važna mjera za kontrolu pojavnosti VAP-a (26).

Napredak koji se u neonatologiji dogodio zadnjih tridesetak godina usko je povezan s dostignućima u mehaničkoj ventilaciji novorođenčadi. Respiratorna je insuficijencija prije bila najčešćim uzrokom neonatalnog mortaliteta, a neadekvatna je mehanička ventilacija također uzrokovala komplikacije u liječenju novorođenčadi i njihov dugoročni morbiditet. Poremećaji disanja predstavljaju najčešća i najteža patološka stanja u novorođenačkoj dobi (27).

3.7. Prenatalni stres

Značajan broj trudnica pati od različitih oblika psiholoških poremećaja tijekom trudnoće, što uključuje i postporođajnu depresiju i anksioznost. Razne studije daju dokaze da djeca prenatalno stresnih majki pokazuju više impulzivnosti, problema s anksioznošću te lošiji kognitivni i psihološki razvoj, te imaju povećan rizik za neurorazvojne poremećaje poput hiperaktivnog poremećaja deficita pažnje i poremećaja autističnog spektra.

Osim spomenutih čimbenika koji utječu na sastav mikrobioma novorođenčadi, drugi čimbenici kao što su zdravstveno stanje majke (npr. pretilost, dijabetes, ekcem) tijekom trudnoće imaju značajan utjecaj na mikrobiom crijeva novorođenčadi. Štoviše, razlike u načinu života mogu imati izražen utjecaj na novorođenče i novorođenački mikrobiom (11).

Žene su osjetljivije na stres tijekom trudnoće zbog opsežnih hormonskih i fizioloških promjena (28). Stresne promjene na sastavu i funkciji mikrobiote

crijeva majke tijekom trudnoće mogu utjecati na raspoloživi mikrobn metabolizam i supstrate koji su potrebni za normalan prenatalni rast i razvoj. Drugo, prijenos stresom izmijenjene vaginalne mikrobiote može poremetiti interakciju novorođenčeta i mikroorganizama neophodnih za normalno imunološko napredovanje, metabolizam i neurorazvoj (29). Os hipotalamus-hipofiza-adrenalna žlijezda (HHA) može biti posebno osjetljiva na poremećaj mikroorganizama crijeva jer se njezin razvoj preklapa s početnom kolonizacijom crijeva novorođenčadi. Disregulacija osi HHA odavno je prepoznata kao zaštitni znak upalnih i psihijatrijskih poremećaja, gdje su zabilježeni i hiper- i hiporeaktivnost (8).

3.8. Utjecaj okoline

Nedonoščad je nezrela, te su zbog toga posebno osjetljiviji na bolničke infekcije. Iako je nejasno kako okoliš JILN-a posebno utječe na mikrobnu kolonizaciju u novorođenčadi, prisutnost patogenih bakterija ukazuje na potrebu za kontinuiranom marljivošću u praksi implementiranoj u smanjenje bolničkih infekcija. Jednostavne tehnike kao što su higijena ruku, nošenje rukavica i prakticiranje sterilne tehnike tijekom invazivnih postupaka mogu spriječiti infekcije i trebale bi uključivati ne samo zdravstvene djelatnike, već i roditelje.

Nedonoščad male rodne mase i vrlo male rodne mase (eng. ELBW) u jedinicama neonatalne intenzivne njege (JILN) u pravilu je imunokompromitirana te time osjetljiva na bolničke infekcije. Novorođenčad primljena u JILN, osobito ona koja su bila podvrgnuta operaciji ili imaju prirodene abnormalnosti, također su često u visokom riziku za razvoj bolničkih infekcija. Posebno su osjetljivi na oportunističke infekcije. Zaražena novorođenčad ima visoku stopu smrtnosti, a preživjeli često trpe doživotne neurološke poremećaje (30).

Novorođenčad porodne mase manje od 1500 g (eng. VLBW) ima stopu infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi, tri puta veću od one s porodnom masom većom od 1500 g. Međutim, povećana osjetljivost na infekcije u novorođenčadi s vrlo malom tjelesnom masom je multifaktorijalna i povezana s

nedostatkom u razvoju urođenog i adaptivnog imunološkog sustava i većom vjerojatnošću kritične bolesti koja zahtijeva invazivni monitoring i postupke. Osim prijevremenog rođenja, čimbenici rizika povezani s povećanom stopom infekcija, koja je povezana sa zdravstvenom skrbi, uključuju korištenje invazivnog materijala (intravaskularne katetere, endotrahealne tubuse, orogastrične sonde, urinarni katetere i drenove), izloženost širokom spektru antibiotskih sredstava, primjenu parenteralne prehrane, prenapučenost pacijenata i loš omjer osoblja, primjenu steroida i antagonista za histamin2-receptor, te težinu osnovnih bolesti. Nadalje, što je niža porođajna masa, to se koristi invazivnija tehnologija (31).

