



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Марија Јовичић

**Предиктори смртог исхода код ране
неонаталне сепсе**

докторска дисертација

Крагујевац, 2024



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA

Marija Jovičić

**Prediktori smrtnog ishoda kod rane neonatalne
sepse**

doktorska disertacija

Kragujevac, 2024



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Marija Jovičić

Predictors of mortality in early neonatal sepsis

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2024

ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Аутор	
Име и презиме: Марија Јовичић	
Датум и место рођења: 31.10.1979. године, Београд, Република Србија	
Садашње запослење: Специјалиста педијатрије, Институт за неонатологију, Београд	
Докторска дисертација	
Наслов: Предиктори смртог исхода код ране неонаталне сепсе	
Број страница: 106	
Број слика: (слика 0, табела 13, графикана 11)	
Број библиографских података: 462	
Установа и место где је рад израђен: Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу;	
Научна област (УДК): Медицина	
Ментори: Доц. др Милош Милосављевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија; Проф. др Марко Фолић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација.	
Оцена и одбрана	
Датум пријаве теме: 05.09.2019.	
Број одлуке и датум прихватања теме докторске дисертације: Број одлуке: IV-03-9/15, датум: 22.01.2020.	
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата: 1. Проф. др Драган Миловановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник; 2. Доц. др Александра Симовић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, члан; 3. Проф. др Милош Јешић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Педијатрија-неонатологија, члан.	
Комисија за оцену и одбрану докторске/уметничке дисертације:	
Датум одбране дисертације:	

IDENTIFIKACIONA STRANICA DOKTORSKE DISERTACIJE

Autor
Ime i prezime: Marija Jovičić
Datum i mesto rođenja: 31.10.1979. godine, Beograd, Republika Srbija
Sadašnje zaposlenje: Specijalista pedijatrije, Institut za neonatologiju, Beograd
Doktorska disertacija
Naslov: Prediktori smrtnog ishoda kod rane neonatalne sepse
Broj stranica: 106
Broj slika: (slika 0, tabela 13, grafikona 11)
Broj bibliografskih podataka: 462
Ustanova i mesto gde je rad izrađen: Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu;
Naučna oblast (UDK): Medicina
Mentori: Doc. dr Miloš Milosavljević, docent Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Farmakologija i toksikologija; Prof. dr Marko Folić, redovni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Klinička farmacija.
Ocena i odbrana
Datum prijave teme: 05.09.2019.
Broj odluke i datum prihvatanja teme doktorske disertacije: Broj odluke: IV-03-9/15, datum: 22.01.2020.
Komisija za ocenu naučne zasnovanosti teme i ispunjenosti uslova kandidata:
<ol style="list-style-type: none">1. Prof. dr Dragan Milovanović, redovni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Farmakologija i toksikologija, predsednik;2. Doc. dr Aleksandra Simović, docent Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Pedijatrija, član;3. Prof. dr Miloš Ješić, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu za užu naučnu oblast Pedijatrija-neonatologija, član.
Komisija za ocenu i odbranu doktorske/umetničke disertacije:
Datum odbrane disertacije:

THE DOCTORAL DISSERTATION IDENTIFICATION PAGE

Author
Name and surname: Marija Jovičić
Date and place of birth: 31.10.1979., Belgrade, Republic of Serbia
Current employment: Specialist in pediatrics, Institute of Neonatology, Belgrade
Doctoral Dissertation
Title: Predictors of mortality in early neonatal sepsis
No. of pages: 106
No. of images: (images 0, tables 13, graphs 11)
No. of bibliographic data: 462
Institution and place of work: Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac;
Scientific area (UDK): Medicine
Mentors: Assis. prof. Miloš Milosavljević, Assistant professor of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, for the narrow scientific field of Pharmacology and toxicology; Prof. Marko Folić, Full professor of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, for the narrow scientific field Clinical pharmacy.
Grade and Dissertation Defense
Topic Application Date: 05.09.2019.
Decision number and date of acceptance of the doctoral/artistic dissertation topic: Decision number: IV-03-9/15, date: 22.01.2020.
Commission for evaluation of the scientific merit of the topic and the eligibility of the candidate: <ol style="list-style-type: none">1. Prof. Dragan Milovanović, Full professor of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, for the narrow scientific field Pharmacology and toxicology, president;2. Assis. prof. Aleksandra Simović, Assistant professor of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, for the narrow scientific field Pediatrics, member;3. Assoc. prof. Miloš Ješić, Associated professor of Faculty of Medicine, University of Belgrade, for the narrow scientific field Pediatrics-neonatology, member.
Commission for evaluation and defense of doctoral/artistic dissertation:
Date of Dissertation Defense:

Захвалница

Захваљујем се пре свега мојим менторима, доц. др Милошу Милосављевићу и проф. др Марку Фолићу на несебичној помоћи у сваком тренутку израде докторске дисертације, на огромној подршци, мотивацији и на свим саветима. Посебно им хвала на огромном стрпљењу које су имали за мене и труду да овај рад угледа светлост дана, а нарочито на великој помоћи у објављивању научног рада.

Огромну захвалност дугујем катедри за Клиничку и експерименталну фармакологију, која ме је увела у свет науке, а вечиту захвалност феноменалном проф. др Слободану Јанковићу, на изузетној сарадњи, без чије помоћи, савета, стрпљења, разумевања и доступности у сваком тренутку, помажући ми да истрајем, не би ни било могуће доћи до краја овог пута.

Велико хвала свим мојим драгим професорима, колегама и сарадницима који су били део овог пута.

На крају, без којих све ово не би имало значај, захваљујем се мојој мајци Мирјани, покојном оцу Жарку, сестри Јелени, који су мој највећи ослонац свих ових година, а нарочито мом вољеном супругу Бојану, због пружене љубави, разумевања, подршке и вечите инспирације да будем боља сваког дана у сваком погледу.

Марија Јовичић

Сажетак

Увод: Рана неонатална сепса је облик сепсе који се јавља код новорођенчади у првих 72 сата након порођаја и праћена је значајном стопом морталитета. Циљ овог истраживања је била идентификација фактора ризика који доприносе појави смртног исхода код новорођенчади са раном неонаталном сепсом.

Материјал и метод: Истраживање је спроведено као ретроспективна студија по типу случај-контрола. Студијску популацију су чинила новорођена деца са раном неонаталном сепсом која су лечена у јединици интензивне и полуинтензивне неге у Институту за неонатологију, Београд, Србија. Групу случајева су чинила новорођенчад код којих је рана неонатална сепса довела до смртног исхода, док су контролну групу чинила новорођена деца са раном неонаталном сепсом која су преживела. Дијагностички и терапијски приступ септичном стању је спроведен независно од ове студије, према важећим болничким протоколима и актуелним водичима добре праксе. Утицај великог броја независних и збуњујућих варијабли на дихотомни исход од интереса испитиван је применом униваријантне и мултиваријанте логистичке регресије.

