Uzročnici, dijagnostika i prevencija novorođenačke sepse

Trajanoski, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:062173

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA

Ana Trajanoski

Uzročnici, dijagnostika i prevencija novorođenačke sepse

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA

Ana Trajanoski

Uzročnici, dijagnostika i prevencija novorođenačke sepse

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom zavodu za kliničku i molekularnu mikrobiologiju, KBC Zagreb, pod vodstvom doc. dr. sc. Zrinke Bošnjak i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016/2017.

Sadržaj

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU
SAŽETAK
UVOD ... 1
EPIDEMIOLOGIJA ... 2
PUT PRIJENOSA ... 3
RIZIČNI ČIMBENICI ... 4
UZROČNICI NOVOROĐENAČKE SEPSE ... 6
UZROČNICI RANE NOVOROĐENAČKE SEPSE ... 6
UZROČNICI KASNE NOVOROĐENAČKE SEPSE ... 9
DIJAGNOSTIKA NOVOROĐENAČKE SEPSE ... 11
UZORCI ZA MIKROBIOLOŠKU ANALIZU ... 12
LABORATORIJSKE PRETRAGE ... 16
MOLEKULARNE DIJAGNOSTIČKE METODE ... 17
PREVENCIJA NOVOROĐENAČKE SEPSE ... 20
RUKE ZDRAVSTVENIH DJELATNIKA ... 20
PREVENCIJA RANE NOVOROĐENAČKE SEPSE ... 26
PREVENCIJA KASNE NOVOROĐENAČKE SEPSE ... 29
RASPRAVA ... 41
ZAKLJUČAK ... 46
ZAHVALE ... 47
LITERATURA ... 48
ŽIVOTOPIS ... 52

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

AAP	(engl.: American Academy of Pediatrics) – američko pedijatrijsko udruženje
BHS-B	beta hemolitički streptokok grupe B
CDC	(engl.: Center for Disease Control) – Europski centar za kontrolu bolesti
CRP	C-reaktivni protein
CVK	centralni venski kateter
DNK	deoksiribonukleinska kiselina
ESBL	(engl. extended- spectrum beta-lactamases) - beta laktamaze proširenog spektra
FISH	fluorescentna in situ hibridizacija
HK	hemokultura
IgA	imunoglobulin A
IgG	imunoglobulin G
IgM	imunoglobulin M
JIL	jedinica intenzivnog liječenja
KKS	kompletna krvna slika
KNS	koagulaza negativni stafilokok
LF	laktoferin
MALDI-TOF	MALDI (matrix –assisted laser desorption/ionization)TOF (Time of Flight)
MRSA	meticilin rezistentni stafilokok aureus
NP	nukleoproteini
NRN	(engl.:Neonatal Research Network) – neonatalna znanstvena mreža
PCR	(engl.: polymerase Chain Reaction) - polimerazna lančana reakcija
PCT	prokalcitonin
PICC	(engl.:peripherally inserted central catheter)- periferno postavljeni centralni kateter
RNK	ribonukleinska kiselina
RSV	respiratorni sincicijski virus
VRE	vankomicin rezistentni enterokok

UZROČNICI, DIJAGNOSTIKA I PREVENCIJA NOVOROĐENAČKE SEPSE

Ana Trajanoski

SAŽETAK

Novorođenačka sepsa klinički je sindrom karakteriziran bakterijemijom sa sistemskim znakovima i simptomima infekcije u prva 4 tjedna života. Bakterije i virusi najčešći su uzročnici infekcija, dok u isto vrijeme gljive i paraziti unatoč sporadičnoj pojavi zauzimaju važnu ulogu u etiologiji novorođenačke sepse. Dva su glavna izvora novorođenačkih infekcija: majka i bolničko okruženje. Najčešći uzročnici rane novorođenačke sepse terminske novorođenčadi i nedonoščadi su streptokoki grupe B *Streptococcus agalactiae i Escherichia coli* dok su najčešći uzročnici kasne sepse koagulaza negativni stafilokoki, gram negativni bacili i gljive. Novorođenčad sa simptomima i znakovima sepse zahtijeva brzu procjenu, postavljanje dijagnoze, identifikaciju uzročnika i antibiotsku terapiju. Budući da su simptomi sepse u novorođenčadi često nespecifični, dijagnostika se provodi kod svakog novorođenčeta s faktorima rizika ili simptomima koji bi mogli upućivati na sepsu. Prevenciju novorođenačke sepse možemo dijeliti na postupke usmjerene prevenciji rane i kasne sepse s naglaskom na primjenjivanje smjernica i protokola u svakodnevnom radu prilikom svih postupaka skrbi za zdravo i bolesno novorođenče. Uspjeh je moguće postići samo timskim radom. Ključna je spremnost na promjenu ponašanja i primjenu novih spoznaja u kontroli infekcija.

Ključne riječi: novorođenče, sepsa, probir, protokoli, kontrola infekcija

Diplomski rad
Uzročnici, dijagnostika i prevencija novorođenačke sepse

MICROORGANISMS, DIAGNOSTIC METHODS AND PREVENTION OF NEONATAL SEPSIS

Ana Trajanoski

SUMMARY

Newborn sepsis is the clinical syndrome characterized by bacteremia with systemic signs and symptoms of the infection in the first 4 weeks of life. Bacteria and viruses are the most common causes of an infection, while fungi and parasites, in spite of sporadic phenomena, play an important role in the etiology of newborns sepsis. There are two main sources of newborn infections: mother and hospital environment. The most common causes of early - onset newborn sepsis in term and preterm neonates are Streptococcus Group B *Streptococcus agalactiaei* and *Escherichia Coli*, while most common causes of late - onset newborn sepsis are coagulase - negative Staphylococci, Gram - negative Bacilli and fungi. Newborns with symptoms and signs of sepsis require rapid assessment, diagnosis and antibiotic treatment. Since the symptoms of newborn sepsis are often unspecific, diagnostic should be part of the evaluation of an each neonate with risk factors or symptoms that may be associated with sepsis. Prevention of newborn sepsis can be directed into procedures for control of early - and late – onset sepsis with an emphasis on the application of guidelines and protocols in everyday work during all care procedures for healthy and sick newborns. Success can only be achieved by teamwork. A key readiness is to change behaviours and apply new insights into the infection control.

Keywords: newborn, sepsis, screening, protocols, infection control

UVOD

Novorođenačka sepsa klinički je sindrom karakteriziran bakterijemijom sa sistemskim znakovima i simptomima infekcije u prva 4 tjedna života. Kada patogene bakterije dospiju u cirkulaciju, mogu uzrokovati opsežnu infekciju bez jasne lokalizacije (septikemija) ili mogu biti pretežno lokalizirane u plućima (uzrokujući pneumoniju), ili moždanim ovojnicama (uzrokujući meningitis) (1). Infekcija može biti prisutna u krvi, urinu, likvoru, peritonealnim strukturama ili bilo kojem drugom tkivu koje je primarno sterilno. Bakterije i virusi najčešći su uzročnici infekcija, dok u isto vrijeme gljive i paraziti unatoč sporadičnoj pojavi zauzimaju važnu ulogu u etiologiji novorođenačke sepse (2). Sepsu možemo podijeliti prema dobi djeteta kod početka simptoma. *Rana novorođenačka sepsa* je ona kod koje se simptomi javljaju u prvih 7 dana života, dok je *kasna sepsa* obilježena početkom simptoma nakon prvog tjedna (3). Izazovi kliničara u liječenju novorođenačke sepse su trostruki: 1) pravovremeno prepoznavanje visoko rizične novorođenčadi u sepsi i započinjanje antimikrobne terapije; 2) razlikovanje "visoko-rizične" zdrave novorođenčadi od novorođenčadi s kliničkim znakovima kojima nije potrebno liječenje; 3) prekid antimikrobnog liječenja jednom kad je vjerojatnost sepse mala (4). S obzirom na mjesto ulaska bakterija u tijelo sepse mogu biti primarne i sekundarne (5). *Primarna sepsa* je ona čije je ulazno mjesto nepoznato ili je smješteno intravaskularno (5). *Sekundarna sepsa* ima uočljivo žarište iz kojeg je došlo do prodora bakterija u krv (npr.urosepsa) (5). Infekcije su značajan uzrok mortaliteta i morbiditeta u novorođenačkom periodu. U zadnjih deset godina vidimo značajan pad u pojavi ranih novorođenačkih sepsi uslijed povećane prenatalne upotrebe antibiotika i sve uspješnijeg zbrinjavanja nedonoščadi (6). Međutim, zadnjih godina raste pojavnost kasnih, bolničkih infekcija što povezujemo s poboljšanjem preživljavanja nedonoščadi izrazio niske porodne težine (nezreli imunitet, dug boravak u bolnici, povećana upotreba parenteralne prehrane, korištenje centralnih venskih katetera). Bolnička infekcija je svaka infekcija koja nije bila prisutna ili u inkubaciji u trenutku prijema u bolnicu. Svaka bolnička infekcija produljuje vrijeme hospitalizacije pa time i značajno poskupljuje liječenje i zbog toga je važan indikator kvalitete skrbi u jedinicama intenzivnog liječenja (6). Svaka infekcija u novorođenačkom razdoblju može imati ozbiljne posljedice. Neurološka oštećenja mogu biti posljedica infekcije i upale središnjeg živčanog sustava kao i zbog hipoksemije uslijed septičkog šoka, plućne hipertenzije i oštećenja plućnog parenhima. Točna procjena rizika te brzo uvođenje odgovarajućih antibiotika od presudne je važnosti u zbrinjavanju ozbiljno bolesnog novorođenčeta (7).

EPIDEMIOLOGIJA

Dva su glavna izvora novorođenačkih infekcija: majka i bolničko okruženje. Infekcija se stječe od majke transplacentarno, tokom poroda ili u postnatalnom razdoblju (8). U zdravstvenoj ustanovi skrb za bolesnika se odvija u dva virtualno podijeljena područja, "zona bolesnika" i "bolnički prostor" (9). "Zona bolesnika" uključuje samog bolesnika, te površine i predmete koji privremeno, ali isključivo pripadaju bolesniku kao što su površine koje bolesnik dodiruje ili su u izravnom kontaktu s bolesnikom kao što su: unutrašnjost inkubatora, kablovi monitora, pripoji na venskim putevima, urinarni kateteri, centralni venski kateteri, drenovi, cijevi respiratora, gastrične sonde i drugi medicinski uređaji (9). "Bolnički prostor" je šire područje od "zone bolesnika" i obuhvaća druge bolesnike i njihove zone s kojima zdravstveni djelatnici dolaze u kontakt. "Bolnički prostor" karakteriziran je prisutnošću raznih i brojnih mikroba, uključujući i višestrukootporne sojeve (9). Ključni trenutak za prijenos infekcije je kontakt bolesnika i zdravstvenog djelatnika unutar "zone bolesnika" (9). Infekcije koje se manifestiraju u prvom tjednu po porodu obično su rezultat izlaganja mikroorganizmima majčinog podrijetla, dok su one čiji se simptomi javljaju kasnije iz majčinog ili okolinskog izvora (8). Crijevna mikrobiota dinamična je i kompleksna populacija nekoliko stotina bakterijskih vrsta koje koloniziraju crijeva. Za novorođenče crijeva su izuzetno važna za prijenos hranjivih tvari, reguliraju sazrijevanje epitela i razvoj prirođene imunološke obrane od infekcije (10). Početna kolonizacija stvara uvjete za cjeloživotnu, relativno stabilnu mikrobiotu. Prvi dani i tjedni su ključan period za razvoj gastrointestinalnog trakta i imunološkog sustava. Priroda okolinskih utjecaja koji djeluju kroz mikrobiome utječu na razvoj bolesti kao što su pretilost, alergije na hranu i upalne bolesti crijeva kako u djetinjstvu tako i u odrasloj dobi (11). Vaginalno rođena terminska novorođenčad prolaskom kroz porođajni kanal, postaju kolonizirana gram pozitivnim i gram negativnim bakterijama, anaerobima i aerobima. Crijevna kolonizacija započinje u ustima majčinom vaginalnom mikrobiotom. Tokom poroda se novorođenče kolonizira i majčinim crijevnim bakterijama. Osim toga, majčino mlijeko sadrži viabilne bakterije koje potječu iz njezinih crijeva što predstavlja drugi izvor bakterijske raznolikosti za dojeno novorođenče (11). Pri rođenju, crijeva novorođenčeta su aerobna sredina koja prelazi u anaerobnu tokom narednih nekoliko dana. Najprije su kolonizirana fakultativnim aerobima kao što su *Escherichia coli* i enterokoki da bi se konačno uspostavila anaerobna sredina. Ova promjena omogućuje prevagu bifidobakterija i laktobacila u novorođenčadi na majčinom mlijeku. Carski rez, produljena primjena antibiotika, boravak u bolnici i hranjenje formulom može omesti normalni proces kolonizacije (10,11).

Novorođenčad u jedinici intenzivnog liječenja imaju odgođenu kolonizaciju što je povezano s ranom primjenom antibiotika u svrhu prevencije mogućih sepsa, ali je kod njih povećani rizk za kolonizaciju bolničkim sojevima mikroorganizama kao što su klebsijela, enterobakter i ešerihija. (8). Ukupna incidencija novorođenačke sepse je u rasponu od 1-5 slučajeva na 1000 živorođene djece. Stopa incidencije varira ovisno o populaciji za koju se prikupljaju podaci. Što je manja gestacijska dob, veća je stopa infekcije (12). Incidencija ranih sepsi se smanjuje zbog profilaktičke primjene antibiotika kod majki inficiranih streptokokom grupe B (7). U Republici Hrvatskoj od 154 umrle dojenčadi u 2015.godini, od sepse ih je umrlo 7 što je 4,5% u ukupnim smrtima. Sepsa je i dalje među 10 najčešćih uzroka smrti u dojenačkoj populaciji u RH (13).

PUT PRIJENOSA

33-66% novorođenčadi hospitaliziranih u neonatološkoj jedinici intenzivnog liječenja razviti će infekciju (u 50% slučajeva sepsu). Rana sepsa najčešće je posljedica majčinih komplikacija tokom trudnoće (prijevremeni porod, korioamnionitis). Uzročnici ranih sepsi su najčešće patogeni iz majčinog urogenitalnog trakta, dok su uzročnici kasnih sepsi mikroorganizmi bolničih sredina. Znatno rjeđe mikroorganizmi iz majčinog urinarnog trakta koloniziraju novorođenče i uzrokuju kasnije infekcije (14). Intrauterino okruženje trebalo bi biti sterilano, a fetus okružen amnijskom tekućinom koja ima baktericidna i bakteriostatska svojstva protiv mnogih mikroorganizama. Posteljica predstavlja fizičku barijeru mikroorganizmima iz majčinog urogenitalnog trakta. Probijanje ove barijere predstavlja izravnu izloženost fetusa mnogim smrtonosnim patogenima (6). Nekoliko je načina prijenosa infekcije na novorođenče. Mikroorganizmi prisutni u genitalnom traktu majke ascendentnim putem kroz porodni kanal mogu dovesti do infekcije amnijske tekućine prije prsnuća membrana ili nakon, što je češće, i na taj način dovesti do infekcije fetusa. Novorođenče u tijeku poroda može aspirirati ili progutati inficiranu plodnu vodu pa patogeni prodiru kroz nezrelu sluznicu u krvotok i uzrokuju sepsu, često s upalom pluća (14). Čimbenici koji povećavaju vjerojatnost prijenosa infekcije tokom poroda su prijevremeni trudovi, febrilitet majke i dugo trajanje poroda (6). Kasnu sepsu uzrokuju mikroorganizmi koji najprije koloniziraju respiratorni trakt, konjuktive, sluznicu, pupak i kožu novorođenčeta. Ovaj proces se javlja zbog promjene u mikroflori domaćina koja je pod utjecajem antibiotika, bolesti i smanjenog imuniteta. Vrijeme od kolonizacije do pojave infekcije je različito i predstavlja izazov za sve kliničare koji skrbe o teško bolesnoj novorođenčadi (6).

Najčešći način prijenosa uzročnika kasnih sepsi su ruke zdravstvenih djelatnika i oprema te invazivni postupci u jedinici intenzivnog liječenja. Mikroorganizmi ulaze u krvotok kroz oštećenu kožu i sluznice, a njihovo prodiranje u tkivo i krv povećava se ponavljanjem invazivnih postupaka (intubacija, gastrične sonde) ili u cirkulaciju ulaze izravno kroz centralne katetere (6).