Istraživanja su pokazala da je intenzivno čišćenje površina koje su u kontaktu s novorođenčadi smanjilo ukupni broj bakterija te se na taj način smanjio broj bolničkih infekcija u JILN-u (32).

4. Smjernice za zdravstvenu skrb u jedinici za intenzivno liječenje novorođenčadi

Postoji široko mišljenje da crijevna mikrobiota ima važnu fiziološku ulogu za domaćina. To ima značajan utjecaj na novorođenčad vrlo male rodne mase. Na neonatalni mikrobiom vrlo vjerojatno utjecaj ima mikrobiom majčinog mlijeka, što može dovesti do brojnih koristi, uključujući smanjenu smrtnost, manju uporabu antibiotika i samim tim manju otpornost na antibiotike, smanjenje stope NEC-a i sepse, te do izravne i neizravne uštede troškova (17).

Dosadašnja literatura sugerira važne podatke koje bi perinatalni i pedijatrijski pružatelji zdravstvene skrbi trebali uzeti u obzir kako bi provodio razvoj zdravog i raznolikog mikrobioma crijeva novorođenčadi. Smatra se da je vertikalni prijenos korisnih bakterija povezan s vaginalnim porodom, te je poželjniji od horizontalnog prijenosa potencijalno patogenih organizama, kojega se veže uz s porod carskim rezom. Mikrobiom crijeva vaginalno rođene novorođenčadi povezan je s većom raznolikošću bakterija, što se smatra boljom zaštitom za

zdravlje. Naravno, postoje situacije kada je porod carskim rezom opravdan. U tim slučajevima prioritet bi trebao biti držanje majke i djeteta u bliskom fizičkom kontaktu i podupiranje dojenja, čime se izbjegava prehrana adaptiranim mlijekom.

Antibiotike treba primjenjivati razumno tijekom cijelog životnog vijeka, ali posebno je bitno toga se pridržavati u razdoblju prvih 1000 dana. U slučajevima kada je potrebno liječenje antibioticima, liječnici bi trebali razmotriti primjenu probiotskih dodataka, jer postoje dokazi koji sugeriraju kako upravo njihova primjena može umanjiti štetan utjecaj antibiotika na mikrobiom crijeva novorođenčadi.

Konačno, perinatalni i pedijatrijski pružatelji zdravstvene skrbi trebali bi podržati rano započinjanje dojenja za svu novorođenčad, jer dojena novorođenčad ima manju vjerojatna da će biti kolonizirana potencijalno patogenim organizmima poput *C. difficile*. Promicanjem dojenja potiče se proliferacija korisnih mikroorganizama, pružajući tako zaštitu od onih mikroorganizama povezanih s atopijom ili NEC-om. Nova istraživanja o utjecaju prehrane na mikrobiom crijeva novorođenčeta daju potporu široko prihvaćenom uvjerenju da je dojenje korisno za novorođenčad. Dojena novorođenčad ima smanjenu kolonizaciju bakterijama *C. difficile* i *E. Coli*, a obje su povezane s atopijskim manifestacijama. Mnoge studije koje povezuju mikrobiotu crijeva novorođenčeta s atopijskom bolešću naglašavaju prvih šest mjeseci kao "kritično razdoblje", sugerirajući da kolonizacija crijevne mikrobiote u ovom razdoblju djeluje kao važna odrednica budućeg zdravstvenog stanja. Prehrana majčinim mlijekom od ranih mjeseci života povezana je s raznovrsnijim mikrobiomom crijeva, naseljenim potencijalno korisnim bakterijskim genima. Uvođenje prehrane majčinim mlijekom bogate složenim ugljikohidratima može nastaviti diverzifikaciju mikrobiote crijeva s korolarnim koristima zaštite novorođenčeta od patogenih gastrointestinalnih organizama (16).