Резултати: Студија је обухватила 136 новорођенчади са раном неонаталном сепсом, од којих је 51 преминуло (37,5%), док је преосталих 85 новорођенчади (62,5%) преживело. Као фактори ризика који су допринели појави смртног исхода код новорођенчади са раном неонаталном сепсом идентификовани су мања телесна тежина на порођају, Грам-негативни узрочници сепсе, употреба двоструке инотропне терапије и примена трансфузија еритроцита током прве недеље.

Закључак: Неонатолози морају да обрате посебну пажњу приликом лечења ране неонаталне сепсе код новорођенчади са неким од идентификованих фактора ризика у циљу избегавања фаталног исхода.

Кључне речи: рана неонатална сепса, фактори ризика, студија случај-контрола.

Abstract

Introduction: Early neonatal sepsis is a type of sepsis that impacts infants within the first 72 hours of their lives and carries a high mortality risk. The aim of this study was to identify risk factors that contribute to the occurrence of death in infants with early neonatal sepsis.

Material and methods: The research was conducted as a retrospective case-control study. The study population consisted of newborn children with early neonatal sepsis who were treated in the intensive and semi-intensive care unit at the Institute of Neonatology, Belgrade, Serbia. The case group consisted of infants in whom early neonatal sepsis led to death, while the control group consisted of newborn children with early neonatal sepsis who survived. The diagnostic and therapeutic approach to the septic condition was carried out independently of this study, according to current hospital protocols and current good practice guidelines. The influence of a large number of independent and confounding variables on the dichotomous outcome of interest was examined using univariate and multivariate logistic regression.

Results: The study included 136 infants with early neonatal sepsis, of whom 51 died (37.5%), while the remaining 85 infants (62.5%) survived. Low birth weight, Gram-negative pathogens of sepsis, use of double inotropic therapy, and application of erythrocyte transfusions during the first week were identified as risk factors that contributed to the occurrence of death in infants with early neonatal sepsis.

Conclusion: Neonatologists must pay special attention when treating early neonatal sepsis in infants with some of the identified risk factors in order to avoid a fatal outcome.

Key words: early neonatal sepsis, risk factors, case-control study.

САДРЖАЈ

1. УВОД.....	1
1.1. Неонатални период живота и његове специфичности	1
1.2. Специфичности феталне физиологије и транзиционе промене	2
1.2.1. Фетална физиологија	2
1.2.2. Транзиционе промене	3
1.3. Дефиниција сепсе у педијатријској и неонаталној популацији.....	4
1.3.1. Дефиниција сепсе у педијатрији.....	4
1.3.2. Дефиниција неонаталне сепсе – специфичности и проблем дефиниције.....	6
1.4. Епидемиологија ране неонаталне сепсе.....	7
1.5. Фактори ризика за рану неонаталну сепсу	8
1.6. Етиологија ране неонаталне сепсе.....	9
1.7. Клиничка слика ране неонаталне сепсе	10
1.8. Дијагноза и диференцијална дијагноза ране неонаталне сепсе	11
1.8.1. Дијагноза ране неонаталне сепсе.....	11
1.8.2. Диференцијална дијагноза ране неонаталне сепсе	12
1.9. Карактеристике имунског одговора новорођенчета	13
1.10. Одговор новорођенчета на сепсу.....	18
1.11. Приступ новорођенчету са сепсом	19
1.12. Специфичности неонаталне фармакологије	24
1.12.1. Принципи фармакокинетице код новорођенчета.....	24
1.12.2. Волумен дистрибуције и клиренс лека	27
1.12.3. Фармакокинетички модели	28
1.12.4. Оптимизовање антибиотске терапије на основу фармакокинетичких принципа	29
1.12.5. Нежељене реакције на лекове и грешке у преписивању лекова.....	30
1.13. Лечење сепсе новорођенчета.....	30
1.13.1. Ампицилин.....	31
1.13.2. Гентамицин	31
1.13.3. Препоруке <i>NICE</i> -а за лечење ране неонаталне сепсе	32
1.13.4. Потенцијално друге комбинације емпиријских антибиотика.....	33
1.13.5. Терапија септичног шока.....	34
1.14. Рани неонатални менингитис.....	39
1.14.1. Епидемиологија, етиологија, патогенеза	39
1.14.2. Дијагноза раног неонаталног менингитиса	40
1.14.3. Лумбална пункција у циљу дијагностике раног неонаталног менингитиса	41

1.14.4. Терапија раног неонаталног менингитиса	42
1.15. Превенција ране неонаталне сепсе	42
2. Циљеви и хипотезе студије	45
2.1. Циљеви студије.....	45
2.2. Хипотезе.....	45
3. Материјал и методе	46
3.1. Врста студије	46
3.2. Популација која се истражује	46
3.3. Узорковање	46
3.4. Варијабле које се мере у студији	47
3.4.1. Зависна варијабла:.....	47
3.4.2. Независне варијабле:.....	47
3.4.3. Збуњујуће варијабле:	48
3.5. Снага студије и величина узорка	48
3.6. Статистичка обрада података.....	49
4. Резултати.....	50
4.1. Основне карактеристике трудница.....	50
4.2. Карактеристике новорођенчади.....	51
4.2.1. Клиничке карактеристике новорођенчади.....	51
4.2.2. Основне антропометријске карактеристике новорођенчади на рођењу.....	52
4.2.3. Основне клиничке и биохемијске карактеристике новорођенчади током хоспитализације.....	53
4.2.4. Основне терапијске мере спроведене код новорођенчади.....	61
4.3. Фактори ризика за појаву смртог исхода код новорођенчади са раном неонаталном сепсом.....	67
5. Дискусија	68
6. Закључци	78
7. Литература	79

1. УВОД

1.1. Неонатални период живота и његове специфичности

Неонатални период живота је период првих 28 дана живота од рођења. Може се поделити на рани неонатални период (првих седам дана живота) и касни неонатални период, а то је период од 8–28. дана живота. Стандардно, трудноћа траје 10 лунарних месеци или 280 дана. Светска здравствена организација дефинише превремено рођење као рођење пре навршене 37. недеље гестације (ГН) (1). Новорођенчад која су рођена пре времена се даље могу поделити у категорије: 1. касно претерминска (34 0/7–36 6/7), 2. умерено претерминска (32 0/7–33 6/7), 3. веома рано претерминска (28 0/7–31 6/7) и екстремно претерминска (<28 ГН). Према подацима Светске здравствене организације процењује се да је око 13,4 милиона беба у 2020. години рођено пре термина, а да је у 2019. години 900.000 новорођенчади умрло због последица превременог рођења (2). Новорођенчад која су рођена након 42. ГН односно од 42 0/7 су пренесена или посттерминска новорођенчад (3).