RIZIČNI ČIMBENICI

Rano prepoznavanje sepse i pravovremena terapija omogućavaju smanjenje mortaliteta i morbiditeta djece pa je poznavanje rizičnih čimbenika važno u ostvarivanju tog cilja. Nekoliko je predisponirajućih činioca pojavi sepse, a to su: maternalni, vanjski (bolnički) i unutarnji (osjetljivost novorođenčeta na infekciju). *Maternalni faktori rizika* su višeplodna trudnoća, nekontrolirana trudnoća, održavana trudnoća, korioamnionitis, febrilitet majke, leukocitoza, prijevremeno prsnuće plodovih ovoja, dugocureća plodna voda, loš nutritivni status majke, ponavljajući pobačaji, ovisnost, kolonizacija majčinog genitalnog trakta streptokokima grupe B, infekcije kod majke, opstetričke invazivne pretrage (amniocenteza i dr), niski socioekonomski status i težak porod (14,15). Novorođenačku sepsu najčešće uzrokuje streptokok grupe B. U trudnoći, 30% žena ima asimptomatsku kolonizaciju streptokokom grupe B. Žene kod kojih je kolonizacija jače i duže izražena imaju veći rizik za prijenos uzročnika na plod što može dovesti do pobačaja, prijevremenog poroda ili infekcije novorođenčeta po porodu. Neliječene infekcije urinarnog ili genitalnog trakta mogu dovesti do prijevremenog prsnuća plodovih ovoja što povećava incidenciju novorođenačke sepse (15). *Vanjski faktori rizika* su: kolonizacija, centralni venski kateteri, lijekovi, pretrpanost odjela, produljena hospitalizacija, nečisti uvjeti i smanjena suradljivost sa higijenom ruku. Upotreba medicinskih uređaja (endotrahealni tubusi, gastrične sonde) povećava vjerojatnost kolonizacije respiratornog i gastrointestinalnog trakta bolničkim sojevima mikroorganizama. Invazivni postupci (centralni venski kateteri, parenteralna prehrana, eksangvinotransfuzija, drenaža prsišta, produljena intubacija i učestale aspiracije) olakšavaju prijenos mikroorganizama na istom bolesniku i njhovo dospijeće u krvotok. Primjena dexamethasona i H2 antagonista kroz dulje vrijeme povećava rizik za nastanak sepse. Produženo liječenje antibioticima dovodi do povećavanja rizika od gljivičnih infekcija i veće rezistencije bakterija na postojeće antibiotike (14). *Unutarnji faktori rizika* uključuju: porodnu masu i gestacijsku dob, osnovnu bolest i nezrelost imunološkog sustava. Prema podacima Neonatalne znanstvene mreže (engl.: Neonatal Reasearch Networka) (NRN) incidencija sepse u nedonoščadi bila je veća što je porodna težina i gestacijska dob bila

manja. Perinatalna asfiksija, hiperbilirubinemija, galaktozemija, malformacije, otvoreni duktus Botalli, aspiracija mekonija i niski Apgar povećavaju rizik od infekcije. Novorođenčad ima niske razine IgA i niže serumske razine faktora komplementa. Nekoliko studija pokazalo je nezrelost kemotaksije, fagocitoze i citotoksičnosti. Osim toga transplacentarni transfer IgG je uglavnom tokom trećeg tromjesečja pa nedonoščad <32 tjedna gestacije imaju nižu razinu i nezreli humoralni odgovor (14).

UZROČNICI NOVOROĐENAČKE SEPSE

UZROČNICI RANE NOVOROĐENAČKE SEPSE

Najčešći uzročnici rane novorođenačke sepse terminske novorođenčadi i nedonoščadi su streptokoki grupe B *Streptococcus agalactiae* i *Escherichia coli*, te u kombinaciji čine 70% infekcija. Ostali patogeni koje treba uzeti u obzir, iako su uzročnici manjeg broja infekcija, su ostali streptokoki (obično viridans grupe, te streptokok pneumonije), *Staphylococcus aureus, Enterococcus spp*., gram-negativni enterobacili kao što je *Enterobacter spp., Haemophilus influenze i Listeria monocytogenes* (16). Najčešći uzorčnici rane sepse u populaciji nedonoščadi su *E.coli* i drugi gram -negativni bacili (16). Unatoč tome što se ovi patogeni mogu dokazati dijagnostičkim metodama, mnogo je epizoda klinički vidljive novorođenačke sepse koja se liječi empirijski antibioticima iako je hemokultura negativna, tj. nije izoliran uzročnik (16). Sadašnji epidemiološki trendovi pokazuju smanjenje pojavnosti rane sepse uzrokovane steptokokima grupe B što je izravno povezano s prenatalnim probirom i intrapartalnim liječenjem antibioticima. Intrapartalna profilaksa majke smanjila je pojavu bolesti uzrokovanih streptokokima grupe B za 80%, ali unatoč tome oni i dalje ostaju vodeći uzrok ranih novorođenačkih sepsi (16). Herpes simplex, enterovirusi, virus rubeole i citomegalovirus također su uzročnici rane novorođenačke sepse i mora ih se klinički razlikovati od bakterijskih sepsi. Sezonski virusi kao što su virus influenze, respiratorni sincicijski virus (RSV), adenovirusi,rinovirusi i rotavirusi uzročnici su bolničkih infekcija u hospitalizirane novorođenčadi što je povezano sa horizontalnim prijenosom, ali nisu tipični uzročnici ranih novorođenačkih sepsi (16). Gljivični patogeni rijetko su povezani s ranim novorođenačkim sepsama i *Candida spp.*, koja je najčešća, javlja se primarno kod nedonoščadi.

Streptokoki grupe b

Streptokoki su bakterije koje žive na sluznicama. Mogu biti normalna flora, ali i uzročnici bolesti. Gram-pozitivne su okrugle ili ovalne bakterije (koki) promjera 0,8 do 1,0 μm, složene u paru ili lancu različite debljine. U rodu Streptococcus ima oko 20 vrsta. *Streptococcus agalactiae* je beta hemolitički streptokok serološke skupine B *(BHS-B).* BHS-B kolonizira ženski spolni sustav u 5-40% zdravih žena. Može se naći u crijevnom sustavu i rijetko u orofarinksu ljudi. BHS-B često kolonizira urogenitalni sustav ljudi. Novorođenče se može inficirati prolazom kroz porođajni kanal

ili nakon poroda. BHS-B može uzrokovati novorođenačku sepsu, meningitis i pneumoniju (17). BHS-B može izazvati tešku bolest u fetusa, novorođenčeta i dojenčeta. Aspiracijom inficirane plodne vode može doći do smrti ploda, pneumonije ili sepse. Većina infekcija u novorođenčadi se pojavljuje u ranom novorođenačkom razdoblju, dok se kasna bolest javlja nakon tjedan dana od poroda pa govorimo o kasnoj bolesti uzrokovanoj BHS-B. Rana bolest se najčešće manifestira kao sepsa ili pneumonija dok se meningitis javlja kod kasnog oblika bolesti. Kada je BHS-B otkriven kao uzročnik bolesti smrtnost je bila 50%. Zbog napretka skrbi devedesestih godina prošlog stoljeća smrtnost se smanjila na 4%. Prije uvođenja antibiotske profilakse prevalencija teške BHS-B infekcije bila je 2-15 na 1000 živorođenih (80% ranih i 20% kasnih infekcija). Nakon uvođenja profilakse učestalost teških BHS-B infekcija se u razvijenim zemljama smanjila na 0,5 na 1000 živorođenih, a u HR je još uvijek visokih 10 na 1000 (18). Kolonizacija majke BHS-B predstavlja značajan rizik razvoja rane infekcije novorođenčeta, a vertikalni prijenos infekcije se najčešće događa tokom poroda ili nakon prsnuća plodovih ovoja. BHS-B u trudnica uglavnom ne uzrokuje klinički manifestne infekcije. 2-4% trudnica ima infekciju mokraćnog sustava uzrokovanu BHS-B. Ukoliko je BHS-B prisutan u bilo kojem broju u urinu trudnice znak je kolonizacije i prijetnja je za nastanak infekcije ploda pa se kod tih trudnica treba provesti intrapartalna profilaksa antibioticima (18).

Escherichia coli

E.coli drugi je vodeći uzročnik rane novorođenačke sepse. Odgovorna je za 24% svih ranih novorođenačkih sepsi, a u 81% slučajeva javlja se u nedonoščadi (16). Ukoliko izdvojimo nedonoščad iz ukupnog broja novorođenčadi, *E.coli* je najčešći uzročnik rane sepse i odgovorna je za 33.4% slučajeva u velikom, multicentričnom istraživanju (19). Veće preživljavanje nedonoščadi može utjecati na povećani udio ranih sepsi uzrokovanih *E.coli*, pa ako promatramo novija istraživanja nejasno je da li incidencija zaista raste (16). Incidencija sepse uzrokovane gram negativnim mikroorganizmima u SAD-u u neonatalnim jedinicama intenzivnog liječenja je 0.28/ 1000 živorođenih i može biti povezana sa primjenom profilakse protiv streptokoka grupe B. Koliformi, uključujući *E.coli*, često koloniziraju porodni kanal pa ih novorođenčad dobiju tokom poroda. Rana sepsa uzrokovana *E.coli* prezentira se kao bakterijemija sa ili bez meningitisa u vrijeme poroda ili kao septički šok. Antigena struktura *E.coli* je raznolika i složena. K1 kapsularni antigen prisutan u nekim sojevima, najbolje je opisan faktor virulencije i usko je povezan s neonatalnim meningitisom. Novorođenčad zaražena K1 antigenom imaju veći morbiditet i

mortalitet od djece zaražene drugim sojevima, a ozbiljnost bolesti je povezana s količinom i postojanosti K1 antigena u likvoru. Ostali čimbenici virulencije povezani s novorođenačkom sepsom uključuju komplementarnu otpornost posredovanu O-lipopolisaharidima i površinskih proteina koji pomažu u vezivanju i invaziji endotela mozga (16).

Listeria monocytogenes

Listeria monocytogenes je unutarstanični patogen koji je primarno usmjeren na monociti-makrofagi staničnu lozu. Uzrokuje 5% ranih sepsi u nedonoščadi. Međutim, ukupna incidencija je niska i iznosi 2 do 13 / 100000 živorođenih u SAD-u i Europi (16). *Listeria monocytogenes* je gram pozitivni bacil koji ima sposobnost preživljavanja u okolišu tako što se zadržava u tlu pa dovodi do kontaminacije mesa, peradi, mliječnih proizvoda i svježeg voća. Sposobnost da preživi na niskim temperaturama važna je biološka prednost (16). Infekcije listerijom u trudnoći mogu dovesti do pobačaja, rane ili kasne sepse i meningitisa. Kod trudnice su vidljivi korioamnionitis s apscesom posteljice što dovodi do prijevremenog poroda. Do 70% novorođenčadi inficiranih listerijom je rođeno u 35 tjednu gestacije (16). Patogeneza listerioze kod čovjeka nije u potpunosti definirana, ali je gastrointestinalni trakt vjerojatno uobičajeno mjesto ulaska u obliku kontaminirane hrane. Prijenos patogena crijevima se brzo odvija pa uzročnici dolaze do jetre. Listerioza s majke transplacentarno prelazi na fetus (16). Fetalne infekcije moguće su i uslijed gutanja inficirane amnijske tekućine što je vidljivo u patohistološkim nalazima u tkivu fetalnih pluća i crijeva. Nedonoščad je predisponirana za invazivne infekcije listerijom zbog smanjenog imunološkog odgovora što je povezano sa smanjenom proizvodnjom gama interferona i interleukina-12 uslijed nezrele kemotaksije, fagocitoze i ubijanja makrofaga te smanjenog broja i funkcije NK stanica (16). Novorođenačka listerioza može se prezentirati kao rana sepsa i biti povezana s majčinim znakovima bolesti (50%). Tipične značajke uključuju apneje, cijanozu, mekonijsku plodnu vodu, te pneumoniju. Rjeđe se javlja osip koji se sastoji od točkastih pustula na bazi eritema. Osip je značajka teške infekcije i biopsija otkriva infiltraciju leukocita gram pozitivnim štapićima što je vidljivo mikroskopom (16).

UZROČNICI KASNE NOVOROĐENAČKE SEPSE

Incidencija kasne novorođenačke sepse povezana je sa stupnjem zrelosti i geografski varira od 0.61% do 14.2% među hospitaliziranom novorođenčadi (10). Epidemiološki podaci u nedonoščadi vrlo niske rodne mase pokazuju kako su najčešći uzročnici kasne sepse koagulaza negativni stafilokoki, gram negativni bacili i gljive (10). Kod sumnje na kasnu novorođenačku sepsu indicirani su antibiotici zbog poteškoća u brzom postavljanju dijagnoze, te visokom mortalitetu i dugoročnim neurorazvojnim posljedicama (10). Međutim, empirijska terapija je često neprimjereno korištena. Nepotrebno se upotrebljavaju antibiotici širokog spektra djelovanja kroz predugačak period primjene. Povećanje broja višestrukootpornih gram negativnih mikroorganizama u nenatološkim jedinicama intenzivnog liječenja ozbiljan je problem širom svijeta i zahtijeva učinkovit nadzor i primjereno upravljanje liječenjem (10).

Koagulaza-negativni stafilokoki (KNS)

KNS su najčešći uzročnci kasnih novorođenačkih sepsi sa 53.2%-77.9% u razvijenim zemljama i 35.5%- 47.4% u zemljama u razvoju (10). Stafilokoki koloniziraju ljudsku kožu i sluznicu i imaju sposobnost prijanjanja na plastične površine uz naknadno formiranje biofilma. Biofilm štiti bakterije od prodiranja antibiotika i mogu proizvesti tvari koje će im pomoći izbjeći imunološki sustav (12). U pogledu proizvodnje toksina KNS nisu tako virulentni kao gram negativne bakterije i gljive što djelomično objašnjava nižu stopu mortaliteta i kratkoročnih infektivnih komplikacija uslijed sepsi uzrokovanih KNS uzročnicima. Iako, rizik od neurorazvojnih posljedica, kao što su kognitivna i psihomotorička oštećenja, cerebralna paraliza i oštećenje vida ne ovise o vrsti patogena što ukazuje da su KNS sposobni uzrokovati dugoročne štetne posljedice, osobito u izrazito nezrele novorođenčadi rodne mase <1000gr (10). KNS, pretežno *Staphylococcus epidermidis* je vrlo varijabilan te uspostavom biofilma i antimikrobnom rezistencijom postaje bolje prilagođen bolničkoj sredini (10). Nadalje, KNS izoliran u neonatalnim jedinicama intenzivnog liječenja postaje sve rezistentniji na vankomicin i primijećena je otpornost sojeva na antiseptike (10). *Meticilin rezistentni Staphylococcus aureus* (MRSA) izoliran je u 28% stafilokoknih infekcija i nije uočena razlika u morbiditetu, mortalitetu i duljini trajanja hospitalizacije između infekcija uzrokovanih MRSA-om od infekcija uzrokovanih mikroorganizmima osjetljivima na meticilin (12).

Ostale gram-negativne bakterije

Gram-negativni mikroorganizmi uzrokuju jednu trećinu slučajeva kasne novorođenačke sepse (12). Prijenos infekcije se najčešće događa preko ruku zdravstvenih djelatnika, kolonizacijom gastrointestinalnog trakta, kontaminacijom pripravaka parenteralne prehrane, te putem urinarnih katetera (12). Najčešće izolirani gram-negativni mikroorganizami su: ešerihija, klebsijela, pseudomonas, enterobakter, citrobakter i seracija. U nekim serijama slučajeva klebsijela je sa 20-31% bila najčešće izolirani gram negativni uzročnik kasnih sepsi (12). Pseudomonas je povezan s najvišim mortalitetom, dok je citrobacter odgovoran za apscese mozga s diseminacijom u druge organe. Njegova sposobnost opstanka unutar stanica povezana je sa svojstvom stvaranja kronične infekcije središnjeg živčanog sustava i apscesa (12).

Gljivične infekcije

Gljivične infekcije treći su vodeći uzrok kasnih sepsi u nedonoščadi. Rizični faktori uključuju nisku rodnu masu, upotrebu antibiotika širokog spektra djelovanja, muški spol, te izostatak enteralnog hranjenja. *C.albicans i C.parapsilosis* najčešći su gljivični uzročnici bolesti kod novorođenčadi (12). Od uzročnika gljivične sepse osim kandide valja istaknuti aspergilus. Infekcije aspergilusom su rijetke, ali uzrokuju veću smrtnost. Aspergilus se najčešće prenosi zrakom, pa je ulazno mjesto u pravilu dišni sustav, ali to mogu biti i centralni venski kateter i koža. Budući da spore aspergilusa slabo rastu u hemokulturi, izolacija aspergilusa iz drugih izvora (koža, ispirak bronha) može biti od velike važnosti (20).

DIJAGNOSTIKA NOVOROĐENAČKE SEPSE

Novorođenčad sa simptomima i znakovima sepse zahtijeva brzu procjenu, postavljanje dijagnoze i antibiotsku terapiju. Budući da su simptomi sepse u novorođenčadi često nespecifični, dijagnostika se provodi kod svakog novorođenčeta s čimbenicima rizika ili simptomima koji bi mogli upućivati na sepsu (4,21). Ovakav pristup je u skladu sa smjernicama Američkog pedijatrijskog udruženja (engl.: American Academy of Pediatrics) (AAP) i Europskog centra za kontrolu bolesti (engl.: Center for Disease Control) (CDC) (4,21). Zlatni standard u dijagnostici neonatalne sepse je pozitivna hemokultura iako se patogeni u pozitivnoj hemokulturi detektiraju u otprilike 25% slučajeva. Osjetljivost hemokultura je niska pa se stoga dijagnostika sepse bazira na kliničkoj slici u kombinaciji s drugim laboratorijskim nalazima (22).