Rutinsko čišćenje površine s otopinama dezinficijensa treba koristiti za smanjenje kolonizacije bakterija na okolišnim površinama, kao i inkubatora. Minimiziranje kondenzacije u unutrašnjosti inkubatora, brisanje vlage čistom

krpom, ne ostavljajući krpu unutar inkubatora za ponovnu upotrebu, također može spriječiti prekomjernu kolonizaciju. Konačno, može biti korisno mijenjati inkubatore najmanje jednom tjedno. Također treba provesti smjernice za njegu kože kako bi se zaštitila epidermalna barijera sve novorođenčadi, a posebno nedonoščadi.

Postoji nekoliko ključnih intervencija medicinskih sestara koje se mogu provesti tijekom boravka u JILN-u kako bi se osigurao optimalan razvoj mikrobioma i prevencije potencijalnih bolesti. To uključuje poticanje majki da osiguraju svoje svježe majčino mlijeko za hranjenje novorođenčadi i omogućavanje SSC koji uključuje oba roditelja. Druge prakse mogu zahtijevati suradnju sa zdravstvenim timom, kao što su suplementacija pre i/ili probioticima kada je to preporučeno, i praćenje nuspojava uključujući nadutost i proljev. Tijekom sastanaka tima za njegu medicinske sestre mogu se zalagati za kraću, usmjereniju antibiotsku terapiju praćenjem relevantnih laboratorijskih rezultata, uključujući osjetljivost organizma. One također mogu potaknuti korištenje majčinog svježeg mlijeka tijekom antibiotske terapije. Medicinske sestre mogu biti usklađene s kliničkim poboljšanjem, koje može zahtijevati neinvazivnu respiratornu podršku, te mogu zagovarati njegovu uporabu. Medicinske sestre mogu održavati SpO₂ unutar postavljenih parametara i podešavati kisik kako bi zadovoljile te parametre. Od ključne je važnosti da medicinske sestre provode obrazovanje unutar cijelog tima o utjecaju koju skrb može imati na mikrobiome (5).

Preporučuje se da sva nedonoščad dobiju ljudsko mlijeko. Prema tim preporukama, majčino mlijeko, svježe ili smrznuto, trebalo bi biti glavna prehrana i trebalo bi ga na odgovarajući način obogatiti za novorođenčad koja su porodne mase <1,5 kg. Ako majčino mlijeko nije dostupno unatoč značajnoj podršci dojenju, treba koristiti pasterizirano mlijeko donora. Cochrane pregled sugerirao je da je majčino mlijeko donora povezano s manjim rizikom od NEC-a, ali sporim rastom u ranom postnatalnom razdoblju, ali kvaliteta dokaza je ograničena. Potrebna su dodatna istraživanja kako bi se potvrdili ovi nalazi i mjerili učinak obogaćenog ili dopunjenog majčinog mlijeka donora. Može li

manjak bakterija u mlijeku donora donijeti rizik u usporedbi s majčinim mlijekom novorođenčadi ostaje spekulirati. Postoji široko mišljenje da crijevna mikrobiota ima važnu fiziološku ulogu za domaćina. To ima značajan utjecaj za novorođenčad s vrlo malom porodnom masom. Na neonatalni mikrobiom vjerojatno će utjecati mikrobiom ljudskog mlijeka, a ako možemo optimizirati korisne mikroorganizme, to može dovesti do brojnih koristi, uključujući smanjenu smrtnost, manju uporabu antibiotika i samim tim manju otpornost na antibiotike, smanjenje stope NEC-a i sepse, i oboje izravne i neizravne uštede troškova (17).

5. Zaključak

Neonatalni mikrobiom označava složeni spoj milijuna organizama koji se nalaze unutar i izvan tijela, i nosi ključnu ulogu u neonatalnoj fiziologiji i patologiji. Unatoč tome to je relativno manje raspravljana tema u svakodnevnoj praksi. Njegovo podrijetlo je iz maternice, ima vlastitu genetiku, težinu i bitan je faktor u održavanju homeostaze. Pod utjecajem je skrbi pružene u jedinici intenzivnog liječenja novorođenčadi. Medicinske sestre igraju ključnu ulogu u provođenju zdravstvene skrbi koja potiče razvoj zdravijeg mikrobioma. Zdraviji i raznolikiji mikrobiom preduvjet je za povoljnije zdravstvene ishode za ovu ranjivu populaciju.