У односу на телесну масу, новорођенчад може бити мале телесне масе (*Low birth weight – LBW*), а то је порођајна телесна маса (ПТМ)<2500 g, веома мале телесне масе када је ПТМ<1500 g (*Very low birth weight – VLBW*) и екстремно мале телесне масе са ПТМ<1000 g (*Extremely low birth weight – ELBW*).

Новорођенчад према зрелости и телесној маси могу бити велика за гестациони узраст (*Large for gestational age – LGA*). То су новорођенчад која су изнад 90 перцентила са својом ПТМ у односу на гестацију, док су новорођенчад која су рођена са ПТМ која је испод 10 перцентила за гестацију (или према неким графиконима <2 СД или испод 5. перцентила) новорођенчад која су мала за гестациону старост (*Small for gestational age – SGA*). Она код којих телесна маса одговара гестацији су новорођенчад одговарајуће телесне масе (*Appropriate for gestational age – AGA*). У току трудноће могу деловати различити фактори било од стране мајке, постељице или због проблема на нивоу самог плода који могу довести до интраутерусне рестрикције у расту плода (*Intrauterine growth restriction – IUGR*). Ова новорођенчад која могу бити асиметричног или симетричног застоја у расту чине посебну категорију новорођенчади и посебно су осетљива на одређена стања. Имају предиспозицију за различите болести, чак и у каснијем периоду живота.

Касни фетални и рани неонатални период живота је управо због својих особености и јединствености период када се бележи највиши морталитет у односу на било који други период живота. Перинатални период се дефинише као период од 28. ГН до 7. дана живота. Перинатални морталитет изражава се бројем умрлих на 1.000 живорођених, а по неким дефиницијама подразумева смртни исход од 20. недеље гестације до 28. дана живота (4). Неонатални морталитет се односи на број умрлих у првих 28 дана од момента рођења. Постнатални период живота подразумева период након 28. дана живота до краја прве године живота. Конгениталне аномалије и болести које су удружене са превременим рођењем су најчешћи узроци смрти у неонаталном периоду живота (4). Инфекција, траума, порођајна асфиксија и повреде чине остале узроке смрти у овом периоду. Иако категорија новорођенчади мале телесне масе чини свега 7–8% свих порођаја, ова група посебно доприноси неонаталном морталитету због

специфичности и незрелости, јер се управо >70% неонаталне смрти дешава у овој категорији (4).

1.2. Специфичности феталне физиологије и транзиционе промене

1.2.1. Фетална физиологија

Фетус живи у условима релативне хипоксемије на коју је добро адаптиран и прилагођен. Први откуцаји срца могу се регистровати око 22. дана гестације (5). Размену гасова на почетку трудноће врше жуманчана кеса и плацента, а од 10. недеље гестације плацента преузима главну улогу. Циркулација на нивоу фетуса је специфична. Фетална плућа не учествују у размени гасова. Добро оксигенисана крв из грана *a. uterina* слободно улази у плацентални простор (6). Кисеоник даље одлази у вилусне просторе који садрже капиларе чијим спајањем настаје пупчана вена (*v. umbilicalis – UV*). Засићеност крви кисеоником у *v. umbilicalis* је од 70% до 80% и то је и највећа засићеност кисеоником у феталној циркулацији (7). Крв из *v. umbilicalis* се на нивоу јетре одваја на два дела: мањи део који иде ка јетри и врши перфузију јетре, а остатак одлази у *ductus venosus*. Циркулација унутар фетуса је тако организована да је максимална испорука кисеоника усмерена ка мозгу и срцу. Крв из *ductus venosus* и доње шупље вене (*v. cava inferior*) се спаја у близини феталног срца, али крв из сваког суда се посебно усмерава унутар самог срца. Слабије оксигенисана крв из *v. cava inferior* улази у десну преткомору, спаја се са крвљу горње шупље вене (*v. cava superior*) и усмерава се у десну комору. Мали део ове крви из десне коморе иде у плућа преко плућних артерија, док већи део иде преко *ductus arteriosus* до аорте. Засићеност крви кисеоником у аорти је око 60%, а циркулација кроз аорту даље се усмерава ка абдоминалним органима и доњем делу тела пре него што се врати у плаценту. Боље оксигенисана крв из *ductus venosus* се првенствено усмерава преко *foramen ovale* у леву преткомору. Овај десно–леви шант чини приближно 25% укупног минутног волумена срца. Ова крв се затим меша са малом количином крви из плућних вена пре него што уђе у асцедентну аорту, а одатле циркулише ка каротидним и коронарним артеријама. Мозак и срце добијају крв чија је засићеност кисеоником приближно 65%, јер већина ове крви потиче од боље оксигенисане крви *ductus venosus*.

Развој плућа се одвија кроз раст и сазревање (8). У првом триместру од предњег црева настаје плућни пупољак. Лобарни пупољци се деле и формирају бронхопулмоналне сегменте. Развој плућа одвија се кроз неколико фаза: ембрионална, псеудогландуларна, каналикуларна, сакуларна и алвеоларна која се наставља и након рођења. Развој алвеоларних дуктуса почиње у 24. недељи гестације, а септација сакулуса почиње у 36. недељи гестације. Током ових фаза развоја, епителне ћелије плућа активно луче течност богату хлоридима (9). Ово доводи до акумулације течности у феталним дисајним путевима, чије је присуство веома важно за нормалан развој плућа. Ламеларна тела са сурфактантом региструју се унутар пнеумоцита типа 2 око 20–24. недеље гестације (10).

Сурфактант се састоји од 70–80% фосфолипида, 8% протеина и 10% неутралних липида. Његова основна улога јесте да смањи површински напон и тако спречи колапс алвеола, обезбеђујући алвеоларну стабилност. Такође спречава да се мали ваздушни путеви напуне течношћу онемогућавајући њихов колапс. Упоредо са развојем дисајних

путева развија се и плућна васкулатура. Развој плућне циркулације почиње од 34. дана гестације. Због специфичности феталне циркулације крв која доспева у плућну циркулацију има zasiћеност кисеоником од приближно 55% (5). Ова фетална хипоксемија такође доприноси смањењу протока крви кроз плућа, а то доводи до смањене продукције азот-оксида и простагландина I₂ (11). Резултат је повишена плућна васкуларна резистенција. Први фетални дисајни покрети који су важни за развој плућа региструју се у 10. недељи гестације (12).