Kod sumnje na ranu sepsu potrebno je učiniti:

- provjeru tjeka trudnoće i poroda, procjenu rizičnih čimbenika za ranu sepsu, primjenu i trajanje antibiotske profilakse kod majke
- opsežan fizikalni pregled novorođenčeta
- laboratorijske testove (4,21)

Novorođenče sa simtomima sepse treba podvrgnuti potpunoj dijagnostičkoj procjeni i primijeniti empirijsku antibiotsku terapiju. Potpuna dijagnostička procjena uključuje: hemokulturu, lumbalnu punkciju (ako je novorođenče dovoljno stabilno da podnese izvođenje zahvata), kompletnu krvnu sliku (KKS) s diferencijalnom i brojem trombocita, rendgen prsnog koša (kod respiratornih simptoma), aspirat traheje (kod intubiranih) i određivanje C-reaktivnog proteina (CRP) (4,21).

Novorođenče dobrog općeg stanja, ali s utvrđenim rizičnim čimbenicima za razvoj sepse, osobito BHS-B, opservira se minimalno 48 sati. Potrebno je provesti dijagnostičku obradu ovisno o prirodi rizičnih čimbenika, te primjeni i trajanju profilakse kod majke (4,21).

Kod sumnje na *kasnu novorođenačku sepsu* potrebno je uz dijagnostičke testove koji se provode kod sumnje na ranu sepsu učiniti i urinokulturu, te kulture iz drugih mogućih žarišta infekcije (bris oka, bris rane, bris kožnih promjena itd.)

Dijagnostika sepse je postupak koji započinje kliničkom sumnjom temeljenom na anamnezi i fizikalnom pregledu bolesnika (23). Glavni cilj u dijagnostici je identificirati i liječiti oboljele, a smanjiti na minimum primjenu lijekova kod onih koji nemaju infekciju (4).

UZORCI ZA MIKROBIOLOŠKU ANALIZU

Hemokultura

Hemokultura je kultura krvi na bakteriološkim podlogama (23). Jedna hemokultura je krv dobivena s jednog mjesta venepunkcije u jednom času, bez obzira na broj napunjenih bočica (23). Pozitivna hemokultura je ona iz koje je izolirana bakterija. S obzirom na vjerojatnost ili istinitost izolata iz krvi, hemokultura može biti stvarno pozitivna, što označava bakterijemiju, ili lažno pozitivna, što se naziva pseudobakterijemija i rezultat je kontaminacije uzorka krvi na nekom od mjesta uzimanja do mjesta nasađivanja uzorka na podloge (23). Krv može biti uzeta punkcijom vene, arterije ili neposredno nakon postavljanja umbilikalnog katetera (arterijskog ili venskog). Pozitivna hemokultura iz centralnog katetera može značiti i kontaminaciju ili katetersku kolonizaciju prije nego sistemsku infekciju (24). Uzima se barem jedan uzorak krvi prije započinjanja emprijske antibiotske terapije u novorođenčeta s kliničkim znakovima sepse. Anaerobne kulture nisu potrebne (24). Optimalni volumen krvi potreban za analizu ovisi o težini djeteta. Minimalna količina krvi koja je potrebna da bi se dobili pouzdani rezultati je 1 ml. Optimalno bi bilo kod djeteta $\leq$ 3 kg uzeti 2ml , a kod djece >3-5 kg 3 ml krvi za analizu. U većini slučajeva hemokultura je pozitivna nakon 24-26 sati (24). Pozitivna hemokultura ima dijagnostičku vrijednost u dokazivanju sepse kada je poznati bakterijski patogen izoliran. Izolacija normalne flore kože znak je kontaminacije, češće nego infekcije. Na kontaminaciju upućuje i nalaz nekoliko različitih vrsta bakterija koje rastu u hemokulturi. KNS može biti uzročnik infekcija kod bolesnika sa centralnim kateterima ili nekim drugim invazivnim uređajima, dok je kod terminske novorođenčadi bez ovih rizičnih čimbenika najčešće znak kontaminacije uzorka (24). Tehnika uzimanja krvi mora biti takva da se na minimum svede mogućnost kontaminacije bakterijama normalne flore kože. Prilikom uzimanja krvi za HK potrebno je nositi rukavice radi sprečavanja infekcije osoblja mikroorganizmima koji se prenose krvlju (virusi B i C, HIV). Prije vađenja krvi potrebno je pripremiti sav potreban pribor za vađenje: bočice s podlogom, dezinficijens (klorheksidin s alkoholom), dvije igle (jedna s kojom se uzima uzorak, a druga za nasađivanje uzorka na podlogu), šprica odgovarajuće zapremine (za novorođenče

od 2 ili 5 ml) (23). Ukloniti zaštitni poklopac s bočice za HK, te gumeni čep prebrisati vatom namočenom 70% alkoholom. Taj postupak ponoviti nakon što se čep osušio (23). Nakon što je odabrano mjesto za uzimanje krvi, kožu dva puta dezinficirati klorheksidinom s alkoholom ili samo alkoholom i to površinu kruga promjera oko 5 cm. Površina se dezinficira od središta prema periferiji kružnim kretanjem (23). Dezinficirano područje nikako ne doticati prstima; ako je potrebno dodatno palpirati mjesto punkcije, koristiti sterilne rukavice (23). S pomoću šprice izvući krv, promijeniti iglu i ubaciti krv u bočicu (23). Bočicu označiti (ime i prezime bolesnika, datum i sat vađenja i odjel) te što prije dostaviti uzorak u laboratorij ili staviti u termostat do donošenja u laboratorij (23).

Likvor

Odluka o izvođenju lumbalne punkcije kod novorođenčeta sa suspektnom ranom sepsom ostaje i dalje sporna i razlog je za daljnju raspravu. Pojava meningitisa kod novorođenčeta dobrog kliničkog stanja, ali s prisutnim rizičnim faktorima je izrazito rijetka kao i kod novorođenčadi s kliničkim znakovima koji se mogu pripisati neinfektivnim stanjima kao što je respiratorni distrers. Međutim, u novorođenčadi sa znakovima bakterijemije incidencija meningitisa je 23% (4). Samo nalaz hemokulture nije dovoljan da bi se donijela odluka da li je potrebna lumbalna punkcija zato što je hemokultura negativna u do 38% novorođenčadi s meningitisom (4). Lumbalnu punkciju treba učiniti kod sve novorođenčadi s pozitivnom hemokulturom, kod novorođenčadi čije kliničko stanje ili laboratorijski podaci ukazuju na bakterijsku sepsu i kod novorođenčadi čije se stanje pogoršava unatoč primjenjenim antibioticima (4). Svako novorođenče koje se kardiovaskularno i respiratorno pogoršava uslijed postupka izvođenja lumbalne punkcije razlog je za odgađanje procedure za kasnije, kada će biti stabilnije.

Urinokultura

U novorođenčadi infekcije mokraćnog sustava se češće javljaju u dječaka, uglavnom zahvaćaju donji mokraćni sustav, a ako se ne prepoznaju i ne liječe pravodobno mogu zahvatiti i bubrege. Rano postavljanje dijagnoze važan je pokazatelj abnormalnosti urotrakta, a u novorođenčadi mogu biti i ishodište sekundarne sepse (25). Dijagnostička vrijednost urinokulture je mala u ranoj sepsi jer je prisutnost mikroorganizama u urinu odraz širenja na mjehur uslijed bakterijemije, ali je

njezin doprinos postavljanju dijagnoze kasne sepse znatno veći (24). Povišeni broj leukocita u urinu u djeteta mlađeg od 90 dana važan je prediktor urinarne infekcije kompliciranе bakterijemijom (24). Da bi nalaz urinokulture bio valjan i da bi se izbjegle kontaminacije uzorka potrebno je urin uzeti na primjeren način. Odabir optimalne metode za uzimanje urina kod novorođenčeta je sporno. Uzorak urina je moguće uzeti na nekoliko načina: suprapubičnom aspiracijom, kateterizacijom i pomoću sterilne plastične vrećice (26). Kateterizacijm i suprapubičnom aspiracijom se dobivaju najpouzdaniji rezultati te se na minimum smanjuje mogućnost lažno pozitivnih nalaza, ali ove metode su invazivne i bolne. Metoda pomoću sterilne plastične vrećice je neinvazivna, jednostavna alternativa, ali ima visoku stopu lažno pozitivnih nalaza što je potaknulo Američko pedijatrijsko udruženje da ne odobrava upotrebu sterilne plastične vrećice kao primjerenog načina sakupljanja urina kod djece (26). Odabir odgovarajuće metode prikupljanja urina predstavlja tešku odluku u svakodnevnoj praksi, a malo je poznato kako se ova odluka donosi (26). Istraživanje je pokazalo da na odluku o načinu uzimanja uzorka urina utječe dob zdravstvenog djelatnika koji uzima uzorak, te spol djeteta. Mlađi zdravstveni djelatnici (<40godina) se češće odlučuju za kateterizaciju što se može objasniti time što su mlađi spremniji preciznije slijediti preporuke ili su skloniji naručivanju više pretraga (26). Češće su kateterizirana ženska djece od muške iako neobrezani dječaci imaju veću sklonost za urinarne infekcije, što se može objasniti tehničkim poteškoćama ili neizmjerenim čimbenicima (26). Naposljetku, kod izbora metode prikupljanja urina treba uzeti u obzir niz čimbenika, uključujući dob djeteta, izbor roditelja, potrebu hitnog postavljanja dijagnoze i liječenja antibioticima kao i plan daljnjeg zbrinjavanja (26). Dijagnoza uroinfekcije postavlja se tek nakon pažljivog razmatranja vjerojatnosti, rezultata analize urina, metode prikupljanja i nalaza urinokulture (26).

Aspirat traheje

Pneumonije povezane sa primjenom mehaničke ventilacije teško je dijagnosticirati (27). Nije jednostavno razlikovati kontaminaciju uzorka, kolonizaciju dišnog sustava i infekciju (27). Cilj mikrobioloških pretraga je dokazivanje uzročnika infekcije donjeg dišnog sustava iz različitih uzoraka (27). Aspirat traheje je neinvazivan i čest uzorak za mikrobiološku dijagnostiku kod intubiranih bolesnika, a treba ga uzeti prije početka antimikrobnog liječenja. Prilikom uzimanja uzorka treba se pridržavati pravila kako bi se izbjegla kontamiacija (27). Sterilinim kateterom se kroz endotrahealni tubus ili trahealnu kanilu aspirira endotrahealni sadržaj. Uzorak se mora

pohraniti u prikladnu sterilnu posudicu koja mora biti čvrsto zatvorena. Uzorak treba transportirati do laboratorija u najkraćem roku, koristiti prikladne transportne podloge i čuvati na prikladnoj temperaturi, na +4 do 24 sata (27).

Ostali uzorci

Aspirat želuca - Fetus svakodnevno proguta 500-1000 ml amnijske tekućine. Ako su bijele krvne stanice prisutne u amnijskoj tekućini, one će biti prisutne i u želučanim aspiracijskim uzorcima pri rođenju. Međutim, ove stanice predstavljaju majčin odgovor na upalu i imaju slabu povezanost s neonatalnom sepsom. Identifikacija bakterija iz želučanih aspirata ima ograničenu vrijednost pa njihovo rutinsko uzimanje nije preporučljivo (4).

Brisevi kože - Brisevi pazuha, prepona i vanjskog kanala uha imaju slabu pozitivnu prediktivnu točnost. Skupe su, a malo pridonose procjeni novorođenčeta s mogućom bakterijskom sepsom (4).

Nadzorne kulture

Kod kritično bolesnih bolesnika liječenih u JIL-u dolazi do promjene crijevne flore. Mikroorganizmi koje najčešće nalazimo kao abnormalnu floru crijeva su gram-negativne aerobne bakterije *(Klebsiella, Proteus, Morganella, Enterobacter, Citrobacter, Serratia, Acinetobacter*), *S. aureus* i MRSA (27). Ova pojava nastaje kao poslijedica sustavnog upalnog odgovora, smanjenog motiliteta crijeva, smanjene kiselosti želuca, invazivnih metoda liječenja i imunodeficijencije u bolesnika liječenih u JIL-u (27). Navedeni uzročnici mogu biti prisutni kod bolesnika već prilikom prijema u JIL ili mogu biti stečeni upravo u JIL-u. Ovi uzročnici se iz crijeva mogu proširiti na sluznicu orofarinksa te na ostale organe i tkiva i uzrokovati infekcije (pneumonija, sepsa). Kod ovih mikroorganizama često dolazi do razvoja rezistentnih sojeva (27). Pojava abnormalne, potencijalno patogene flore u jednog bolesnika može dovesti do širenja tih mikroorganizama na površine, ruke osoblja i na druge bolesnike u JIL-u. Nadzorni uzorci su uzorci dobiveni s djelova tijela gdje postoji mogućnost kolonizacije potencijalno patogenim mikroorganizmima, to su crijeva, sluznica orofarinksa i rektum. Nadzorne uzorke treba razlikovati od površinskih i dijagnostičkih uzoraka. Površinski uzorci su obrisci kože (aksile, prepone, pupak) te nosa, uha i oka. Ovi uzorci ne spadaju u nadzorne uzorke jer na tim mjestima ne nalazimo mikroorganizme iz crijeva. Dijagnostički uzorci dobivaju se s mjesta u tijelu koja su inače sterilna. Uzimaju se samo kada je to klinički indicirano i

služe za potvrdu infekcije. Nadzornim kulturama nastoji se odrediti kliconoštvo potencijalno patogenim mikroorganizmima kod određenog bolesnika. Kliconoštvo postoji u slučajevima kada se isti mikroorganizam izolira iz najmanje dva uzastopna uzorka u tijeku jednog tjedna. Kliconoštvo označava dugotrajnu prisutnost potencijalno patogenih mikroorganizama u crijevu i orofarinksu bolesnika. Smatra se da samo najteži bolesnici u JIL-u trebaju ovakvo intenzivno mikrobiološko nadziranje. Uzorci se uzimaju i iz orofarinksa i iz rektuma prilikom prijema bolesnika u JIL te dvaput tjedno u tijeku boravka u JIL-u. Koriste se metode izolacije i identifikacije uzročnika. Nalaz kulture aerobnih gram negativnih bakterija dobiva se nakon 18 sati inkubacije, a nalaz kultura *S. aureusa* i gljiva nakon 2 dana inkubacije (27).

LABORATORIJSKE PRETRAGE

Kompletna krvna slika

U nastojanju da se poboljšaju ishodi novorođenačke sepse nužno je da dijagnostički testovi budu brzi i osjetljivi kako bi se skratilo vrijeme do primjerenog liječenja. U isto vijeme, da bi se izbjeglo nepotrebno izlaganje antibioticima i invazivnim procedurama nužni su testovi visoke specifičnosti. Veliki broj istraživanja pokazao je kako je upotreba kompletne krvne slike, te broja nezrelih u ukupnom broju leukocita važan za postavljanje dijagnoze sepse (28). Nizak broj bijelih krvnih stanica, niski apsolutni broj neutrofila i visok omjer nezrelih u ukupnom broju neutrofila povezani su s povećanom vjerojatnosti za nastanak infekcije (29). Unatoč tome kompletna krvna slika ne posjeduje osjetljivost da se pouzdano isključi rana novorođenačka sepsa (29).

C - reaktivni protein (CRP)

CRP je najopsežnije proučavan, većinom dostupan i najčešće korišten laboratorijski test u dijagnostici sepse. Reaktant je akutne faze, sintetiziran u jetri. Vrijeme poluživota mu je 24-48 sati. Potrebno je 10-12 sati od početka infekcije da bi došlo do značajne promjene CRP- a. Serijsko određivanje CRP- a, 24-48 sati nakon početka simptoma povećava njegovu osjetljivost i može biti korisno liječnicima u određivanju duljine liječenja antibioticima. Specifičnost i pozitivna prediktivna vrijednost CRP- a u rasponu je od 93% do 100% (28). CRP se smatra specifičnim, ali

kasnim znakom novorođenačke infekcije. Vrijednosti CRP- a koje uporno ostaju normalne, snažno koreliraju s odsutnošću infekcije i vodilja su za sigurno prekidanje antibiotske terapije (28). Nedonoščad ima niže osnovne vrijednosti i niži porast CRP- a kao odgovor na infekciju (28). Porast CRP- a mogu uzrokovati i mnoga ne infektivna stanja kao što je mekonijski aspiracijski sindrom, traumatska ili ishemična ozljeda tkiva, hemoliza ili histološki korioamnionitis (28). Budući da je potrebno proći 10-12 sati od početka infekcije kako bi došlo do porasta CRP-a, njegova osjetljivost u ranoj fazi sepse je niska (28). Iz svega navedenog i uz nedostatak dobno specifičnih referentnih vrijednosti proizlazi kako korištenje CRP- a kao idealnog markera zahtijeva daljnja istraživanja kako bi se otklonile manjkavosti (28).

Prokalcitonin (PCT)

PCT je je reaktant akutne faze koji proizvode i makrofagi i hepatociti. Serumske koncentracije PCT-a počinju rasti 4 sata nakon izlaganja bakterijskim endotoksinima, maksimalna vrijednost im je nakon 6-8 sati i ostaju povišeni najmanje 24 sata (28). PCT raste brže od CRP-a pa je koristan u detektiranju rane novorođenačke sepse, predviđanju ozbiljnosti infekcije, odgovora na liječenje i ishoda. Za razliku od CRP-a, kod novorođenčadi s traumom, virusnim infekcijama, mekonijskom aspiracijom i hipoksemijom uočene su normalne ili minimalno povišene vrijednosti PCT-a (28). Ipak, PCT ima svoja ograničenja jer je povišen kod novorođenčadi koja zahtijevaju reanimaciju i onih čije majke imaju korioamnionitis iako nema infekcije u djeteta (28). Kolonizacija majke BHS-B i produljeno vrijeme od prsnuća vodenjaka (>18 sati) mogu utjecati na koncentraciju PCT-a kod zdrave novorođenčadi (28). Dakle, potrebna su daljnja istraživanja PCT-a u većim grupama djece kako bi se poboljšala njegova dijagnostička točnost (28).