6. Zahvale

Veliko hvala prof. dr. sc. Zrinki Bošnjak na strpljenju, pomoći, prenesenom znanju i savjetima tijekom izrade ovog rada.

Hvala Zavodu za neonatologiju, nedonoščad i intenzivno liječenje novorođenčadi, KBC-a Sestre milosrdnice, gdje radim. Još veće hvala svim kolegicama koje su mi izašle u susret i sa mnom se mijenjale za smjene kako bih mogla obavljati fakultetske obveze.

Posebna zahvala mojoj majci na podršci bez koje ovaj rad ne bi bio napisan ovako brzo. Hvala na svemu i hvala što si od mene napravila osobu koja sam danas.

7. Literatura

1. Antal I, Jelić M, Sila S, Kolaček S, Tambić Andrašević Ar. Human Microbiota and Microbiome. *Acta Medica Croatica*. 2019 Apr 4;73(1):3-11.
2. Gritz EC, Bhandari V. The human neonatal gut microbiome: a brief review. *Frontiers in pediatrics*. 2015 Mar 5;3:17.
3. Hartz LE, Bradshaw W, Brandon DH. Potential NICU environmental influences on the neonate's microbiome: a systematic review. *Advances in neonatal care: official journal of the National Association of Neonatal Nurses*. 2015 Oct;15(5):324.
4. Mueller NT, Bakacs E, Combellick J, Grigoryan Z, Dominguez-Bello MG. The infant microbiome development: mom matters. *Trends in molecular medicine*. 2015 Feb 1;21(2):109-17.
5. Rodriguez J, Jordan S, Mutic A, Thul T. The neonatal microbiome: implications for neonatal intensive care unit nurses. *MCN. The American journal of maternal child nursing*. 2017 Nov;42(6):332.
6. Diggikar S. Neonatal microbiome: A complex, invisible organ and its evolving role in neonatal illness and beyond. *Journal of Clinical Neonatology*. 2019 Jan 1;8(1):5.
7. Valentine G, Prince A, Aagaard KM. The neonatal microbiome and Metagenomics: what do we know and what is the future?. *Neoreviews*. 2019 May 1;20(5):e258-71.
8. Jašarević E, Rodgers AB, Bale TL. A novel role for maternal stress and microbial transmission in early life programming and neurodevelopment. *Neurobiology of stress*. 2015 Jan 1;1:81-8.
9. Madan JC, Farzan SF, Hibberd PL, Karagas MR. Normal neonatal microbiome variation in relation to environmental factors, infection and allergy. *Current opinion in pediatrics*. 2012 Dec;24(6):753.
10. Heijtz RD. Fetal, neonatal, and infant microbiome: Perturbations and subsequent effects on brain development and behavior. In *Seminars in*

- Fetal and Neonatal Medicine 2016 Dec 1 (Vol. 21, No. 6, pp. 410-417).
WB Saunders.
11. Kim H, Sitarik AR, Woodcroft K, Johnson CC, Zoratti E. Birth mode, breastfeeding, pet exposure, and antibiotic use: associations with the gut microbiome and sensitization in children. *Current allergy and asthma reports*. 2019 Apr 1;19(4):22.
 12. Mesa MD, Loureiro B, Iglesia I, Fernandez Gonzalez S, Llubra Olivé E, García Algar O, Solana MJ, Cabero Perez M, Sainz T, Martinez L, Escuder-Vieco D. The Evolving Microbiome from Pregnancy to Early Infancy: A Comprehensive Review. *Nutrients*. 2020 Jan;12(1):133.
 13. Al-Wassia H, Saber M. Admission of term infants to the neonatal intensive care unit in a Saudi tertiary teaching hospital: cumulative incidence and risk factors. *Annals of Saudi medicine*. 2017 Nov;37(6):420-4.
 14. Mardešić D. i sur. *Pedijatrija. Školska knjiga*. Zagreb, 2016.
 15. Bayana E, Gela D, Gebreyohannis T, Olani A. Pattern of disease & associated factors among neonates admitted to neonatal intensive care unit at jimma university medical center, jimma, Southwest Ethiopia.
 16. Yang I, Corwin EJ, Brennan PA, Jordan S, Murphy JR, Dunlop A. The infant microbiome: implications for infant health and neurocognitive development. *Nursing research*. 2016 Jan;65(1):76.
 17. Cacho N, Neu J. Manipulation of the intestinal microbiome in newborn infants. *Advances in Nutrition*. 2014 Jan;5(1):114-8.
 18. Kalenić i sur. *Medicinska mikrobiologija*. Medicinska naklada. Zagreb, 2019.
 19. Cotten CM. Adverse consequences of neonatal antibiotic exposure. *Current opinion in pediatrics*. 2016 Apr;28(2):141.
 20. Brooks B, Olm MR, Firek BA, Baker R, Geller-McGrath D, Reimer SR, Soenjoyo KR, Yip JS, Dahan D, Thomas BC, Morowitz MJ. The developing premature infant gut microbiome is a major factor shaping the microbiome of neonatal intensive care unit rooms. *Microbiome*. 2018 Dec;6(1):1-2.