Фетална еритропоеза се прво јавља у жуманчаној кеси у 2. и 3. ГН, док је од 5. недеље гестације до 6. месеца јетра примарно место еритропоезе (5), а након тога ову улогу преузима коштана срж. Релативна хипоксемија у фетусу утиче на феталне бубреге да производе еритропоетин, а други начин којим фетус компензује релативну хипоксемију је захваљујући карактеристикама и специфичностима феталног хемоглобина, који има висок афинитет за кисеоник и помера кривуљу оксигемоглобина улево, што значи повећано преузимање кисеоника у иначе слабије оксигенисаном васкуларном кориту плаценте.

1.2.2. Транзиционе промене

Транзиција фетуса на екстраутерусну средину јесте најкомплекснија адаптација која се јавља у животу. Ти први минути су период када почињу да се дешавају огромне промене у свим органским системима и када новорођенче почиње размену гасова преко плућа. Транзиција од интраутерусног ка екстраутерусном периоду захтева многобројне биохемијске и физиолошке промене које морају да буду релативно брзе. Сви органски системи су укључени у транзиционе промене, али главне и брзе адаптационе промене су на нивоу циркулације и плућа (5). Друге значајне промене дешавају се на нивоу ендокриног система и термогенезе. Превремено рођена новорођенчад могу тешко да пролазе кроз овај период транзиције због њихове незрелости и због тога често захтевају неку врсту асистенције (5).

Са првим удахом, плућна васкуларна резистенција се драматично смањује као резултат излагања већој концентрацији кисеоника (13). Клемовањем пупчане врпце губи се улога плаценте као органа са ниском васкуларном резистенцијом. Долази до повећања системске васкуларне резистенције. Због пораста притиска унутар леве преткоморе услед већег прилива крви у леву преткомору из плућа, *foramen ovale* се затвара јер притисак леве преткоморе надвладава притисак у десној преткомори. Већа оксигенација доводи до повећане активности калцијумових канала у *ductus arteriosus* што резултира његовим функционалним затварањем (14).

Са рођењем и првим удахом долази до значајних промена на нивоу плућа. Чишћење феталне плућне течности почиње пре рођења и углавном се завршава до 2 сата након рођења. Респираторни епител се мења од епитела који секретује течност (активни транспорт хлорида у интралуминални простор) у епител који врши активну апсорпцију течности (активни транспорт натријума у интерстицијум) (9). Овоме доприноси и повишење нивоа кортизола и хормона штитасте жлезде. Превремено рођена новорођенчад имају мањи волумен плућа у односу на телесну тежину у поређењу са терминском новорођенчади, као и одложено уклањање плућне течности због смањене ресорпције натријума (15, 16). Са почетком дисања долази до значајних промена у плућном крвотоку са затварањем срчаних шантова.

Након рођења, производња феталног хемоглобина се смањује са постизањем нормалних адултних нивоа хемоглобина у узрасту од 4 до 6 месеци (5). Изложеност повећаној оксигенацији након рођења доводи до смањења синтезе еритропоетина.

Успешна транзиција такође захтева активацију ендокриног ситета и метаболичких процеса, а све са циљем да се обезбеди адекватан крвни притисак и омогући његово одржавање и обезбеди стабилан ниво глукозе у крви. Одвајањем од плаценте прекида се транспорт глукозе и аминокиселина до фетуса преко плаценте (17). Да би се ниво глукозе у крви одржао након одвајања од плацентарног крвотока, долази до пораста нивоа катехоламина и глукагона, а смањује се количина инсулина. Процеси глуконеогенезе и гликогенолизе у јетри обезбеђују еугликемију, док се не успостави добар орални унос млека током првих неколико дана. Кетонска тела и лактати обезбеђују додатну енергију за мозак. Кортизол је главни регулаторни хормон неопходан за неонаталну адаптацију на рођењу (18). Ниво кортизола почиње да расте у 30. недељи гестације и достиже врхунац одмах након порођаја. Комбиновано дејство кортизола и хормона штитасте жлезде омогућава ресорпцију плућне течности активацијом натријумових канала. Кортизол доприноси повећању густине β рецептора у многим ткивима, регулише ослобађање катехоламина, доприноси функционалном сазревању црева, а такође индукује и сазревање система сурфактанта у плућима. Постнатално долази до повећања производње и ослобађања катехоламина, ренин-ангиотензина и вазопресина који имају важну улогу у повећању минутног волумена срца (*cardiac output*). Истовремено долази и до повећања концентрације слободних масних киселина (19).

На рођењу, новорођенчад су прекривена течношћу. У односу на већу децу, новорођенче има већу телесну површину, ограничену способност стварања топлоте процесом дрхтања и смањену количину поткожног масног ткива. Сви ови фактори чине да су новорођенчад склонија хипотермији у односу на већу децу.

1.3. Дефиниција сепсе у педијатријској и неонаталној популацији

1.3.1. Дефиниција сепсе у педијатрији

Термин сепса потиче од грчког „σ΄ ηψις” што значи трулити, распадати се (20). Сепса је први пут јасно дефинисана крајем XX века.

Сепса је у педијатријској популацији значајан узрок морталитета и морбидитета. Према постојећим подацима бележи се 2.202 случаја неонаталне сепсе на 100.000 живорођених, што представља 3 милиона случаја сепсе годишње у неонаталној популацији (21).

Сепса је клинички синдром који настаје као последица дисрегулисаног одговора домаћина на инфекцију. Тешка сепса је разлог >8% пријема у све педијатријске интензивне неге и директни је узрок смрти >4,5 милиона деце (21, 22). Патофизиолошки процеси у сепси укључују инфламацију као одговор на инфекцију која прогредира у неконтролисани, дисрегулисани процес и доводи до системског инфламаторног одговора (*Systemic inflammatory response syndrome – SIRS*), а даље и до дисфункције различитих органа с могућношћу прогресије у септични шок са пратећом мултиорганском дисфункцијом (23). Уколико се не лечи, а некад и поред примењене терапије, може да

прогредира у рефракторни шок или синдром мултиорганске дисфункције (*Multiple Organ Dysfunction Syndrome – MODS*) са респираторном и неуролошком слабошћу, што је и најчешћи узрок смрти у тешком септичном шоку (24).