MOLEKULARNE DIJAGNOSTIČKE METODE

Polimerazna lančana reakcija (PCR)

PCR – polimerazna lančana reakcija (engl.: Polymerase Chain Reaction) je metoda kojom se relativno kratki dio DNK umnožava u veliki broj identičnih kopija. To je metoda koja je izazvala revoluciju u području molekularne genetike i biologije i za koju je 1993. Kary Mullis dobio Nobelovu nagradu. On je opisao metodu umnožavanja DNK u *in vitro* uvjetima bez kloniranja i to iz malih količina DNK. Koristi se u u razvoju dijagnostičkih testova u brojnim granama medicine: mikrobiologiji, virusologiji, dijagnostici nasljednih, neoplastičnih i malignih bolesti, praćenju terapija itd. U osnovi, metoda je vrlo jednostavna i nije se puno mijenjala od izvorne. Za izvođenje PCR-a je potrebno:

- DNK matrica – dvostruki DNK lanac koji sadrži informaciju koja se želi umnožiti, dužine 100 – 35000 parova baza

- jednolančani **primeri –** sekvence oligonukleotida dužine 20-30 nukleoitda čije su sekvence komplementarne krajevima one DNK sekvence koja se želi umnožiti

- smjesa slobodnih deoksinukleotida u zasićenim koncentracijama (adenin, timin, citozin, gvanidin)

- enzim DNK polimeraza koja vrši sintezu novih DNK lanaca (iz bakterije Thermus aquaticus – "Taq polimeraza")

- MG2+ ioni koji su neophodni za aktivnost enzima

- puferi

Kada imamo sve što nam je potrebno, ciljni dio DNK molekule koju se želi umnožiti određuje se kratkim oligonukleotidnim sekvencama – primerima, koji su komplementarni krajevima ulomka DNK molekule od interesa. Ovi primjeri su pokretači serije reakcija pomoću enzima DNK polimeraze, koja na kalupu jednog lanca DNK sintetizira novi, komplementarni lanac, pri čemu veličina sintetiziranog dijela DNK molekule odgovara dužini koju omeđuju izabrani primeri. Prosječan broj ciljnih kopija DNK molekule ovisi o broju amplifikacijskih ciklusa. Što je više ciklusa, veći će biti broj dobivenih DNK molekula, koje se kasnije mogu na različite načine koristiti u analizi. Umnožene DNK molekule možemo koristiti na različite načine, a prilikom

dijagnosticiranja neonatalne sepse najvažnija nam je korist u kliničkoj bakteriologiji za brzo otkrivanje širokog panela mikroorganizama (30). PCR metoda nam je od interesa u kritično bolesne novorođenčadi za otkrivanje prisutnosti bakterija u krvi ili u drugim uzorcima, posebno u onih kojima je antimikrobna terapija prioritet u liječenju. U intenzivnim jedinicama, različiti testovi koji se temelje na PCR metodi omogućavaju 2 puta veću osjetljivost testa nego konvencionalna analiza uzoraka (30). Ova molekularna metoda može dokazati bakterijsku DNK direktno iz krvi već za 6-8 sati, a koristi se univerzalna bakterijska početnica (16S rRNK) u reakciji lančane polimeraze (PCR) (22). Konvencionalna analiza mikrobioloških kultura je i dalje zlatni standard u intenzivnim jedinicama zbog visoke incidencije rezistentnih bakterija i potrebnog antibiograma radi pravilnog liječenja. Nadalje, u analizi prisutnosti DNK signala, važno je znati da se i mrtva bakterija može detektirati u novorođenčeta bez infekcije. Postavlja se pitanje ima li prisutnost bakterijske DNK molekule u mikrobiološkim uzorcima kliničku važnost i reflektira li prisutnost DNK u krvi stvarnu kliničku infekciju? Dok daljnje kliničke studije ne pokažu konačne rezultate, taj test za sada treba biti ograničen samo na tešku kliničku sliku, posebno u intenzivnim jedinicama pod slikom sepse (30). Ovaj PCR ima osjetljivost 95,6% i specifičnost 100% i predstavlja budućnost mikrobiološke dijagnostike, a s ciljem što bržeg dobivanja pouzdanih rezultata (22).

MALDI (matrix –assisted laser desorption/ionization)TOF (Time of Flight)

MALDI-TOF metoda je koja se bazira na proteomici, odnosno nakon ekstrakcije proteina iz stanice mikroorganizama prema profilu detektiranih proteina identificira s visokom pouzdanošću mikroorganizam, a u posljednje vrijeme čak može odrediti neke mehanizme rezistencija na antimikrobne lijekove (22). Metoda se primjenjuje na poraslim mikroorganizmima i bitno skraćuje vrijeme do izdavanja nalaza pa time omogućava i ranije uvođenje ciljane terapije (22).

Fluorescentna in situ hibridizacija (FISH)

FISH je molekularna metoda koja se bazira na svojstvu mikroorganizama da proizvode velike količine ribosomalne RNK (ribonukleinska kiselina) koji sadrže genetske sekvence koje su visoko konzervirane i specifične za vrstu, a takve sekvence rRNK predstavljaju idealna ciljna mjesta za molekularne probe i omogućavaju brzu i točnu identifikaciju. Molekularne probe su označene florescentnom bojom i vežu se na rRNK regije koje su specifične za vrstu i omogućavaju vizualizaciju cijele stanice mikroorganizma na florescentnom mikroskopu. Ova pretraga traje oko 90 minuta i ubrzava uvođenje potrebne terapije (22).

PREVENCIJA NOVOROĐENAČKE SEPSE

Prevenciju novorođenačke sepse možemo dijeliti na postupke usmjerene prevenciji rane i kasne sepse s naglaskom na primjenjivanje smjernica i protokola u svakodnevnom radu prilikom svih postupaka skrbi za zdravo i bolesno novorođenče. Svrha smjernica je smanjenje broja infekcija koje se prenose nečistim rukama zdravstvenih djelatnika, a cilj je podizanje svijesti zdravstvenih djelatnika o potrebi rutinske higijene ruku u skrbi za bolesnika, prihvaćanje indikacija, metoda i sredstava za higijenu ruku te povećanje suradljivosti u higijeni ruku prilikom skrbi za bolesnike (31).

RUKE ZDRAVSTVENIH DJELATNIKA

Prenošenje patogena putem ruku

U istraživanju bolničkih epidemija primijećena je povezanost između broja infekcija i smanjenog broja osoblja, odnosno prenatrpanosti odjela, što je nedvojbeno upućivalo na nedostatnu higijenu ruku. Prenošenje patogena unutar sustava zdravstvene skrbi s jednog bolesnika na drugoga preko ruku zdravstvenih radnika zbiva se u nekoliko koraka:

1) Mikroorganizmi su prisutni na bolesnikovoj koži ili se nalaze na neživim površinama u neposrednom okruženju bolesnika.
2) Mikroorganizmi se prenose na ruke zdravstvenog radnika.
3) Mikroorganizmi mogu preživjeti barem nekoliko minuta na rukama zdravstvenih radnika.
4) Pranje ruku ili antisepsa od strane zdravstvenog radnika nisu provedeni, ili su provedeni neprikladnim sredstvom, ili na neodgovarajući način, ili u nedostatnom vremenu, te mikroorganizmi zaostaju na rukama.
5) Kontaminirane ruke zdravstvenog radnika dolaze u izravan kontakt s drugim bolesnikom ili predmetom koji će doći u izravan kontakt s drugim bolesnikom.
Patogeni mikroorganizmi koji izazivaju infekcije u zdravstvenim ustanovama mogu se naći ne samo na inficiranim ranama nego često i na normalnoj, intaktnoj koži bolesnika. Perinealno i ingvinalno područje najgušće su kolonizirani, ali su također često kolonizirani i aksile, trup, gornji ekstremiteti. Dnevno se odljušti oko 10^6 epitelnih stanica kože koje sadržavaju mikroorganizme tako da nije čudno da rublje, pidžame, posteljina i namještaj u blizini bolesnika postanu kontaminirani bolesnikovom florom. Kao dio bakterijske flore koja na taj način kolonizira rublje i najbližu okolinu bolesnika najčešće nalazimo stafilokoke, *Clostridium difficile*, enterokoke i *Acinetobacter baumannii*. Postoje podaci o tipu aktivnosti osoblja prema bolesniku koji rezultiraju prijenosom mikroorganizama s bolesnika na ruke zdravstvenih djelatnika.
Najčešće su ruke kontaminirane direktnim kontaktom s bolesnikom i tijekom njege respiratornog sustava. Brojne su studije nedvojbeno pokazale da postoji prijenos mikroorganizama na ruke zdravstvenih radnika, ali ne pokazuju učestalost prijenosa mikroorganizama na bolesnike kojima pristupaju (31).

Preživljenje mikroorganizama na rukama

Kontaminirane ruke mogu biti vektor u prijenosu, odnosno širenju mikroorganizama – bakterija i virusa. Ruke zdravstvenih radnika progresivno bivaju sve više kolonizirane tijekom skrbi za bolesnika, a broj bakterija se linearno povećava tijekom vremena provedenog u postupcima njege.
Ako se higijena ruku ne provodi, vremenom se stupanj kontaminacije ruku poveća, a ako se rabe rukavice, situacija je slična, površina rukavica biva kontaminirana, što omogućuje ukriženi prijenos patogena, na isti način kao da je u pitanju koža ruku. Za potrebe edukacije bolesnik i prostor koji on dotiče, tj.u kojem se nalaze njegovi mikroorganizmi, naziva se »zonom bolesnika«. Sav ostali prostor zdravstvene ustanove izvan bolesnikove zone naziva se »bolnički prostor«. Bolnički prostor

i zonu bolesnika relativno je jednostavno definirati za nepokretne bolesnike, a mnogo teže za pokretne. Zona bolesnika uključuje kožu bolesnika (neoštećenu i oštećenu), njegove sluznice, kao i sve površine koje su u direktnom kontaktu s bolesnikom kao što su ograda kreveta, stolić, posteljina, monitori, infuzijski set i druga medicinska oprema. Pretpostavka je da bolesnikova flora brzo kontaminira čitavu zonu bolesnika. Objekti koji se iznose izvan bolesnikove
zone i vraćaju u nju moraju biti čisti. Bolesnikova zona mora se očistiti između prijema novog i otpuštanja starog bolesnika (31).

Higijena ruku

Preporuke Svjetske zdravstvene organizacije za higijenu ruku

Indikacije za higijenu ruku:

1. Ruke treba prati tekućim sapunom i vodom kad su vidljivo prljave, odnosno kad su vidljivo kontaminirane krvlju ili drugim tjelesnim tekućinama i izlučevinama, a također prije jela te nakon uporabe WC-a. Voda za pranje ruku treba biti kvalitete pitke vode.
2. Ako je došlo do izlaganja sporogenim mikroorganizmima, uključujući *Clostridium difficile*, najbolji način higijene ruku je pranje tekućim sapunom i vodom.
3. Rutinski /točke 4.a) do 4.f)/ higijenu ruku treba provesti utrljavanjem alkoholnog pripravka, ako nisu vidljivo zaprljane. Ako to nije moguće, treba ih oprati tekućim sapunom i vodom.
4. Higijenu ruku treba provesti (**5 trenutaka za higijenu ruku**):

a) prije i nakon izravnog kontakta s bolesnicima

b) prije rukovanja invazivnim pomagalom za skrb oko bolesnika (bez obzira na to upotrebljavaju li se ili ne rukavice)

c) nakon kontakta s tjelesnim tekućinama i izlučevinama, sluznicama, oštećenom kožom ili zavojima rana

d) kad se prelazi s kontaminiranog dijela na čisti dio bolesnikova tijela tijekom njege bolesnika

e) nakon kontakta s neživom okolinom (uključujući medicinske aparate) u neposrednoj blizini bolesnika

f) nakon skidanja sterilnih odnosno nesterilnih rukavica

5. Ruke treba oprati vodom i tekućim sapunom ili u ruke treba utrljati alkoholni pripravak prije rukovanja lijekovima i pripreme hrane .
6. Ako se već utrljavao alkoholni pripravak, ne bi trebalo istodobno upotrebljavati antiseptički sapun (31).

Tehnika higijene ruku

1. Prije izravnog kontakta s bolesnicima treba skinuti prstenje, satove i narukvice. Umjetni su nokti zabranjeni kao i lak na prirodnim noktima.
2. Pri uporabi alkoholnog preparata za utrljavanje valja uliti 3–5 mL preparata u skupljene dlanove i pokriti njime čitavu površinu obiju šaka. Ruke treba trljati preporučenim pokretima dok ne budu suhe, u vremenu od 20 do 30 sekundi.
3. Kad se ruke peru vodom i tekućim sapunom, tekući se sapun nanese na vlažne ruke, trljajući čitavu površinu šaka preporučenim pokretima, u vremenu od 40 do 60 sekundi. Voda ne smije biti vruća, jer oštećuje kožu ruku. Nakon toga ruke se obilno isperu i pažljivo posuše jednokratnim papirnatim ručnikom. Ručnik ne smije biti višekratan niti se njime smije služti više osoba. Ručnikom se na kraju zatvara slavina (31).

Uporaba rukavica

1. Uporaba rukavica ne nadomještava potrebu za higijenom ruku (bilo utrljavanjem alkoholnog preparata bilo pranjem tekućim sapunom i vodom).
2. Rukavice treba nositi kad se predviđa kontakt s krvlju i drugim potencijalno infektivnim materijalom, sluznicama i oštećenom kožom .
3. Rukavice treba skinuti nakon njege jednog bolesnika. Isti par rukavica ne smije se nositi za njegu više od jednog bolesnika.
4. Kad se nose rukavice, treba ih mijenjati tijekom njege bolesnika ako se ide s kontaminiranog dijela tijela na čisti dio bolesnika (uključujući oštećenu kožu, sluznice ili medicinsko pomagalo) .
5. Rukavice se upotrebljavaju jednokratno .
6. Nakon skidanja rukavica treba uvijek provesti dezinfekciju ruku: nakon skidanja sterilnih rukavica , nakon skidanja nesterilnih rukavica (31) .

Nokti

1. Umjetni se nokti ne smiju nositi prilikom izravnog kontakta s bolesnikom.
2. Prirodni nokti moraju biti kratki (vršci noktiju ne smiju se vidjeti kad se prsti gledaju s palmarne strane, jagodica postavljenih u visini očiju) i nelakirani (31).

Higijena ruku bolesnika i posjetilaca

1. Bolesnik mora prati ruke tekućim sapunom i tekućom vodom nakon upotrebe toaleta te prije uzimanja hrane.
2. Bolesnik koji je u izolaciji zbog infekcije/kolonizacije patogenim mikroorganizmima mora prati ruke u tekućem sapunu i tekućoj vodi ili utrljavati alkoholni pripravak pri svakom izlasku iz izolacije.
3. Posjetioci trebaju utrljati alkoholni pripravak u ruke prije i nakon doticanja bolesnika kojega su posjetili. Posjetioci ne smiju doticati druge bolesnike i moraju izbjegavati
doticanje okoline bolesnika (31).

Edukacija

1. U edukacijskom programu veliku pažnju treba posvetiti činiteljima koji dovode do promjene ponašanja i prihvaćanja higijene ruku, a ne toliko novim proizvodima za higijenu ruku. Strategija edukacije mora obuhvatiti potporu uprave institucije.
2. Osoblje treba educirati o tipu postupaka s bolesnicima koji dovode do kontaminacije ruku te o prednostima i manama različitih metoda za higijenu ruku.
3. Praksu higijene ruku treba kontrolirati i redovito davati osoblju povratnu informaciju o pridržavanju te prakse (31).

»Mojih pet trenutaka za higijenu ruku«

»Mojih pet trenutaka za higijenu ruku« koncept je koji je razvila skupina stručnjaka SZO-a radeći na Smjernicama za higijenu ruku. Koncept se temelji na tome da za higijenu ruku u zdravstvenom radu postoji pet glavnih prigoda kada je higijena ruku nezamjenjiv način za prevenciju prijenosa mikroorganizama i u tih se pet prigoda mogu svrstati sve indikacije za higijenu ruku. Prigoda (trenutak, indikacija) za higijenu ruku definira se kao mogućnost prijenosa mikroorganizama s jedne točke na drugu – ili s ruku zdravstvenog radnika na bolesnika odnosno na njegovu okolinu, ili s bolesnika odnosno iz njegove okoline na ruke zdravstvenog radnika (31).

TRENUTAK 1. PRIJE KONTAKTA S BOLESNIKOM

To je trenutak između zadnjeg kontakta ruku i površine koja pripada bolničkom području i prvog kontakta ruku s objektima, površinama u bolesnikovoj zoni. Higijena ruku u ovom trenutku ponajprije prevenira kolonizaciju bolesnika mikroorganizmima povezanima s bolničkim područjem

(prijenos mikroorganizama iz bolničkog područja na bolesnika preko nečistih ruku). Higijena ruku nužna je da zaštitimo bolesnika od flore koju zdravstveni radnici nose na rukama.