21. Čadež T, Zubčić M. In vitro sustav za testiranje utjecaja probiotika i prebiotika na ravnotežu crijevne mikrobiote. Repozitorij Sveučilišta u Zagrebu, 2017.
22. Parracho H, McCartney AL, Gibson GR. Probiotics and prebiotics in infant nutrition. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2007 Aug;66(3):405-11.
23. Younge NE, Araújo-Pérez F, Brandon D, Seed PC. Early-life skin microbiota in hospitalized preterm and full-term infants. *Microbiome*. 2018 Dec;6(1):1-1.
24. Kymre IG. NICU nurses' ambivalent attitudes in skin-to-skin care practice. *International journal of qualitative studies on health and well-being*. 2014 Jan 1;9(1):23297.
25. Baley J. Skin-to-skin care for term and preterm infants in the neonatal ICU. *Pediatrics*. 2015 Sep 1;136(3):596-9.
26. Rocha G, Soares P, Goncalves A, Silva AI, Almeida D, Figueiredo S, Pissarra S, Costa S, Soares H, Flor-de-Lima F, Guimaraes H. Respiratory care for the ventilated neonate. *Canadian respiratory journal*. 2018 Jan 1;2018.
27. Juretić E. „Mehanička Ventilacija novorođenčadi “. *Paediatr Croat*. 2004;48(Supl 1):40-51.
28. Douros K, Moustaki M, Tsabouri S, Papadopoulou A, Papadopoulos M, Priftis KN. Prenatal maternal stress and the risk of asthma in children. *Frontiers in pediatrics*. 2017 Sep 20;5:202.
29. Jašarević E, Howard CD, Misic AM, Beiting DP, Bale TL. Stress during pregnancy alters temporal and spatial dynamics of the maternal and offspring microbiome in a sex-specific manner. *Scientific Reports*. 2017 Mar 7;7:44182.
30. Hewitt KM, Mannino FL, Gonzalez A, Chase JH, Caporaso JG, Knight R, Kelley ST. Bacterial diversity in two neonatal intensive care units (NICUs). *PloS one*. 2013 Jan 23;8(1):e54703.

31. Polin RA, Denson S, Brady MT, Committee on Infectious Diseases. Epidemiology and diagnosis of health care–associated infections in the NICU. *Pediatrics*. 2012 Apr 1;129(4):e1104-9.
32. Bokulich NA, Mills DA, Underwood MA. Surface microbes in the neonatal intensive care unit: changes with routine cleaning and over time. *Journal of clinical microbiology*. 2013 Aug 1;51(8):2617-24.

8. Životopis

Rođena sam 2. veljače 1993. godine u Slavonskom Brodu. Nakon završenog osnovnoškolskog obrazovanja upisujem Klasičnu gimnaziju fra Marijana Lanosovića s pravom javnosti. Od 2011. godine pohađam redovni preddiplomski studij sestrinstva na Zdravstvenom veleučilištu u Zagrebu. 2015. godine stekla sam titulu prvostupnice sestrinstva, a 2018. godine upisujem izvanredni sveučilišni diplomski studij sestrinstva na Medicinskom fakultetu u Zagrebu, te sam dobitnica Dekanove nagrade za najbolji uspjeh u akademskoj godini 2018./2019. Iste godine kada sam završila preddiplomski studij, započela sam pripravnički staž u Kliničkoj bolnici Merkur, na Odjelu za anesteziiju, reanimatologiju, i intenzivno liječenje. U ožujku 2017. počinjem raditi u Kliničkom bolničkom centru Sestre milosrdnice, na Zavodu za neonatologiju, nedonoščad i intenzivno liječenje novorođenčadi, gdje radim do danas.