Дефиниција сепсе у педијатријској популацији и даље је изазовна. Последња дефиниција сепсе, тешке сепсе и септичног шока код деце је базирана на Консензус дефиницији сепсе Интернационалне педијатријске конференције о сепси (25). Ова дефиниција је и даље актуелна и поред доношења нове дефиниције за адултну сепсу 2016. године (Сепса-3). То је трећа Консензус дефиниција сепсе за адултну популацију (26) и она је дефинисана као животно угрожавајућа дисфункција органа која је узрокована дисрегулисаним одговором на инфекцију, а септични шок је поткатегорија сепсе са циркулаторном, ћелијском и метаболичком дисфункцијом. Било је покушаја да се Сепса-3 дефиниција имплементира и код деце, али до тога још није дошло. Према дефиницији Консензус конференције педијатара из 2005. године (25), дијагноза сепсе се може поставити уколико код пацијента постоји системски инфламаторни одговор у присуству или као последица инфекције. *SIRS* постоји ако су присутна најмање 2 од следећа 4 критеријума: ректална температура већа од 38,5 °C или мања од 36 °C, тахикардија или брадикардија (средња фреквенца срца више од 2 *SD* изнад нормалне за узраст у одсуству спољних стимулуса, лекова или бола, или необјашњива перзистентна елевација фреквенције срца која траје између 0,5 и 4 часа, или брадикардија код деце млађе од годину дана испод 10. перцентила за узраст у одсуству стимулације вагуса, бета блокатора или урођене болести срца или перзистентна депресија фреквенце током најмање пола сата без другог објашњења), средња фреквенција дисања изнад 2 *SD* у односу на нормалну вредност за узраст или механичка вентилација (али не због неуромишићне слабости или опште анестезије) и број леукоцита снижен или повишен у односу на нормалне вредности за узраст, или више од 10% незрелих форми неутрофила. Сматра се да постоји инфекција уколико је доказана потврдом присуства узрочника, или присуством клиничког синдрома који указује на инфекцију. У клиничкој пракси често има граничних пацијената код којих је тешко са сигурношћу поставити дијагнозу сепсе.

Ранија подела педијатријског шока била је на „топли” са високим минутним волуменом срца и ниском системском резистенцијом, и „хладни” са ниским срчаним минутним волуменом и високом системском резистенцијом. Ова подела се више не користи. Показано је да не постоји веза између ове поделе и срчаног индекса и системске васкуларне резистенције (27).

Водичи који су 2020. године објављени у склопу Кампање за борбу против сепсе (*Surviving Sepsis Campaign (SSC)*), а у чијој су изради учествовали светско Удружење за критичну негу (*Society of Critical Care Medicine (SCCM)*) и Европско удружење за интензивну негу (*European Society of Intensive Care Medicine (EISCM)*), дају препоруке за скрининг и дијагнозу сепсе (28), дијагнозу и терапију септичног шока и органске дисфункције удружене са сепсом. Септични шок је дефинисан као тешка инфекција која доводи до кардиоваскуларне дисфункције (укључујући хипотензију, потребу за лечењем вазоактивним лековима или нарушену перфузију), а органска дисфункција удружена са сепсом дефинисана је као тешка инфекција која доводи до кардиоваскуларне и/или дисфункције неког другог органског система (28).

Терапију сепсе је неопходно започети одмах и без одлагања након постављања дијагнозе, због чега је врло важно знати шта се сматра сепсом и како се она дефинише. Иако је у почетним фазама сепсе понекад тешко поставити дијагнозу, сам исход лечења је директно повезан са брзином започињања терапије. Показано је да деца код којих је одложено започињање терапије за више од 3 сата од момента појаве симптома имају 4

пута већи морталитет у педијатријским јединицама интензивне неге (29). Такође је показано да је сваки сат одлагања терапије перзистентног шока повезан са двоструким повећањем морталитета (30).

Око 30–75% деце са педијатријском сепсом нема идентификован узрочник инфекције (31). Ово је сепса са негативном културом и она може да укаже на одговор домаћина на бактеријске компоненте или је резултат узимања хемокултуре након започете антибиотске терапије.

1.3.2. Дефиниција неонаталне сепсе – специфичности и проблем дефиниције

И поред огромних напредака у другим пољима у неонатологији као што су терапија респираторног дистрес синдрома (РДС), исхрана, терапија плућне хипертензије и хипоксично-исхемијске енцефалопатије (ХИЕ), у последњих 30 година није се значајно променила терапија неонаталне сепсе као ни неуроразвојни исходи (32). Један од битних разлога ненапредовања у овом пољу неонатологије је недостатак јасне и прецизне дефиниције. Неонатална сепса се различито дефинише на основу коришћења различитих клиничких и лабораторијских критеријума. Недостатак јасне дефиниције неонаталне сепсе отежава њено проучавање. Микробиолошка дефиниција сепсе јесте да је то *SIRS* у присуству патогене бактерије која је изолована из крви или ликвора. Неонатална сепса типично се дели на рану сепсу, тј. ону која се јавља у првих 72 сата и која је повезана са вертикалном трансмисијом патогена од мајке, и касну неонаталну сепсу, која настаје након 72 сата и која има потпуно другачију етиологију. Као клинички ентитет, рана неонатална сепса једна је од најчешће постављаних дијагноза, а антибиотици су најчешћа група лекова која се преписује у јединицама неонаталне интензивне неге. Критеријуми за педијатријску дефиницију сепсе нису проучавани за превремено рођену новорођенчад код којих различити степени зрелости утичу на имунски одговор домаћина. Када је реч о терминској новорођенчади, рађена су испитивања примењивости педијатријске Консензус дефиниције *SIRS*-а и сепсе и установљено је да се Консензус дефиниција из 2005. године могла применити на само 53% случајева ране неонаталне сепсе (33), што значи да је Консензус дефиниција педијатријске сепсе тешко примењива на терминску новорођенчад.

Проблеми примењивости педијатријске дефиниције сепсе у неонатологији тичу се параметара крвне слике, као и неких специфичности термогенезе. Такође, током транзиционих промена након рођења, новорођенче може испољити дисфункцију кардиоваскуларног и респираторног система који су неинфективне етиологије. Педијатријска Консензус дефиниција узима у обзир укупан број леукоцита и апсолутни број неутрофила (*absolute neutrophil count – ANC*). Иако је комплетна крвна слика са формулом стандард у евалуацији новорођенчета код којег се сумња на сепсу, многи фактори утичу на број леукоцита и леукоцитарну формулу код новорођенчета, као што су хипертензија мајке, начин порођаја, пол, старост у сатима, начин узимања узорка (34). Утицај гестационе старости на леукоцитарну формулу и индексе такође се мора узети у обзир. Горња и доња граница за апсолутни број неутрофила од рођења у прва три дана код новорођенчади у периоду од 23–42. ГН креће се од 1.500–41.000/ μL , а од 3. до 10. дана од 1.100–15.300/ μL (35). *Hornik* и сарадници су ретроспективно испитивали корисност комплетне крвне слике и леукоцитарних индекса (укупан број леукоцита, однос незрелих форми и укупних леукоцита (*immature to total ratio-(I/T)*), *ANC*) код више од 200.000 и терминске и претерминске новорођенчади и закључили да параметри

комплетне крвне слике нису били довољни за идентификацију оне новорођенчади која има рану или касну неонаталну сепсу (36, 37). У овој студији наведено је да комплетна крвна слика има ограничења, што се нарочито односи на леукоците у идентификацији оне новорођенчади која имају рану неонаталну сепсу. Иако се у пракси често користи померање улево, тј. скретање ка незрелим формама леукоцита за идентификацију новорођенчади са сепсом, бројање *штапова* (незрелих форми леукоцита) је такође проблематично. У оквиру интересантног испитивања које су *Van der Meeri* и сарадници спровели, испитиван је степен варијација у бројању *штапова* од стране 750 техничара у више од 100 лабораторија у Европи (38). Студија је показала велике варијације у интерпретацији неутрофила. Ово је такође доказ ограниченог коришћења односа *I/T* за дефинисање сепсе.