TRENUTAK 2. PRIJE ASEPTIČKOG POSTUPKA

To je trenutak između zadnjeg kontakta s površinama, bolesnikovom kožom ili drugim objektima u bolesnikovoj zoni a prije aseptičkog postupka (otvaranje venskog pristupa, davanje injekcije itd.). Higijena ruku u ovom trenutku prevenira infekcije povezane sa zdravstvenom skrbi. Važno je napomenuti da neki medicinski postupci (na čistim mjestima) kao što su lumbalna punkcija, trahealna sukcija itd. zahtijevaju nošenje rukavica kao dio standardnog postupka. U takvim slučajevima higijena ruku nužna je prije stavljanja i nakon skidanja rukavica. Higijena ruku nužna je da zaštitimo bolesnika od ulaska štetnih mikroorganizama u njegovo tijelo uključujući i njegove vlastite mikroorganizme.

TRENUTAK 3. NAKON IZLAGANJA TJELESNIM TEKUĆINAMA

To je trenutak nakon medicinskog postupka povezanog s rizikom od izlaganja ruku tjelesnim tekućinama. Higijena ruku nužna je odmah prije bilo kojeg sljedećeg kontakta ruke-površine čak unutar bolesnikove zone istog bolesnika. Higijena ruku u ovom trenutku ima dvostruki učinak. Prvo, prevenira rizik od kolonizacije ili infekcije zdravstvenih radnika, a, drugo, smanjuje rizik od prijenosa mikroorganizama s koloniziranoga mjesta na čisto mjesto istog bolesnika. Higijena ruku nužna je da zaštitimo sebe i okolinu od štetnih bolesnikovih mikroorganizama. Za vrijeme medicinskog postupka povezanog s rizikom od izlaganja ruku tjelesnim tekućinama potrebno je nošenje rukavica. U takvim slučajevima higijena ruku nužna je prije stavljanja i nakon skidanja rukavica.

TRENUTAK 4. NAKON KONTAKTA S BOLESNIKOM

To je trenutak nakon kontakta s bolesnikom i napuštanja bolesnikove zone te prije kontakta s površinama u bolničkom području. Higijena ruku u ovom trenutku prevenira prijenos bolesnikove flore s kontaminiranih ruku zdravstvenih radnika, širenje mikroorganizama u bolničko područje i štiti zdravstvene radnike. Higijena ruku nužna je da zaštitimo sebe i okolinu od štetnih bolesnikovih mikroorganizama.

TRENUTAK 5. NAKON KONTAKTA S BOLESNIKOVOM OKOLINOM

To je trenutak nakon kontakta s bilo kojom površinom u bolesnikovoj zoni i prije kontakta s bilo kojom površinom u bolničkom području čak i ako nismo dodirivali bolesnika. Katkad se dva trenutka za higijenu ruku dogode istodobno. U takvim je slučajevima higijena ruku potrebna samo jedanput. Primjer je mjerenje pulsa jednom bolesniku te odmah nakon toga mjerenje pulsa drugom bolesniku u istoj bolesničkoj sobi. Katkad se dogodi da su dva bolesnika smještena toliko blizu jedan drugoga da zauzimaju istu bolesnikovu zonu. Pretpostavka je da dijele istu mikrobiološku floru pa se prema njima odnosimo kao prema jednoj bolesnikovoj zoni (31).

PREVENCIJA RANE NOVOROĐENAČKE SEPSE

Uzimajuću u obzir uzročnike i načine prijenosa patogena prevencija rane sepse obuhvaća niz aktivnosti koje je potrebno provoditi još za vrijeme trudnoće pa do postupaka u toku i nakon poroda. Poboljšanje zdravlja trudnica uslijed povećanja broja trudnoća kontroliranih u zdravstvenim ustanovama, dobra uhranjenost, te unos proteina doveo je do smanjenja stopa prijevremenih poroda. Povećana antenatalna primjena steroida u trudnica s prijevremenim trudovima i surfaktanta kod njihove djece rezultirala je znatno manjim brojem slučajeva respiratornog distres sindroma. Prijevremeno prsnuće plodovih ovoja, infekcije tokom trudnoće i fetalni distres, čimbenici su koji pridonose nastanku sepse kod novorođenčeta (24,32). Unapređenje skrbi za trudnice, poboljšati će i ishode kod djeteta. Razvoj neonatalne intenzivne skrbi rezultirao je većim preživljavanjem i ishodima kod nedonoščadi vrlo niske rodne mase. Predviđanjem potencijalnih opstetričkih problema, a s ciljem što boljeg zbrinjavanja novorođenčeta, nužno je sve trudnice pod rizikom zbrinuti u medicinskim centrima koja imaju neonatalnu jedinicu intenzivnog liječenja (24,32). Pranje ruku i čistoća za vrijeme poroda smanjuju učestalost novorođenačke sepse i kod djece rođene u bolničkoj sredini i kod onih rođenih u kućnim uvjetima (32).

Preporuke za prevenciju infekcije uzrokovane BHS-B

Intrapartalna antibiotska profilaksa trudnica kako bi se spriječila pojava rane bolesti uzrokovane BHS-B provodi se na temelju podataka o tome da li kod trudnice postoji indikacija za primjenu profilakse (21).

Ključne komponente probira su:

Trudnice s izoliranim BHS-B u urinu, u bilo kojem trenutku u toku trenutne trudnoće, koje iz prijašnje trudnoće imaju dijete koje je imalo invazivnu BHS-B bolest trebaju primiti intrapartalnu antibiotsku profilaksu i kod tih žena nije potreban probir u trećem trimestru. Trudnice sa simptomatskom ili asimptomatskom BHS-B urinarnom infekcijom utvrđenom tokom trudnoće teba liječiti prema trenutnim standardima liječenja urinarnih infekcija u trudnoći i trebaju primiti intrapartalnu antibiotsku profilaksu kako bi se spriječila rana bolest uzrokovana BHS-B.

Kod svih ostalih trudnica treba provesti probir između 35 i 37 tjedna gestacije, kako bi se utvrdila vaginalna i rektalna kolonizacija BHS-B. Sve trudnice kod kojih je utvrđeno kliconoštvo trebaju dobiti intrapartalnu profilasku u trenutku kad je započeo porod ili ako su prsnuli plodovi ovoji, osim kod planiranog carskog reza prije početka poroda ili prije prsnuća plodovih ovoja jer je rizik za prijenos BHS-B infekcije mali.U situacijama kada rezultati probira nisu poznati, a porod je započeo, intrapartalnu profilaksu treba provesti kod svih žena s trajanjem trudnoće <37 tjedana, trajanjem prsnuća ovoja ≥18 sati i temperaturom u porodu koja je ≥38°C. Kolonizacija u prethodnoj trudnoći nije indikacija za intrapartalnu primjenu antibiotika u narednim trudnoćama. Probirom se u svakoj trudnoći treba ustanoviti potreba za davanjem intrapartalne profilakse. U odsutnosti BHS-B urinarne infekcije antibiotici se ne bi trebali primijeniti prije intrapartalnog perioda. Primjena antibiotika prije intrapartalnog perioda nije učinkovita u liječenju kliconoštva ili prevenciji bolesti novorođenčeta, a može imati i negativne posljedice. Zdravstveni djelatnici su dužni obavijestiti trudnice o rezultatima probira i preporučenim intervencijama (18,21).

Ključne komponente probira na BHS-B kod prijetećeg prijevremenog poroda:

Kod svake trudnice zaprimljeme zbog prijevremenog poroda (<37 tjedana gestacije), treba napraviti probir na kolonizaciju BHS-B, osim ako je rekto-vaginalni probir učinjen u zadnjih 5 tjedana. Ukoliko u trenutku prijema trudnice sa znakovima prijevremenog poroda njezin BHS-B status nije poznat ili je pozitivan unutar zadnjih 5 tjedana,potrebno je primijeniti BHS-B profilaksu. BHS-B profilaksu treba prekinuti odmah ukoliko se utvrdi da trudnica ipak neće roditi ili su kulture

negativne. Negativni BHS-B status ne smije utjecati na primjenu antibiotika zbog drugih indikacija.Trudnica s prijetećim prijevremenim porodom koja ima pozitivan BHS-B status i koja neće u tom trenutku roditi, treba primiti BHS-B profilaksu kad porod zaista nastupi (18,21).

Sekundarna prevencija među novorođenčadi

Da bi se potencijalni slučajevi sepse među novorođenčadi što prije otkrili, potrebno je slijediti primjereni algoritam (21).

Ključne komponente novorođenačkog algoritma su:

Svako novorođenče sa znakovima sepse treba podvrgnuti detaljnoj dijagnostičkoj obradi i primijeniti antibiotik dok se čekaju rezultati laboratorijskih testova. Novorođenčad dobrog izgleda čije su majke imale sumnju na korioamnionitis treba podvrći ograničenoj dijagnostičkoj procjeni i primijeniti antibiotik dok ne dođu rezultati laboratorijskih testova. Novorođenčad dobrog izgleda čije majke nisu imale korioamnionitis i nisu imale indikaciju za BHS-B profilaksu trebaju biti zbrinuti prema rutinskoj kliničkoj skrbi. Novorođenčad dobrog izgleda čije su majke primile adekvatnu intrapartalnu BHS-B profilaksu (≥4 sata penicilina, ampicilina ili cefazolina prije poroda) trebaju biti opservirana ≥48 sati, ali rutinski dijagnostički testovi nisu preporučljivi. Ova skupina djece može biti odpuštena iz bolnice i 24 sata nakon poroda pod uvjetom da su ispunjeni i drugi kriteriji za otpust, da je pristup medicinskoj skrbi dovoljno blizu i da je neprestano uz dijete osoba koja će u potpunosti slijediti upute za opservaciju u kućnim uvjetima. Novorođenčad dobrog izgleda čije su majke imale indikaciju za BHS-B profilaksu, ali je nisu primile ili je ona bila neadekvatna, a novorođenče je, >37 tjedana gestacije, i trajanje prsnuća plodovih ovoja prije poroda je bilo <18 sati treba opservaciju ≥48 sati bez preporuke za rutinskim dijagnostičkim postupcima, a ukoliko je bilo <37 tjedana gestacije ili je trajanje prsnuća ovoja prije poroda bilo ≥18 sati potrebno je učiniti ograničenu dijagnostičku obradu i opservaciju ≥48 sati (21).

Bolest uzrokovana BHS-B u novorođenčeta može biti smrtonosna, ali je možemo uspiješno spriječiti. U prevenciji je najučinkovitiji penicilin, a potom ampicilin. U slučaju alergijske reakcije trudnice na penicilin nužno je primijeniti alternativni antimikrobni lijek. Za učinkovitu prevenciju presudno je vrijeme primjene koje mora biti ≥4 sata prije poroda (18). Lokalne i državne javno zdravstvene ustanove u suradnji s bolnicama trebaju poticati uspostavu nadzora nad ranim

infekcijama uzrokovanim BHS-B kao i promicanje perinatalne prevencije i edukacije kako bi se smanjila incidencija ranog nastupa BHS-B bolesti u njihovim državama (21).

PREVENCIJA KASNE NOVOROĐENAČKE SEPSE

Majčino mlijeko

Dostupnost bitnih hranjivih tvari nužna je za pravilan razvoj i sazrijevanje svih organa, kako kod fetusa, tako i kod novorođenčeta. Nekoliko nutrijenata ima direktnu i indirektnu ulogu u u sprečavanju i zaštiti od infekcije kako u novorođenačkom razdoblju tako i u ranom djetinjstvu (33). Majčino mlijeko sadrži nekoliko tvari koje imaju protuupalni učinak kao što je: laktoferin (LF), laktoperoksidaza, lizozimi, imunoglobulin A (IgA), IgG, imunoglobilin M (IgM), citokini, interferon, oligosaharidi, bifidogeni faktor, faktor aktivacije trombocita acetilohidrolaza, vitamin E, beta karoten i askorbinska kiselina (34). Majčino mlijeko ima protektivni učinak na sluznicu crijeva i štiti od infekcije jer djeluje na propusnost crijeva koja se mijenja s dobi i ovisi o vrsti prehrane. Hranjenje majčinim mlijekom povezano je sa smanjenom propusnosti crijeva u dobi od 28 dana što govori u prilog tome kako dojenoj djeci brže sazrijeva crijevni epitel pa je zbog toga i manja crijevna propusnost. Sve ovo govori u prilog tome da je manji prijenos patogena iz crijeva pa je prema tome i manja mogućnost za nastanak infekcija i nekrotizirajućeg enterokolitisa kod dojene djece (34). Eksperimentalni podaci ukazuju kako je za navedene pozitivne učinke majčinog mlijeka vjerojatno najzaslužniji LF. Enterociti u ljudskom crijevu koji su bili izloženi visokim koncentracijama LF reagiraju snažnom i brzom staničnom proliferacijom, dok su iste stanice koje su bile izložene niskim koncentracijama LF pokazale pojačanje i stimulaciju crijevne diferencijacije (34). LF je ključni modulator razvoja crijevnog epitela i predpostavka je da više koncentracije LF-a u kolostrumu doprinose ranoj proliferaciji crijevnih stanica, koje se zatim diferenciraju kao rezultat njegovih nižih koncentracija u zrelom mlijeku (34). Važno je napomenuti i da pozitivni učinci majčinog mlijeka u prevenciji infekcija ovise o količini koju dojenče pojede. Samo porosječni unos od 50ml/kg/dan je povezan s protektivnim učinkom i samo svježe (ne donirano) mlijeko ima svoju svrhu u sprečavanju infekcija (34). Pasterizacija na 62.5°C tokom 30 minuta uzrokuje umanjivanje djelovanje mnogih protektivnih supstanci čime se može dokazati zašto je u nedavnim randomiziranim studijama dobiven podatak kako su donirano majčino mlijeko i formula za nedonoščad pokazali isti nedostatak utjecaja na prevenciju sepse (34).

Ograničavanje primjene H2 blokatora

Primjena H2 blokatora kod novorođenčadi povećava rizik za infekciju pa je njihovu upotrebu potrebno ograničiti ili u potpunosti izbjeći kad god je to moguće (34). Kisela želučana barijera je primarni način suprotstavljanja patogenima pa svaki poremećaj iste ima štetan utjecaj na domaćina (34). Primjena ranitidina za 7 puta povećava rizik od kasne sepse pa ga je potrebno izbjegavati (34). Inhibitore protonske pumpe kao što je omeprazol treba također pažljivo i s oprezom primjenivati jer, iako imaju drugačiji farmakološki mehanizam djelovanja, uzrokuju povećanje pH želuca i dovode do prmjene u probavnoj flori što može imati štetan utjecaj osobito kod novorođenčadi u riziku za pojavu sepse (34).

Probiotici

Novorođenče je od najranije dobi kolonizirano probioticima. Prolaskom kroz porođajni trakt novorođenče proguta mikroorganizme koji su normalni dio genitourinarne flore majke. Ukoliko je riječ o nedonoščetu, djetetu rođenom carskim rezom ili je izloženo antibioticima od najranije dobi ovi prirodni procesi mogu biti ometeni (34). Probiotici štite od infekcija jer stvaraju tvari s baktericidnim i bakteriostatskim djelovanjem koje prijanjaju za stijenku crijeva istiskujući na taj način patogene i utječu na crijevnu propusnost (34). Probiotici su poznati po svojim pozitivnim učincima u prevenciji nekrotizirajućeg enterokolitisa koji je često povezan s nastankom sepse (34). Unatoč postojećim saznanjima mnoga područja zahtijevaju daljnja istraživanja prije nego probiotici budu široko prihvaćeni (34).

Flukonazol

Profilaksa flukonazolom je učinkovita u prevenciji infekcije kandidom kod nedonoščadi <1500gr na način da:

smanjuje rizik za razvoj invazivne gljivične infekcije u visoko rizične nedonoščadi <1000gr

smanjuje rizik za razvoj invazivne gljivične infekcije kod sve nedonoščadi <1500gr

smanjuje ukupni mortalitet kod sve nedonoščadi <1500gr

smanjuje mortalitet uzrokovan kandidom (34)

Profilaksa flukonazolom smanjuje pojavu invazivne gljivične infekcije za 90% kod nedonoščadi izrazito niske rodne mase, za 85% kod nedonoščadi vrlo niske rodne mase, te smanjuje ukupni mortalitet za 24% (34). Trenutno je flukonazol preporučljiv za primjenu u profilaksi gljivičnih infekcija u svim neonatalnim jedinicama intenzivnog liječenja koje zbrinjavaju bolesnike pod rizikom za razvoj ovakvih razarajućih infekcija (32).

Prevencija infekcija povezanih s centralnim venskim kateterima (CVK)

Infekcije povezane s CVK su najčešće bolničke infekcije u jedinicama intenzivnog liječenja novorođenčadi (34). Najčešće nastaju kao posljedica loše tehnike prilikom postavljanja i/ili njege ulaznog mjesta već postavljenog katetera (33). Stroga pravila prilikom korištenja CVK su obavezna kako bi se spriječile ili smanjila pojavnost infekcija povezanih s CVK. Duljina korištenja CVK treba biti dokumentirana zato što utječe na pojavnost infekcija povezanih CVK. Nakon 15 dana korištenja CVK mogućnost razvoja infekcije se naglo povećava. Iz tog razloga ciljano ukljanjanje perkutano postavljenih CVK (PICC) treba razmotriti, barem kod nedonoščadi u riziku unatoč odsutnosti znakova moguće sepse (34). Ove preporuke su različite u odnosu na preporuke kod odraslih i u pedijatrijskoj intenzivnoj skrbi prvenstvenog zbog dugotrajne potrebe za totalnom parenterralnom prehranom kod nedonoščadi (34).