Педијатријска Консензус дефиниција сепсе узима у обзир и повишену и снижену телесну температуру као један од главних критеријума за дијагнозу сепсе. Терморегулација код одраслих се обезбеђује на два начина: метаболички и мишићном активношћу (дрхтањем). Браон масно ткиво које је богато васкуларизовано и које се састоји се од великог броја митохондрија и липидних молекула извор је за термогенезу код терминског новорођенчета. Одржавање температуре посебно је изазовно код превремено рођене новорођенчади јер она имају смањене могућности продукције температуре, већи однос површине коже према телесној маси и релативно велику главу у односу на тело, а која је значајан извор губитка топлоте уколико није прекривена. Кожа им је високо пермеабилна, што доводи до значајног трансепидермалног губитка воде. Имају смањено поткожно масно ткиво, мање развијено браон масно ткиво, као и смањене резерве гликогена. Због физиолошке незрелости претерминска новорођенчад немају способност одржавања телесне температуре, услед чега њихово лечење захтева примену инкубатора, а хипотермија може пре бити последица неадекватне терморегулације него резултат сепсе. Новорођенчад, нарочито претерминска, ретко имају телесну температуру изнад 38 °C, чак и у склопу сепсе и септичног шока, и чешће ће имати температурну нестабилност или хипотермију. У свакодневной нези препоручује се коришћење сонде за кожу за оптималну терморегулацију, тако да унутрашњи термостат инкубатора реагује на промену температуре коже новорођенчета обезбеђујући оптималну температуру и поред флукуација у температури средине. Ова серво контрола температуре може да маскира хипотермију, хипертермију и температурну нестабилност које могу бити удружене са инфекцијом. Због свих ових разлога коришћење телесне температуре за дефинисање *SIRS*-а је тешко примењиво на неонаталну популацију.

Такође, не постоји Консензус дефиниција за неонаталну сепсу са негативном хемокултуром, а стопа сепсе са негативном хемокултуром много је већа него сепса са позитивном хемокултуром. Она је 6–16 пута чешћа (39).

1.4. Епидемиологија ране неонаталне сепсе

Дефиниција ране неонаталне сепсе је кључна да би се могла разумети епидемиологија неонаталне сепсе, као и утицај болести на исходе и морталитет. Инциденца тешке сепсе се удвостручила (са 4,5 на 9,7 случајева на 1.000 рођене новорођенчади) између 1998–2005. године (40). Учесталост појаве сепсе је обрнуто пропорционална гестационој старости (41). Током 2010. године 7,6 милиона деце млађе од 5 година је умрло, и то најчешће због инфекција укључујући и сепсу. Неонатална смрт

(смрт у првих 28 дана) чини 40% од тога (42). Превремено рођена новорођенчад имају највишу инциденцу морталитета (41, 43, 44). У САД-у, 36% новорођенчади испод 28. ГН има барем једну епизоду сепсе током хоспитализације са 50% удруженог морталитета (43). Ограничења лабораторијских тестова у комбинацији са суптилним неспецифичним клиничким знацима и симптомима, које иначе испољава превремено рођено новорођенче, отежава дијагнозу.

Скорашња мета-анализа процењује инциденцу неонаталне сепсе широм света на 28,24 случаја на 1.000 живорођене новорођенчади (45). Инциденца ране неонаталне сепсе расте како гестација опада, па је тако 6 на 1.000 код оних који су <34ГН и 20 на 1.000 код оних који су <29ГН. Превремено рођена новорођенчад имају висок морталитет који је повезан са раном неонаталном сепсом, који иде и до 40% код новорођенчади екстремно мале телесне масе. Ако се узме у обзир телесна маса на рођењу, инциденца ране неонаталне сепсе код *VLBW* иде од 9–11 случајева на 1.000 (46,47).

Пре увођења интрапарталне профилаксе, инциденца ране неонаталне сепсе била је 3–4/1.000 живорођених (48), а након увођења, инциденца за оне рођене у термину је 0,5/1.000 (49-51).

1.5. Фактори ризика за рану неонаталну сепсу

Код терминске новорођенчади патогенеза је таква да долази до асцендентне колонизације и инфекције матерналног компартмента са флором која је из гастроинтестиналног тракта или генитоуринарног порекла. Процес се дешава најчешће током порођаја када долази до колонизације, а потом инвазивне инфекције фетуса и/или аспирације амнионске течности. Такође, за неке бактерије као што је *Lysteria monocytogenes* долази до трансплацентарног хематогеног ширења инфекције пре почетка порођаја (52).

Фактори ризика за развој ране неонаталне сепсе су гестациона старост, матернална интраамнионска инфекција, време трајања руптуре плодних овојака, колонизација мајке са *Streptococcus grupe B (GBS)* (53-56). Фактори ризика који утичу на то да ли ће колонизација прерасти у болест су: прематуритет, инвазивне процедуре, величина инокулума, вируленција микроорганизама, генетска предиспозиција, карактеристике урођеног имунског одговора, присуство односно одсуство мајчиних *IgG* антитела. Неки од фактора ризика за које се није показало да су независни фактори су: расна припадност мајке (49, 50, 57), близаначка трудноћа, меконијално обојена плодова вода (46). Клиничка дијагноза хориоамнионитиса се често користи за идентификацију новорођенчади која су у ризику, међутим само мала пропорција те новорођенчади има рану неонаталну сепсу (55, 58-60). Процењује се да ризик за рану неонаталну сепсу код мајки са хориоамнионитисом износи 1–4% (61). Да би се један случај доказане сепсе новорођенчета са фактором ризика клиничког хориоамнионитиса лечио, чак 450 терминске новорођенчади мора бити изложено антибиотицима (62).

Превремена руптура мембрана (плодних овојака), која се јавља у одсуству порођаја, као и продужена руптура мембрана (>24 сата) јесу фактори ризика за инфекцију мајке или фетуса, као и за превремено рођење. Ризик од ране неонаталне сепсе се повећава за 1% уколико постоји руптура плодних овојака дужа од 18 сати (61, 63).

Фактори ризика од стране мајке су и грозница, *GBS* бактериурија, као и податак о претходном детету са инвазивном инфекцијом чији је изазивач *GBS* (64-66).

Фактори ризика од стране новорођенчета су: прематуритет, мала порођајна телесна маса, конгениталне аномалије, компликован порођај, низак Апгар скор.

Превремено рођена новорођенчад су у посебном ризику и имају 3–10 пута већу инциденцу него терминска новорођенчад нормалне телесне масе (67). Баријерна функција коже и мукозе је смањена код превремено рођене новорођенчади, а она често захтевају и интубацију, као и постављање венских линија што повећава ризик од инфекције.

1.6. Етиологија ране неонаталне сепсе

Патогени који су узрочници ране неонаталне сепсе су најчешће они из гениталног тракта.

GBS је најчешћи узрочник међу терминском новорођенчади, а *Escherichia coli* је најчешћи узрочник код превремено рођене новорођенчади (51). У око 70% случајева узрочник ране неонаталне сепсе је *Streptococcus agalactiae* (*GBS*) или *E. coli* (50, 51).

Стрептококе су Грам-позитивне, каталаза негативне непокретне бактерије овоидног или сферичног облика, појављују се у пару или ланцима. Највећи број је аеротолерантних анаероба. *GBS* колонизује генитални тракт жене. Стрептококе се на неколико начина могу класификовати, на основу хемолитичких карактеристика, присуства специфичног антигена. Према хемолитичким особинама стрептококе се деле на α , β и γ . α хемолитички стрептокок проузрокује хемијске промене у хемоглобину еритроцита на крвном агару, што доводи до формирања зеленог прстена око колоније. β хемолитички стрептокок проузрокује снажну хемолизу еритроцита доводећи до јасног прстена око колоније, док γ стрептокок не доводи до промене око колоније нити изазива хемолизу. Ова подела на α , β и γ је први корак у класификацији. Серолошка (*Lancefield*) класификација се пре свега односи на β хемолитички стрептокок и дели их на основу *C-супстанце* (полисахарид у ћелијском зиду који има антигенска својства) у групе А–У. Клинички најзначајније су групе А и Б. *GBS* је β хемолитички стрептокок. Насељава цервико-вагинални тракт жена и уретралну мукозну мембрану мушкараца, а такође и гастроинтестинални тракт. Може се пренети сексуалним путем, као и од мајке на новорођенче. Водећи је узрок менингитиса и сепсе код новорођенчади са високом стопом морталитета. Већина изолата је и даље осетљива на пеницилин Г и ампицилин, који су антибиотици избора. Аминогликозид може бити додат у терапију.

E. coli је Грам-негативна ентерична бактерија, која је део нормалне флоре колона код људи и животиња, а може бити патогена и унутар и ван гастроинтестиналног тракта. Има фимбрије које су значајне за адхеренцију за мукозне површине, а могу бити покретне и непокретне. Већина може да ферментише лактозу. Производи и гас и киселину током ферментације угљених хидрата. Факултативни су анаероби, ферментишу глукозу. Деле се према структурним антигенима: *O*, *X*, *K*. Антиген *O* се налази на полисахаридном делу липополисахарида. *X* антиген је флагеларни антиген, док је *K* антиген локализован у полисахаридној капсули. *K1* капсуларни антиген, који је хемијски идентичан полисахаридној капсули групе Б *Neisseria meningitidis*, често је удружен са неонаталном сепсом и менингитисом.

Друге бактерије такође могу бити узрочници ране неонаталне сепсе. Ту спадају друге Грам-позитивне бактерије као што су *Staphylococci*, *Enterococci*, као и Грам-негативне ентеричне (*Proteus*, *Salmonella*, *Serratia*) и неентеричне (*Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*). Осим бактерија, узрочници ране сепсе могу бити и гљивице и вируси. Рана неонатална сепса чији је узрочник *L. monocitogenes* настаје приликом трансплаценталног преноса након листериозе мајке или преко гастроинтестиналне и вагиналне флоре мајке током процеса порођаја (68). Рана неонатална сепса чији је узрочник *L. monocitogenes* ретко се јавља, али је повезана са високим морталитетом и значајним последицама код преживелих (69).

1.7. Клиничка слика ране неонаталне сепсе

Знаци и симптоми ране неонаталне сепсе су суптилни и неспецифични. Често их је немогуће разликовати од клиничких карактеристика које су специфичне за превремено рођење отежавајући на тај начин постављање дијагнозе, нарочито у популацији превремено рођене новорођенчади.

Рана неонатална сепса код новорођенчади која су без симптома у дужем периоду је неуобичајена. У проспективној студији о валидацији Сепса калкулатора, 1 од 56.261 новорођенчади имало је бактеријемiju упркос томе што никада није испољило знаке болести (70). У другој студији на 19.320 беба које су биле ГН \geq 35,8 новорођенчади код којих је потврђена рана неонатална сепса је имало клиничке знаке болести на рођењу или се болест развила пре 48 сати старости (71). У другој студији, 11 од 53.788 новорођенчади свих гестација развило је *GBS* рану неонаталну сепсу, а од тога 5 је било са симптомима на рођењу, а 6 је показало знаке болести између 6 и 48 сати старости (72).

Различити неспецифични знаци за сепсу који су описивани у различитим студијама су: кардиоваскуларни знаци (тахикардија, брадикардија, хипотензија, лоша перфузија) (25, 71, 73-81), респираторни знаци (апнеа, цијаноза, тахипнеа, потреба за респираторном потпором, повећана потреба за кисеоником) (25, 71, 74-77, 80, 82), абнормална телесна температура (хипотермија или повишена телесна температура) (25, 71, 73, 75-77, 80), знаци од стране централног нервног система (летаргија, хипотонија, конвулзије (73, 71), проблеми са храњењем (73).

У препорукама које је издао британски Национални институт за извршност у области здравствене неге (*National Institute for Health Care Excellence (NICE)*) из 2021. године (83) наводе се клинички знаци могуће инфекције. Ови знаци су у овим препорукама подељени на упозоравајуће знаке (*red flag*) и то су: апнеа, конвулзије, потреба за кардиопулмоналном реанимацијом, потреба за механичком вентилацијом, знаци шока. У остале знакове спадају: измењено понашање или реактивност, нарушен тонус (нпр. млитавост), проблеми са храњењем (нпр. одбијање хране), нетолерисање obroка укључујући повраћање, абдоминална дистензија, абнормална срчана фреквенција (брадикардија и тахикардија), знаци респираторног дистреса (стењање, ретракције, тахипнеа), хипоксија (централна цијаноза и нижа сатурација), перзистентна плућна хипертензија, жутица у првих 24 сата, знаци неонаталне енцефалопатије, температурна абнормалност (телесна температура испод 36 °C или изнад 38 °C) која се не може објаснити срединским факторима, необјашњено продужено крварење, тромбоцитопенија, абнормална коагулација, нарушена хомеостаза глукозе

(хипогликемија и хипергликемија), метаболичка ацидоза (базни дефицит 10 mmol/l или већи) (83).