Pokušaji da se smanji pojavnost infekcija povezanih s CVK primarno se mogu podijeliti u 5 kategorija:

Kliničke smjernice za postavljanje i održavanje CVK

Profilaktička primjena antibiotika

Lokalna primjena sredstava za smanjenje prodiranja bakterija kroz kožu

Promicanje dojenja

Upotreba ogrtača za posjetitelje i osoblje (34)

Glavni cilj svih programa za kontrolu i sprečavanje infekcija je smanjiti CVK infekcije na nulu (33).

Klorheksidin i povidon jodid se preporučuju za dezinfekciju kože (33). Ekstraluminalna kontaminacija intrakutanog trakta je, vjeruje se, najčešći uzrok infekcija povezanih s CVK, a koje nastaju u prvom tjednu od postavljanja katetera (34). U toku prvog tjedna kateter je pomičan i može kliznuti unutra i van kroz mjesto insercije te se na taj način mikroorganizmi unesu u područje ispod kože kojim prolazi kateter. Postupci kojima se može smanjiti mogućnost ekstraluminalne kontaminacije uključuju odgovarajuću higijenu ruku te aseptične uvjete prilikom postavljanja i previjanja CVK. Iako prozirne pokrivke omogućuju bolju vidljivost ulaznog mjesta katetera, nema dokaza da pomažu u smanjenju mogućnosti za nastanak infekcija. CVK treba svakodnevno kontrolirati i prematati svaki tjedan. U novorođenčadi nema podataka koji bi upućivali da tunelirani kateteri imaju manji rizik za infekciju od ne tuneliranih (33).

Nakon prvog tjedna od postavljanja intraluminalna kolonizacija i kontaminacija uslijed neprimjerenog pristupa CVK odgovorni su za većinu infekcija povezanih s CVK. Broj pristupa CVK izravno je povezan s učestalosti infekcija povezanih s CVK. Vodovi za primjenu krvnih derivata ili lipida trebaju se svakodnevno mijenjati. Vodovi za primjenu otopina glukoze i aminokiselina trebaju se mijenjati svakih 4-7 dana. Važno je izvaditi sve CVK kada njihova upotreba više nije neophodna. U mnogim neonatalnim jedinicama intenzivnog liječenja se vade CVK kada enteralni unos dosegne 80-100 ml/kg tjelesne težine na dan. Lokalna primjena antibiotika ili krema ne smije se primjenjivati na mjestu insercije katetera (33). U mnogim neonatalnim jedinicama intenzivnog liječenja je pravilo da posjetitelji i zdravstveno osoblje nosi ogrtače. Istraživanja su pokazala kako nošenje ogrtača nema značajnog utjecaja na smanjenje pojavnosti bolničkih infekcija (33). Iz tog razloga nošenje ogrtača nije potrebno kod rutinskog pristupa niti od strane zdravstvenog osoblja niti od strane posjetitelja (33). Nošenje ogrtača i rukavica preporučljivo je kod bolesnika koji su kolonizirani rezistentnim ili invazivnim patogenima uz dosljedno i primjereno provođenje mjera izolacije takvih bolenika (32).Sve je više rezistentnih sojeva mikroorganizama pa je s tim u vezi odgovornost zdravstvenih djelatnika veća, budući da su terapijske mogućnosti u tim slučajevima značajno ograničene. Bolnice u kojima je veća razina suradljivosti s higijenom ruku imaju manje infekcija povezanih s centralnim venskim kateterima (33).

STRATEGIJE PREVENCIJE INFEKCIJA POVEZANIH S CENTRALNIM VENSKIM KATETERIMA

"Snop skrbi" za inserciju: izbjegavati nepotrebnu primjenu katetera, koristiti jednoluminalni kateter ako nije indicirano drugačije, primijeniti maksimalnu sterilnu barijeru tijekom insercije, izbjegavati femoralnu venu; *vena subclavia* je najpogodnije mjesto, uvoditi kateter pridržavajući se stroge aseptične tehnike i koristiti se sterilnim priborom, dezinficirati kožu 2%-tnim klorheksidin-glukonatom u 70%-tnom izopropanolu i ostaviti da se osuši, rabiti sterilni polupropusni zavoj da se omogući opservacija insercijskog mjesta, koristiti se polupropusnim zavojem sa spužvom iz koje se kontinuirano oslobađa klorheksidin - glukonat (kod dojenčadi starije od 2 mjeseca), upisati datum insercije u medicinske bilješke (35).

"Snop skrbi za njegu CVK: svakodnevno revidirati potrebu za CVK-om i ukloniti ga odmah ako nije potreban, svakog dana pregledati mjesto insercije CVK-a i obratiti pozornost na znakove infekcije, pridržavati se aseptične tehnike pri svakodnevnoj njezi (npr.higijena ruku prije pristupa kateteru i uporaba sterilne jednokratne otopine za dezinfekciju konektora (35).

Prevencija urinarnih infekcija povezanih s kateterom

Urinarne infekcije u novorođenačkoj dobi povezane su s bakterijemijom i kongenitalnim anomalijama bubrega i urinarnog trakta (36). Upale gornjeg dijela urinarnog trakta (pijelonefritis) mogu dovesti do oštećenja parenhima i kronične bolesti bubrega (36). U normalnim okolnostima se uretralna flora, koja ima tendenciju migracije u mokraćni mjehur, konstantno ispire tijekom mokrenja (35). Kad je uveden kateter, takav je mehanizam ispiranja zaobiđen i perinelana i uretralna flora migriraju u sluznicu mokraćnog mjehura dovodeći do kolonizacije i posljedične infekcije ako je kateter prisutan dulje vrijeme (35). Postojeće strategije za prevenciju urinarnih infekcija povezanih s kateterom temelje se na implementaciji snopova skrbi koje su razvili *Institute of Health Improvement* (SAD) i *Department of Health* (35).

"Snop srbi" za inserciju: izbjegavati nepotrebnu kateterizaciju, primjenjivati sterilne tehnike i opremu, uvesti kateter pridržavajući se striktnih aseptičnih tehnika nedoticanja, koristiti se zatvorenim drenažnim sustavom, odabrati kateter odgovarajućeg promjera.

"Snop skrbi za održavanje": koristiti se aseptičnom tehnikom za dnevnu njegu katetera (higijena ruku, sterilni pribor i oprema), ne prekidati zatvoreni drenažni sustav; ako je potrebno uzeti uzorak

urina, uzeti ga aseptično kroz pristupni ulaz, drenažna vrećica treba biti iznad poda, a ispod razine mokraćnog mjehura da bi se izbjegao refluks i kontaminacija, svakodnevno revidirati potrebu za kateterom, ukloniti kateter čim više nije potreban (35).

Prevencija pneumonija povezanih sa strojnom ventilacijom

Prevencija pneumonija u jedinici intenzivnog liječenja je poseban izazov jer pogađa najteže oboljele koji zahtijevaju mehaničku ventilaciju zbog respiratornog zatajenja, uključujući i nedonoščad (34). Pneumonije vode u začarani krug, budući da produljuju vrijeme na mehaničkoj ventilaciji, pridonoseći razvoju bronhopulmonalne displazije i sepse, pa u konačnici i većoj smrtnosti, što je nedonošče nezrelije (34). Preventivne intervencije uključuju ranu ekstubaciju, neinvazivnu ventilaciju, što je moguće manje transporta izvan jedinice intenzivnog liječenja i što češće mijenjanje cijevi na respiratoru kod intubiranih, te daljnja istraživanja kako bi se utvrdila učinkovitost svake od pojedinih intervencija (34).

CDC objavio je općenite smjernice za prevenciju pneumonija povezanih sa zdravstvenom skrbi, a koje se mogu primijeniti i u jedinicama za intenzivno liječenje novorođenčadi (33).

- Edukacija osoblja i uključenost u prevenciju infekcija

Svi zdravstveni djelatnici trebaju imati informacije o epidemiologiji infekcija i postupcima za sprečavanje nastanka i širenja pneumonija povezanih sa zdravstvenom skrbi. Zdravstveni djelatnici trebaju izvoditi postupke pravilne kontrole infekcija kako bi dokazali svoje kompetencije u provođenju istih. Zdravstveno osoblje treba biti uključeno u provedbu intervencija za sprečavanje pneumonija povezanih sa zdravstvenom skrbi korištenjem suvremenih uređaja i postupaka (33).

- Nadzor nad mikrobiološkom situacijom i pojavnosti infekcija

Nadzor je nužan i potreban kako bi se mogli pratiti trendovi u pojavljivanju pojedinih infekcija, mogućih epidemija i drugih problema. Rutinske nadzorne kulture bolesnika ili opreme ne treba uzimati (34).

- Sprečavanje prijenosa mikroorganizama

Dezinfekcija, sterilizacija, održavanje opreme, standardne mjere opreza i izolacija kada je to potrebno postupci su kojima ćemo smanjiti mogućnost prijenosa mikroorganizama među bolesnicima i osobljem (33).

- Utjecaj na rizik bolesnika za razvoj infekcije

Aspiracija dišnih puteva postupak je koji nosi vrlo visok rizik za razvoj pneumonije. Endotrahealni tubusi, kanile i sonde za hranjenje trebaju biti uklonjeni što je prije moguće. Ukoliko nema kontraindikacija, uzglavlje treba biti podignuto za 30-45 stupnjeva kod svih bolesnika na mehaničkoj ventilaciji (33). Položaj bolesnika za vrijeme aspiracije može utjecati na kolonizaciju tubusa. Korištenje zatvorenih sukcija omogućava aspiraciju bez odvajanja od respiratora što ima svoje prednosti jer se sprečava hipoksija i padovi srčane akcije uslijed odvajanja od respiratora. Zatvorena sukcija omogućava bakterijsku kontaminaciju kada sekret prolazi kroz tubus, a isto tako i prijenos patogena u dublje dijelove dišnih puteva prilikom ponovljenih aspiracija (34). S druge strane, zatvorenim sustavom aspiracije možemo spriječiti unos mikroorganizama iz okoline u tubus, jer nema odvajanja (33). Istraživanja na odraslim bolesnicima su pokazala kako je veća kolonizacija dišnih puteva patogenima kada se koristi zatvoreni sustav aspiracije, ali je pojava pneumonija jednaka ili malo manja u odnosu na otvoreni sustav aspiracije (33). Nema preporuka da je jedan način bolji od drugog kao niti kako često treba mijenjati zatvoreni sustav za sukciju (33). Bočni položaj tijela, povišeno uzglavlje za 30 stupnjeva, horizontalni položaj cijevi i tubusa postupci su koji dokazano smanjuju rizik od nastanka pneumonija kod intubiranih bolenika (33).

Imunizacija nedonoščadi

U Hrvatskoj se godišnje rađa oko 2200 nedonoščadi. Razvoj neonatologije omogućio je preživljavanje sve većeg broja prijevremeno rođene djece, čak i one izrazito niske rodne mase <1000 g, što je rezultiralo sve značajnijim udjelom nedonošene djece u ukupnom broju novorođenčadi (37). Nedonoščad ima manje transplacentarno prenesenih majčinih protutijela, ima kvantitativno i kvalitativno nezreliji imunološki sustav od donošene djece, a često pati i od kroničnih bolesti kao sekvela prematuriteta (kronična plućna bolest, neurološko oštećenje), što ih sve čini osobito osjetljivima na bolesti koje se mogu prevenirati cijepljenjem (37). S druge strane strah od povećanog rizika komplikacija cijepljenja često dovodi do odgođenog procjepljivanja ove

djece i ostavlja ih nezaštićenima (37). Iz tog razloga je ova skupina djece pored toga što su podložnija pobolu i smrtnosti od bolesti koje se mogu prevenirati cjepljenjem, i slabije su zaštićena od njih (37). Nedonoščad je više od donošene djece ugrožena bolestima protiv kojih postoji imunizacija koja nije u redovitom kalendaru cijepljenja kao što su cjepivo protiv pneumokoka, influence, rotavirusa, te RSV-a (respiratornog sincicijskog virusa), a dostupna je ugroženim skupinama djece (37). Konsenzus je da se sva zdrava nedonoščad gestacijske dobi više od 35 tjedana i rodne mase preko 2000 g cijepi prema istom programu kao i donošena novorođenčad. Problem predstavlja pronalaženje optimalnog programa imunizacije za nedonoščad izrazito niske rodne mase, kako zbog prirodne nezrelosti njihovog imunološkog sustava (humoralnog i celularnog odgovora), tako i zbog činjenice da nedonešenost često za sobom povlači dugotrajnu hospitalizaciju koja sama za sebe odgađa početak cijepljenja, te čestu primjenu kortikosteroida, derivata krvi i imunoglobulina koji dodatno modificiraju imunološki sustav nedonoščeta te nakon kojih je potrebno odgoditi primjenu nekih cjepiva. Dodatnu nesigurnost u primjenu cjepiva u nedonoščadi unosi i strah liječnika da su nuspojave cijepljenja u te djece češće ili opasnije nego u donošene djece (37). Većina preporuka se slaže da se klinički stabilna nedonoščad trebaju cijepiti u istoj kronološkoj dobi i istom dozom cjepiva kao i donošena novorođenčad, što je u nas predviđeno programom imunizacije (37). Preporuke su, dakle, jasne, a pridržavanje preporuka od dobrobiti je za pacijenta. Međutim postoji nekoliko čimbenika koji će ipak dovesti do odgađanja cijepljenja u neke nedonoščadi. Poznavanje tih čimbenika spriječit će odgađanje cijepljenja u one djece u koje to nije neophodno. Među ove čimbenike ubrajamo produljeni boravak nedonoščeta u bolnici, primjenu kortikosteroida, derivata krvi te imunoglobulina (37). Dugotrajni boravak nedonoščeta u bolnici sam po sebi odgađa početak cijepljenja, budući da je cijepljenje u nas organizirano uglavnom u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Problem je što su često ova djeca i u dobi 2 mjeseca kada treba započeti cijepljenje protiv difterije, tetanusa, pertusisa, poliomijelitisa i Hemofilusa influenzae tip B, još uvijek u bolnici. Nužno je rano započinjanje cijepljenja po otpustu iz bolnice jer kod nas nije praksa da se cijepljenje ovim cjepivima provodi u bolnici (37). Prema trogodišnjem Programu obveznog cijepljenja u Hrvatskoj u 2016-2018 djeca HBsAg pozitivnih majki u rodilištu se obvezno cijepe protiv hepatitisa B uz primjenu hiperimunog gamaglobulina dok se kod ostale dojenčadi cijepljenje prvom dozom provodi u dobi od dva mjeseca (38). U slučaju da se kortikosteroidi primjenjuju u dozi koja odgovara 2 mg/kg/dan prednizona tijekom 14 dana ili duže, treba odgoditi cijepljenje živim cjepivima za mjesec dana (37). Primjena imunoglobulina i krvnih derivata koji sadrže protutijela može smanjiti odgovor na cijepljenje nekim parenteralno primijenjenim živim

cjepivima (MPR, cjepivo protiv varicelle) jer dolazi do inhibicije antigena iz cjepiva (37). Stoga, ukoliko je dijete primilo imunoglobuline ili derivate krvi koji sadrže protutijela, potrebno je odgoditi davanje navedenih cjepiva ovisno o primljenom pripravku (interval zapravo ovisi o količini protutijela u pripravku) (37). Primjena derivata krvi u nedonoščadi je česta, ali imunoglobulini, koji su krajem prošlog stoljeća bili jako popularni u prevenciji teških bakterijskih infekcija u nedonoščadi, sada se više ne primjenjuju rutinski nego samo kao potporna terapija u nedonoščadi s neutropenijom i teškim infekcijama, pa je njihova primjena vrlo rijetka (37).

Zdravlje zdravstvenih djelatnika

Zaštita zdravstvenih djelatnika treba biti sastavni dio zdravstvenog i sigurnosnog programa svih zdravstvenih ustanova (35). Zdravstvene ustanove imaju obavezu osigurati svim zaposlenicima edukaciju i pouku u vještinama nužnima za siguran rad (35). Svaki zuaposlenik je obvezan odgovorno poznavati i provoditi svoju ulogu u prevenciji i kontroli infekcija i primijeniti dobru praksu u svakodnevnim aktivnostima kako bi bili sigurni da ne ugrožavaju svoje zdravlje i sigurnost, a isto tako i bilo koje druge osobe (35). Svi zdravstveni djelatnici trebaju bitri cijepljeni protiv bolesti za koje je cjepivo učinkovito (35). Cijepljenje protiv gripe treba svake godine ponuditi svom kliničkom osoblju koje je direktno u vezi s bolesnicima jer sprječava pojavu gripe u zdravstvenih radnika i može također smanjiti prijenos virusa gripe na vulnerabilne skupine bolesnika s inficiranih zdravstvenih djelatniika (35).

Prevencija gripe

Influenca ili gripa akutna je bolest dišnog sustava koju uzrokuju virusi influence. Pojavljuje se u epidemijama te povremeno pandemijski (39). Osim visoke stope pobola influenca ima velik udio u smrtnosti pučanstva u svim državama, pa je vrlo važan i čest razlog za hospitalizaciju bolesnika. Zbog influence su vrlo česti izostanci s posla i iz škola i u razvijenim i u siromašnim dijelovima svijeta (39). Incidencija influence uobičajeno je najviša u mlađim dobnim skupinama, dok je mortalitet najviši u starijoj populaciji (39). Budući da je influenca teška bolest, a za starije i kronične bolesnike i pogibeljna, te da se pojavljuje epidemijski, vrlo su važne javnozdravstvene mjere za sprječavanje i suzbijanje ove infekcije (39). Opće mjere, kao što su preporuke za što manje okupljanje ljudi, odgađanje kulturnih i sportskih priredaba, zatvaranje škola i vrtića, ograničavanje posjeta bolesnicima. Cijepljenje protiv influence je najjednostavnija i najučinkovitija mjera u

sprječavanju bolesti. Preporučuje se za posebno ugrožene populacijske skupine ljudi u kojih influenca može biti teška bolest, za osobe koje mogu bolest prenijeti na spomenutu populaciju te zdravstvene radnike (39).

Kontrola širenja infekcija uzrokovanih višestrukootpornim mikroorganizmima

Bolničke infekcije povezane sa zdravstvenom skrbi predstavljaju globalni problem današnjice. Suvremena medicina pruža velike mogućnosti izlječenja bolesnika i produljenja trajanja života (40). Bolesnici koji najčešće stječu bolničke infekcije su bolesnici na mehaničkoj ventilaciji, uvedenim intravenskim kateterima, urinarnim kateterima, traheostomom, bolesnici na hemodijalizi, s kroničnim dekubitusom i na imunosupresivnoj terapiji (40). Tijekom liječenja često se primjenjuje antimikrobna terapija koja ako se primjenjuje nekritično može dovesti do otpornosti mikroorganizama na antibiotike (40). Najčešći višestrukootporni mikroorganizmi su: meticillin rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomicin rezistentni enterokok (VRE) i gram-negativne bakterije ESBL (extended-spectrum beta-lactamases) beta laktamaze proširenog spektra (40). Brzina pojave rezistencije proporcionalna je intenzitetu uporabe antibiotika (40). Na taj način dolazi to terapijskog neuspjeha, vrijeme liječenja se produljuje, povećava se mortalitet i morbiditet, a ustanove akutnog tipa postaju izvor i rezervoar višestrukootpornih mikroorganizama (40). Prijenos višestrukootpornih mikroorganizama najčešće se javlja u zdravstvenim ustanovama akutne skrbi, a ozbiljnost i raširenost infekcija može varirati ovisno o zahvaćenoj populaciji i tipu ustanove, pa pristup kontroli širenja treba prilagoditi individualnim potrebama zahvaćene populacije i tipu zdravstvene ustanove (40). Uspješna kontrola širenja višestrukootpornih mikrooorganizama postiže se pomoću intervencija kao što su higijena ruku, poboljšanje edukacijskih programa, poboljšanje u higijeni bolničke okoline, poboljšanje komunikacije unutar bolnice, ali i između drugih bolnica u vezi identifikacije bolesnika za koje se zna da su kolonizirani ili inficirani s višestrukootpornim mikroorganizmima, kada još nije bilo moguće identificirati uzročnika s preporukom određenih intervencija koje bi se mogle provesti od strane svih zdravstvenih ustanova kako bi se ograničilo njihovo širenje (40).

Kontaminirane ruke zdravstvenih djelatnika odavno su povezane kao vektor u prijenosu višestrukootpornih mikroorganizama od bolesnika na bolesnika. Učinkovita higijena ruku pokazala se kao najvažnija mjera u sprečavanju širenja patogenih mikroorganizama uključujući i višestrukootporne (40). U provođenju mjera suzbijanja širenja višestrukootpornih mikroorganizama najvažnija mjera, osim edukacije kojom treba biti obuhvaćeno svo osoblje, posebna mjera je

praćenje suradljivosti u higijeni ruku osoblja koje pruža bilo koji oblik zdravstvene skrbi (liječnika, medicinskih sestara, medicinskih tehničara, fizioterapeuta, spremačica i drugih zdravstvenih djelatnika) promatranjem broja prilika i akcija (40). Promatranje pravilne higijene ruku ne predstavlja veliko financijsko opterećenje, no zahtijeva velik utrošak vremena visoko educiranog osoblja. Vrijeme uloženo u promatranje je opravdano jer tek objektivna evaluacija suradljivosti s pravilnom higijenom ruku omogućuje pravi uvid u nepravilnosti pri rutinskom prakticiranju higijene ruku (40).

Bolesnika koji je koloniziran ili inficiran višestrukootpornim mikroorganizmom treba smjestiti u "Kontaktnu izolaciju" koju čini soba u kojoj je jedan inkubator. No, isključivo radi nedostatka broja takvih soba bolesnika treba smjestiti s drugim bolesnicima koji imaju najmanju mogućnost razvoja infekcije s višestrukootpornim uzročnikom. Ako jednokrevetne sobe nisu dostupne, bolesnici kojima je izoliran isti soj rezistentnog uzročnika mogu se kohortirati u istoj sobi, ali svakako treba konzultirati Tim za kontrolu bolničkih infekcija. Kohortiranje bolesnika na jedno područje (sobu, odjel) i mijenjanje radne rutine kako bi se smanjio kontakt s bolesnicima s rezistentnim uzročnikom (uglavnom određivanjem zone "visokog rizika") može biti korisno u zaustavljanju širenja višestrukootpornih mikroorganizama s bolesnika na bolesnika (40). Idealno je izdvojiti (kohortirati) osoblje koje bi skrbilo samo za te bolesnike. Važno je da kvaliteta skrbi za te bolesnike time ne bude umanjena kao rezultat intervencija u svrhu kontrole infekcije, kao što je prostor za izolaciju. Treba osigurati dovoljno prostora u izolacijskoj sobi, isto tako i razmak između bolesničkih postelja, kako se uzročnici ne bi proširili kontaktom (40). Za izolaciju bolesnika potrebno je imati na raspolaganju dovoljno prostora za sve što je potrebno za skrb u izolaciji. Važno je procijeniti mjesto koloniziranog bolesnika; procijeniti da li je bolesnik vjerojatno potencijalni širitelj višestrukootpornog mikroorganizma putem nekontrolirane sekrecije ili izlučevina. Važno je poznavati rezistenciju uzočnika, virulenciju i potencijalnu prenosivost određenog uzročnika. Procjenu rizika trebaju zajednički provesti Tim za kontrolu bolničkih infekcija i odjel, uzimajući u obzir potrebe pružanja skrbi bolesniku, epidemiološku sliku i rizičnu skupinu bolesnika (40). U kontaktnoj izolaciji nužno je koristiti: zaštitne rukavice, jednokratne pregače i ogrtače dugih rukava te zaštitu za oči, nos i usta (40). Za kontaktnu izolaciju treba osigurati posebna sredstva za čišćenje, pranje i dezinfekciju (krpe, kante, držače krpa itd.). Ako postoje mogućnosti preporuča se korištenje jednokratnih krpa koje se nakon pranja i čišćenja odbacuju u infektivni otpad (40). Trajanje mjera kontaktne izolacije za pojedine vrste višestrukootpornih mikroorganizama nije utvrđeno. Pojavnost višestrukootpornih mikroorganizama može biti povremena i njihova prisutnost ne mora uvijek biti

otkrivena aktivnim nadzornim kulturama (40). Borbu protiv širenja infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi treba shvatiti kao zajednički način rada i razmišljanja svih sudionika pružatelja zdravstvenih usluga za dobrobit bolesnika (40).

RASPRAVA

Novorođenačka sepsa klinički je sindrom karakteriziran bakterijemijom sa sistemskim znakovima i simptomima infekcije u prva 4 tjedna života. Kada patogene bakterije dospiju u cirkulaciju, mogu uzrokovati opsežnu infekciju bez jasne lokalizacije (septikemija) ili mogu biti pretežno lokalizirane u plućima (uzrokujući pneumoniju), ili moždanim ovojnicama (uzrokujući meningitis) (1). Infekcije su značajan uzrok mortaliteta i morbiditeta u novorođenačkom periodu. U zadnjih deset godina vidimo značajan pad u pojavi ranih novorođenačkih sepsi uslijed povećane prenatalne upotrebe antibiotika i sve uspješnijeg zbrinjavanja nedonoščadi (6). Međutim, zadnjih godina raste pojavnost kasnih, bolničkih infekcija što povezujemo s poboljšanjem preživljavanja nedonoščadi izrazio niske porodne težine (nezreli imunitet, dug boravak u bolnici, povećana upotreba parenteralne prehrane, korištenje centralnih venskih katetera) (6). Točna procjena rizika te brzo uvođenje odgovarajućih antibiotika od presudne je važnosti u zbrinjavanju ozbiljno bolesnog novorođenčeta (7). Dva su glavna izvora novorođenačkih infekcija: majka i bolničko okruženje. Infekcija se stječe od majke transplacentarno, tokom poroda ili u postnatalnom razdoblju (8). Infekcije koje se manifestiraju u prvom tjednu po porodu obično su rezultat izlaganja mikroorganizmima majčinog podrijetla, dok su one čiji se simptomi javljaju kasnije iz majčinog ili okolinskog izvora (8). Crijevna kolonizacija započinje u ustima majčinom vaginalnom mikrobiotom. Tokom poroda se novorođenče kolonizira i majčinom crijevnim bakterijama. Carski rez, produljena primjena antibiotika, boravak u bolnici i hranjenje formulom može omesti normalni proces kolonizacije (10,11). Ukupna incidencija novorođenačke sepse je u rasponu od 1-5 slučajeva na 1000 živorođene djece (12). U Republici Hrvatskoj od 154 umrle dojenčadi u 2015.godini, od sepse ih je umrlo 7 što je 4,5% u ukupnim smrtima. Sepsa je i dalje među 10 najčešćih uzroka smrti u dojenačkoj populaciji u RH (13). Nekoliko je predisponirajućih činioca pojavi sepse, a to su: maternalni, vanjski (bolnički) i unutarnji (osjetljivost novorođenčeta na infekciju) (14,15). Najčešći uzročnici rane novorođenačke sepse terminske novorođenčadi i nedonoščadi su streptokoki grupe B *Streptococcus agalactiaei* i *Escherichia coli*, te u kombinaciji čine 70% infekcija (16). Unatoč tome što se ovi patogeni mogu dokazati dijagnostičkim metodama, mnogo je epizoda klinički vidljive novorođenačke sepse koja se liječi empirijski antibioticima iako je hemokultura negativna, tj.nije izoliran uzročnik (16). Sadašnji epidemiološki trendovi pokazuju smanjenje pojavnosti rane sepse uzrokovane steptokokima grupe B što je izravno povezano s prenatalnim probirom i intrapartalnim liječenjem antibioticima, ali su unatoč tome streptokoki grupe B i dalje vodeći

uzročnici ranih novorođenačkih sepsi (16). Incidencija kasne novorođenačke sepse povezana je sa stupnjem zrelosti i geografski varira od 0.61% do 14.2% među hospitaliziranom novorođenčadi (10). Epidemiološki podaci u nedonoščadi vrlo niske rodne mase pokazuju kako su najčešći uzročnici kasne sepse koagulaza negativni stafilokoki, gram-negativni bacili i gljive (10). Kod sumnje na kasnu novorođenačku sepsu indicirani su antibiotici zbog poteškoća u brzom postavljanju dijagnoze, te visokom mortalitetu i dugoročnim neurorazvojnim posljedicama (10). Međutim, empirijska terapija je često neprimjereno korištena. Nepotrebno se upotrebljavaju antibiotici širokog spektra djelovanja kroz predugačak period primjene. Povećanje broja višestrukootpornih gram negativnih mikroorganizama u nenatološkim jedinicama intenzivnog liječenja ozbiljan je problem širom svijeta i zahtijeva učinkovit nadzor i primjereno upravljanje liječenjem (10). Novorođenčad sa simptomima i znakovima sepse zahtijeva brzu procjenu, postavljanje dijagnoze i antibiotsku terapiju. Budući da su simptomi sepse u novorođenčadi često nespecifični, dijagnostika se provodi kod svakog novorođenčeta s faktorima rizika ili simptomima koji bi mogli upućivati na sepsu (4,21). Zlatni standard u dijagnostici neonatalne sepse je pozitivna hemokultura iako se patogeni u pozitivnoj hemokulturi detektiraju u otprilike 25% slučajeva. Osjetljivost hemokultura je niska pa se stoga dijagnostika sepse bazira na kliničkoj slici u kombinaciji s drugim laboratorijskim nalazima (22). Najčešći uzorci važni u postavljanju dijagnoze novorođenačke sepse su hemokultura, likvor, urinokultura,aspirat traheje kod intubiranih, te brisevi kože. Urinokultura i aspirat su vrlo korisni uzorci kod sumnje na kasnu sepsu, budući da su pluća i mokraćni sustav česta ulazna mjesta mikroorganizama kod bolesnika koji su dulje vrijeme hospitalizirani pa zbog toga mogu biti i uzrokom sekundarne sepse. Kod kritično bolesnih bolesnika liječenih u JIL-u dolazi do promjene crijevne flore. Mikroorganizmi koje najčešće nalazimo kao abnormalnu floru crijeva su gram negativne aerobne bakterije *(Klebsiella, Proteus, Morganella, Enterobacter, Citrobacter, Serratia, Acinetobacter*), *S. aureus* i MRSA (27). Ovi uzročnici se iz crijeva mogu proširiti na sluznicu orofarinksa te na ostale organe i tkiva i uzrokovati infekcije (pneumonija, sepsa). Kod ovih mikroorganizmima često dolazi do razvoja rezistentnih sojeva (27). Nadzorni uzorci su uzorci dobiveni s dijelova tijela gdje postoji mogućnost kolonizacije potencijalno patogenim mikroorganizmima, to su crijeva, sluznica orofarinksa i rektum (27). Nadzornim kulturama nastoji se odrediti kliconoštvo potencijalno patogenih mikroorganizama kod određenog bolesnika (27). Najčešće korištene laboratorijske pretrage u dijagnostici sepse su kompletna krvna slika i CRP unatoč svojim nedostacima. Naime, upotreba kompletne krvne slike, te broja nezrelih u ukupnom broju leukocita važan za postavljanje dijagnoze sepse (28). Unatoč

tome kompletna krvna slika ne posjeduje osjetljivost da se pouzdano isključi rana novorođenačka sepsa (29). CRP je najopsežnije proučavan, većinom dostupan i najčešće korišten laboratorijski test u dijagnostici sepse (28). Smatra se specifičnim, ali kasnim znakom novorođenačke infekcije, a i za sada ne postoje dobno specifične referentne vrijednosti pa korištenje CRP- a kao idealnog markera zahtijeva daljnja istraživanja kako bi se otklonile manjkavosti (28). Molekularna dijagnostika, prvenstveno PCR metoda nam je od interesa u kritično bolesne novorođenčadi za otkrivanje prisutnosti bakterija u krvi ili u drugim uzorcima, posebno u onih kojima je antimikrobna terapija prioritet u liječenju. U intenzivnim jedinicama, različiti testovi koji se temelje na PCR metodi omogućavaju 2 puta veću osjetljivost testa nego konvencionalna analiza uzoraka (30). Dok daljnje kliničke studije ne pokažu konačne rezultate, taj test za sada treba biti ograničen samo na tešku kliničku sliku, posebno u intenzivnim jedinicama pod slikom sepse. U budućnosti, PCR metoda mora uključiti više patogena i ciljati rezistentne patogene (30). Prevenciju novorođenačke sepse možemo dijeliti na postupke usmjerene prevenciji rane i kasne sepse s naglaskom na primjenjivanje smjernica i protokola u svakodnevnom radu prilikom svih postupaka skrbi za zdravo i bolesno novorođenče. U istraživanju bolničkih epidemija primijećena je povezanost između broja infekcija i smanjenog broja osoblja, odnosno prenatrpanosti odjela, što je nedvojbeno upućivalo na nedostatnu higijenu ruku (31). Najčešće su ruke kontaminirane direktnim kontaktom s bolesnikom i tijekom njege respiratornog sustava. Brojne su studije nedvojbeno pokazale da postoji prijenos mikroorganizama na ruke zdravstvenih radnika, ali ne pokazuju učestalost prijenosa mikroorganizama na bolesnike kojima pristupaju (31). »Mojih pet trenutaka za higijenu ruku« koncept je koji je razvila skupina stručnjaka SZO-a radeći na Smjernicama za higijenu ruku. Koncept se temelji na tome da za higijenu ruku u zdravstvenom radu postoji pet glavnih prigoda kada je higijena ruku nezamjenjiv način za prevenciju prijenosa mikroorganizama i u tih se pet prigoda mogu svrstati sve indikacije za higijenu ruku (prije kontakta s bolesnikom, prije aseptičkog postupka,nakon izlaganja tjelesnim tekućinama, nakon kontakta s bolesnikom i nakon kontakta s bolesnikovom okolinom). Prigoda (trenutak, indikacija) za higijenu ruku definira se kao mogućnost prijenosa mikroorganizama s jedne točke na drugu – ili s ruku zdravstvenog radnika na bolesnika odnosno na njegovu okolinu, ili s bolesnika odnosno iz njegove okoline na ruke zdravstvenog radnika (31). Uzimajuću u obzir uzročnike i načine prijenosa patogena prevencija rane sepse obuhvaća niz aktivnosti koje je potrebno provoditi još za vrijeme trudnoće pa do postupaka u toku i nakon poroda. Unapređenje skrbi za trudnice, poboljšati će i ishode kod djeteta. Razvoj neonatalne intenzivne skrbi rezultirao je većim preživljavanjem i ishodima kod nedonoščadi vrlo niske rodne

mase (32). Pranje ruku i čistoća za vrijeme poroda smanjuju učestalost novorođenačke sepse i kod djece rođene u bolničkoj sredini i kod onih rođenih u kućnim uvjetima (32). Intrapartalna antibiotska profilaksa trudnica kako bi se spriječila pojava rane bolesti uzrokovane BHSB-om provodi se na temelju podataka o tome da li kod trudnice postoji indikacija za primjenu profilakse (21). Bolest uzrokovana BHSB u novorođenčeta može biti smrtonosna, ali je možemo uspiješno spriječiti**.** Za učinkovitu prevenciju presudno je vrijeme primjene koje mora biti ≥4 sata prije poroda (18). Lokalne i državne javno zdravstvene ustanove u suradnji s bolnicama trebaju poticati uspostavu nadzora nad ranim infekcijama uzrokovanim BHSB-om kao i promicanje perinatalne prevencije i edukacije kako bi se smanjila incidencija ranog nastupa BHSB bolesti u njihovim državama (21). Značajnu ulogu u prevenciji kasne sepse ima majčino mlijeko zbog utjecaja laktoferina na razvoj crijeva, ali istraživanja pokazuju kako je mnogo čimbenika koji mogu umanjiti njegov pozitivni učinak. Kako bi majčino mlijeko imalo protektivni učinak mora biti svježe izdojeno za svaki obrok i dijete treba tolerirati veće količine što u svakodnevnoj praksi često puta nije tako. Produljeni boravak novorođenčadi u jedinici intenzivnog liječenja često puta negativno djeluje na održavanje laktacije pa su iz tog razloga potrebne prilagodbe prostora i fleksibilnost u vremenu posjeta kako bi se veza između majke i djeteta održavala unatoč produljenoj hospitalizaciji. Primjena H2 blokatora kod novorođenčadi povećava rizik za infekciju pa je njihovu upotrebu potrebno ograničiti ili u potpunosti izbjeći kad god je to moguće (34). Probiotici štite od infekcija jer stvaraju tvari s baktericidnim i bakteriostatskim djelovanjem koje prijanjaju za stijenku crijeva istiskujući na taj način patogene i utječu na crijevnu propusnost (34). Profilaksa flukonazolom smanjuje pojavu invazivne gljivične infekcije za 90% kod nedonoščadi izrazito niske rodne mase, za 85% kod nedonoščadi vrlo niske rodne mase, te smanjuje ukupni mortalitet za 24% (34). Infekcije povezane s CVK su najčešće bolničke infekcije i jedinicama intenzivnog liječenja novorođenčadi (34). Najčešće nastaju kao posljedica loše tehnike prilikom postavljanja i/ili njege ulaznog mjesta već postavljenog katetera (33). Stroga pravila prilikom korištenja CVK su obavezna kako bi se spriječile ili smanjila pojavnost infekcija povezanih s CVK (34). Urinarne infekcije povezane s kateterima i pneumonije povezane sa strojnom ventilacijom zahtijevaju striktno provođenje dogovorenih protokola u zbrinjavanju jer su česta ulazna mjesta mikroorganizmima i mogući uzrok nastanka sekundarne sepse. Utjecaj imunizacije u prevenciji kasnih sepsa je značajan. Konsenzus je da se sva zdrava nedonoščad gestacijske dobi više od 35 tjedana i rodne mase preko 2000 g cijepi prema istom programu kao i donošena novorođenčad što u praksi često puta nije tako pa zbog straha i neznanja ostaju necjepljena ili se ne cijepe redovito što ih dodatno ugrožava jer je

ova skupina djece pored toga što su podložnija pobolu i smrtnosti od bolesti koje se mogu prevenirati cjepljenjem, i slabije su zaštićena od njih (37). Svaki zaposlenik je obvezan odgovorno poznavati i provoditi svoju ulogu u prevenciji i kontroli infekcija i primijeniti dobru praksu u svakodnevnim aktivnostima kako bi bili sigurni da ne ugrožavaju svoje zdravlje i sigurnost, a isto tako i bilo koje druge osobe (35). Svi zdravstveni djelatnici trebaju bitri cijepljeni protiv bolesti za koje je cjepivo učinkovito (35). Bolničke infekcije povezane sa zdravstvenom skrbi predstavljaju globalni problem današnjice jer je sve više infekcija uzrokovanih višestrukootpornim mikroorganizmima. Najčešći višestrukootporni mikroorganizmi su: meticillin rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomicin rezistentni enterokok (VRE) i gram-negativne bakterije ESBL (extended-spectrum beta-lactamases) beta laktamaze proširenog spektra (40). Brzina pojave rezistencije proporcionalna je intenzitetu uporabe antibiotika (40). Kontaminirane ruke zdravstvenih djelatnika odavno su povezane kao vektor u prijenosu višestrukootpornih mikroorganizama od bolesnika na bolesnika. Učinkovita higijena ruku pokazala se kao najvažnija mjera u sprečavanju širenja patogenih mikroorganizama uključujući i višestrukootporne (40). Bolesnika koji je koloniziran ili inficiran višestrukootpornim mikroorganizmom treba smjestiti u "Kontaktnu izolaciju" koju čini soba u kojoj je jedan inkubator. Ako jednokrevetne sobe nisu dostupne, bolesnici kojima je izoliran isti soj rezistentnog uzročnika mogu se kohortirati u istoj sobi, ali svakako treba konzultirati Tim za kontrolu bolničkih infekcija. Kohortiranje bolesnika na jedno područje (sobu, odjel) i mijenjanje radne rutine kako bi se smanjio kontakt s bolesnicima s rezistentnim uzročnikom (uglavnom određivanjem zone "visokog rizika") može biti korisno u zaustavljanju širenja višestrukootpornih mikroorganizama s bolesnika na bolesnika (40). Borbu protiv širenja infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi treba shvatiti kao zajednički način rada i razmišljanja svih sudionika pružatelja zdravstvenih usluga za dobrobit bolesnika (40).

ZAKLJUČAK

Unatoč napretku u zbrinjavanju i liječenju infekcija u novorođenačkoj dobi, sepsa je i dalje značajan uzrok mortaliteta i morbiditeta novorođenčadi diljem svijeta. Budući da novorođenačku sepsu karakteriziraju nespecifični simptomi potreba za brzom dijagnostikom i liječenjem je imperativ. Poboljšanje prenatalne skrbi pridonijelo je smanjenju pojavnosti ranih novorođenačkih sepsi, ali je zato trend porast učestalosti kasnih, bolničkih infekcija izuzetno zabrinjavajuć. Kako bi se utjecalo na smanjenje broja bolničkih infekcija koje se prenose nečistim rukama zdravstvenih djelatnika, nužno je djelovati na podizanje svijesti o potrebi rutinske higijene ruku u skrbi za bolesnika. U svom svakodnevnom radu svi zdravstveni djelatnici bi se trebali pridržavati nacionalnih smjernica o higijeni ruku budući da su one i namijenjene svima koji dolaze u izravan kontakt s blesnikom i njegovom okolinom (31). Svaki zdravstveni djelatnik mora biti svjestan svoje uloge u sprečavanju bolničkih infekcija. Uspjeh je moguće postići samo timskim radom. Ključna je spremnost na promjenu ponašanja i primjenu novih spoznaja u kontroli infekcija (33) . Sve češće je zdravlje krhkog novorođenčeta čiji je život primarno bio spašen upotrebom najsuvremenijih tehnologija 21 stoljeća, ugroženo zbog propusta u provođenju najjednostavnijih postupaka kao što je pranje ruku (33). Prepoznavanje važnosti bazičnih postupaka u zdravstvenoj skrbi rezultirati će promjenama u ponašanju i poboljšati usklađenost s utvrđenim načinima kontrole infekcija (33).

ZAHVALE

Zahvaljujem se mentoru doc. dr. sc. Zrinki Bošnjak na pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

Obitelj, posao i studiranje nije lako uskladiti, ali je moguće samo ako uz sebe imaš prekrasne ljude koji su spremni pomoći.

Najveće hvala mojim dragim kolegicama sa Zavoda za neonatologiju i neonatalnu intenzivnu medicinu KBC-a Zagreb (Adrijana, Branka, Ana Marija, Ivana, Dubravka, Sara, Ljiljana, Silvija, Maja, Marina, Natalija, Martina, Petra, Marinela) bez vaše nesebične spremnosti da prilagodite svoj raspored, moje studiranje ne bi bilo moguće, najbolje ste!

Hvala mojoj obitelji na razumijevanju i podršci tokom studiranja.

Hvala Matiji i Dorotei na strpljenju, savjetima i pomoći.

LITERATURA

1. Paolucci M, Landini MP, Sambri V. How can the microbiologist help in diagnosing neonatal sepsis?. Int J Pediatr. 2012; 2012: 1-14.

2. Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, Filaninno A, De Giorgi E, Schettini F i sur. Early and late infections in newborns: Where do we stand?: Pediatrics and Neonatology. 2016 [pristupljeno 20.03.2017.]; 57: 265-273. Dostupno na www.sciencedirect.com

3. Rožmanić V, Lah- Tomulić K, Gazdik M, Ahel V. Sepsa i meningitis u novorođenčeta. Pediatr Croat. 2004; 48 (1): 94-100.

4. Polin R.Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. Pediatr. 2012;129(5): 1006-1015.

5. Baršić B, Krajinović V. Sepsa – patogeneza, klinička slika i liječenje. Medix. 2005; 11(58): 39-42.

6. Connolly G. Neonatal infection U: Baxwell G, ur. Neonatal intensive care nursing. New York: Taylor&Francis Group; 2010. Str. 303-324.

7. Polin RA, Zoder MC. Woorkbook in practical neonatology: Neonatal sepsis. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.

8. MacDonald MG, Seshia M. K, Mullett MD.Avery's Neonatology: Bacterial and Fungal Infections. 6th ed. Philadephia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

9. World health organisation. Save lives clean your hands. [pristupljeno 12.07.2017.] Dostupno na http://file,12591,en.ppt.com/

10. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis:recent developments: Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. [pristupljeno22.03.2017.]Dostupno na http://fn.bmj.com/

11. Houghteling PD, Walker WA. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to the infant's and child's health?. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015; 60(3): 294–307.

12. Camacho-Gonzalez A,Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: Evaluation of neonatal sepsis. Pediatr Clin North Am. 2013; 60(2): 367-389.

13. Rodin U, Belić D. Dojenačke smrti u Hrvatskoj: Izvješće za 2015.Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2015.

14. Buonocore G,Bracci R, Weindling M. Neonatology. A practical approach to neonatal diseases: Neonatal Bacterial and Fungal Infections. 1st ed. Milano: Springer; 2012.

15. Stipanović- Kastelić J. Bakterijske infekcije novorođenčeta. Pedijatrija danas. 2007; 3(1): 46-54.

16. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Dele Davies H. Early-Onset Neonatal Sepsis. Clin Microbiol Rev.2014;27(1):21-47.

17. Müller Vranješ A, Čuržik D, Šijanović S, Kasač Z. Kolonizacija rodnice streptokokom grupe B kao čimbenik rizika u trudnoći i ranom neonatalnom razdoblju. Gynaecol Perinatol. 2010; 19(1): 25–31.

18. Stanojević M, Pavičić-Bošnjak A, Matijević R, Mišković B, Habek D. Profilaksa bolesti novorođenčadi uzrokovane β hemolitičnim streptokokom iz skupine B. Gynaecol Perinatol. 2009; 18(4): 188–196.

19. Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK, Smith PB i sur. Early and late onset sepsis in very low birth weight infants from a large group of neonatal intensive care units. Early Hum. Dev. 2012; 88(2): 69-74.

20. Filipović Grčić B,Stipanović Kastelić J, Grizelj R, Kniewald H. Kasna novorođenačka gljivična sepsa u novorođenčadi vrlo male rodne mase.Infektološki glasnik. 2009; 29(3): 95-100.

21. Verani JR,McGee L,Schrag SJ.Prevention of perinatal group B streptococcal disease-revised guidelines from CDC (Centre for disease control and prevention). 2010; 59(1): 1-23.

22. Plečko S. Mikrobiološka dijagnostika u neonatologiji. U:Filipović Grčić B,ur. Neonatologija 2017. Zagreb: Hrvatska: Medicinska naklada; 2017. Str.24-6.

23. Kalenić S, Plečko V, Nemet D. Mikrobiologija sepse. Zagreb: Medicinska naklada; 2003. Str 3-13.

24. Nizet V, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. U: Remington and Klein's ur. Infectious disease of the fetus and newborn infant. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. Str. 2017-257.

25. Prohaska-Potočnik C, Vukadinović MV, Car H. Učestalost nalaza najčešćih bakterijskih uzročnika infekcije mokraćnog sustava u djece i njihova osjetljivost na antimikrobne lijekove. Med Jad. 2008; 38(1-2): 5-11.

26. Schroeder AR, Newman TB , Wasserman RC. Choice of urine collection methods for the diagnosis of urinary tract infection in young, febrile infants. Arch Pediatr Adolesc Med. 2005;159(10):915-922**.**

27. Vukela H. Mikrobiološka dijagnostika infekcija u jedinicama intenzivnog liječenja. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2015.

28. A Shah B, Padbury JF. Neonatal sepsis an old problem with new insights. Virulence. 2014; 5(1): 170-8.

29. Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, Li J, Clark RH, Cohen-Wolkowiez M i sur. Use of the Complete Blood Cell Count in Early-Onset Neonatal Sepsis. Pediatr Infect Dis J. 2013; 31(8): 799-802.

30. Raby BA. Tools for genetics and genomics: Polymerase chain reaction. U: UpToDate; 2016 Kol 09 [pristupljeno 22.07.2017.] Dostupno na www.uptodate.com

31. Kalenić S, Budimir A, Bošnjak Z, Acketa L, Belina D, Benko I, i sur. Smjernice za higijenu ruku u zdravstvenim ustanovama. Liječ Vjesn. 2011;133:155-170.

32. Edmond K, Zaidi A. New approaches to preventing, diagnosing, and treating neonatal sepsis. PLos Med. 2010; 7(3): 1-8.

33. Polin R, Denson S, Brady M. Strategies for prevention of health care- associated infections in the NICU. J Pediatr. 2012; 129(4)

34. Manzoni P, De Luca D, Stronati M, Jacqz-Aigrain E, Ruffinazzi G, Luparia M i sur. Prevention of nosocomial infections in neonatal intensive care units. Am J Perinatol. 2013; 30(2): 81–88.

35. Damani N. Priručnik o prevenciji i kontroli infekcija. Zagrteb: Medicinska naklada; 2015. Str. 235.

36. O'Donovan DJ. Urinary tract infections in neonates. U: UpToDate; 2017 Svi 22 [pristupljeno 22.07.2017.] Dostupno na www.uptodate.com

37. Benjak V, Ninković D, Dasović Buljević A, Petrović A. Imunizacija nedonoščadi. Paediatr Croat. 2011; 55 (1): 231-238.

38. Ministarstvo zdravlja. Trogodišnji Program obveznog cijepljenja u Hrvatskoj u 2016-2018 godini.[pristupljeno 22.08.2017.] Dostupno na https://zdravlje.gov.hr

39. Puljiz I, Kuzman I. Gripa- uvijek aktualna bolest. Medicus. 2005; 14 (1): 137 - 146.

40. Čulo M. Mjere kontrole širenja *Klebsiella pneumoniae* KPC u bolničkoj sredini. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2015.

ŽIVOTOPIS

Rođena sam 04.01.1982. godine u Sisku. Do 1991. godine živjela sam u Hrvatskom Čuntiću, selu nedaleko od Petrinje. Tamo sam završila i prva tri razreda osnovne škole. U ljeto 1991. , početkom rata primorani smo otići u progonstvo tako da sam do kraja osnovne škole zbog čestih selidbi promijenila nekoliko osnovnih škola. Završetkom rata 1995. vraćam se u Petrinju gdje završavam osmi razred.

Školovanje

1996-2000. Srednja škola za medicinske sestre, Sisak

2000-2004. Studij sestrinstva, Zdravstveno veleučilište, Zagreb

2015-2017. Sveučilišni diplomski studij sestrinstva, Medicinski fakultet, Zagreb

Radno iskustvo

2003-2017 Zavod za neonatologiju i neonatalnu intenzivnu medicinu
Klinike za pedijatriju, KBC-a Zagreb

2007-2017 Voditelj smjene

Tečajevi

2008-2017 Licencirani istruktor europskog reanimacijskog društva
(European Resuscitation Council) za
reanimaciju djece (European Paediatric Life Support)

2004- 2017 Aktivni sudionik na tečajevima trajnog usavršavanja
medicinskih sestara "Neonatologija"

Članstva

Udruga HDMSARIST (Hrvatsko društvo medicinskih sestara anestezije, reanimacije, intenzivne skrbi i transfuzije)

Hrvatska udruga medicinskih sestara

Seminari i kongresi

Aktivni sudionik simpozija intenzivne medicine - Brijuni 2012.

Aktivni sudionik seminara proljetne pedijatrijske škole - Split 2013.

Aktivni sudionik međunarodnog kongresa HDMSARIST - Šibenik 2015 i 2017.