1.8. Дијагноза и диференцијална дијагноза ране неонаталне сепсе

1.8.1. Дијагноза ране неонаталне сепсе

Златни стандард за дијагнозу сепсе је позитивна култура са идентификованим микроорганизмом из иначе стерилне средине, најчешће крви и цереброспиналне течности, а ређе из плеуралне или перитонеалне течности. Сматра се да неонаталне културе са површина, узетих на рођењу, представљају колонизацију. Иако се користе за тестирање ефикасности интрапарталне профилаксе, културе из носа, унутрашњег ува, периумбиликалног и перианалног региона или култура прогутане амнионске течности не одражавају инвазивну инфекцију.

Тренутно доступни системи за култивисање хемокултуре користе оптимизоване обогаћене медијуме који имају антимикуробне инактивирајуће супстанце које ефикасно неутралишу најчешће коришћене бета-лактамске антибиотике, као и гентамицин. Овакве хемокултуре детектују бактеријемiju на нивоу од 1 до 10 CFU (*colony forming unit*) ако се инокулише најмање 1 милилитар крви (84-87). Студије су показале да нема утицаја интрапарталних антибиотика на време до позитивности хемокултуре код новорођенчади са бактеријемijом (88, 89).

И поред иновативних лабораторијских техника, резултат хемокултуре не може бити познат пре 24 сата и често је неконклузиван. Мала бактеријемija, мали волумен узете крви, администрација антибиотика код мајке могу да отежају постављање поуздане дијагнозе (90).

Комплетна крвна слика (*complete blood count – CBC*) је најчешће коришћени лабораторијски тест за процену ризика од ране неонаталне сепсе (91). Показана је слаба осетљивост укупног броја леукоцита и леукоцитарне формуле за идентификацију ране неонаталне сепсе код асимптоматске новорођенчади. Дефинисање абнормалног броја леукоцита, као и времена када је тест рађен утичу на интерпретацију резултата. Најпрецизније вредности абнормалног су за екстремно ниске вредности леукоцита и апсолутни број неутрофила добијених након 4 сата старости (34). Нормалан опсег незрелих и зрелих форми леукоцита (*I/T*) је 0,05–0,27. Код новорођенчади $\text{GN} \geq 37$ највећи степен вероватноће за рану неонаталну сепсу је био ако је број леукоцита < 5000 , $\text{ANC} < 1500$ и $\text{I/T} > 0,5$, а број тромбоцита није предиктиван (37). Упркос овим студијама, америчке националне препоруке и даље заговарају употребу укупног броја леукоцита и леукоцитарне формуле у процени ризика од ране неонаталне сепсе.

Ц-реактивни протеин (*C-reactive protein – CRP*) је други најчешће коришћен лабораторијски тест који се користи за идентификацију новорођенчади код којих постоји ризик од ране сепсе (91). *CRP* је један од реактаната акутне фазе који се синтетише у јетри као одговор на проинфламаторне цитокине. Једно мерење *CRP*-а узето у исто време када и хемокултура нема сензитивност за рану неонаталну сепсу, док је сензитивност серијских мерења нешто боља (92). *CRP* је посебно проблематичан за употребу у непосредном периоду након рођења, јер расте као одговор на друга уобичајена

неонатална стања као што су модрице и *cephalohematoma* и у стањима феталног дистреса (93).

Прокалцитонин је реактант акутне фазе чији се пораст јавља пре пораста *CRP*-а у инфекцији, али такође расте као одговор на асфиксију, респираторни дистрес синдром и пнеумоторакс. Прокалцитонин такође нормално расте и опада у првих 48 сати након рођења (94). Студије о прокалцитонину показале су широк спектар граничних вредности и променљиве перформансе теста (95).

За дијагнозу неонаталне сепсе код превремено рођене новорођенчади могла би послужити комбинација неколико биомаркера узимајући у обзир и факторе ризика за инфекцију.

1.8.2. Диференцијална дијагноза ране неонаталне сепсе

Много је стања која се јављају у неонаталном периоду живота, а која могу дати клиничку слику сепсе. Претпоставка да пацијент који има клинички синдром сличан *SIRS*-у има бактеријску сепсу може да искључи могућност да се на време препозна и постави дијагноза других узрока који имитирају *SIRS* и који се могу лечити. Нарочито код превремено рођене новорођенчади, услед њихове незрелости, може да постоји велики број разлога за физиолошку нестабилност. Ове разлоге треба узети у обзир посебно код оног новорођенчета које добија антибиотску терапију, а нема побољшања након 48 сати примене емпиријске антибиотске терапије. Уколико је узета адекватна количина крви за хемокултуру и уколико је налаз негативан, треба тражити друге небактеријске узроке *SIRS*-а у неонаталној популацији.

Осим бактеријске инфекције, други разлози за појаву *SIRS*-а могу бити вируси (*influenza*, *adenovirus*, *parainfluenza*), гљивице, спирохете (*Treponema pallidum*).

У диференцијалној дијагнози сепсе обавезно треба размотрити кардиопулмоналне узроке који својом симптоматологијом могу личити на сепсу. Ту спадају: структурне болести срца (урођене срчане мане), хемодинамски значајан дуктус (*ductus arteriosus persistens*–*DAP*), плућна хипертензија, плућна хипоплазија, РДС, транзиторна тахипнеа новорођенчета, синдром аспирације меконијума, дијафрагмална хернија. Неуролошка стања и болести као што су: енцефалопатија, интравентрикуларна хеморагија, субгалелна хеморагија, интракранијална хеморагија, апстиненцијални синдром новорођенчета такође могу имитирати сепсу. Од гастроинтестиналних стања у обзир треба узети: спонтану интестиналну перфорацију, малротацију и различите аномалије гастроинтестиналног тракта као што су: атрезије, меконијални илеус, *Hirschsprung*-ова болест. У диференцијалној дијагнози сепсе такође треба искључити урођене болести метаболизма (органске ацидемије, поремећај циклуса урее), конгениталну адреналну хиперплазију, хемолитичку болест новорођенчета, аутоинфламаторне болести, као што је нпр. поремећај активације *IL1 β* .

1.9. Карактеристике имунског одговора новорођенчета

Новорођенчад су у ризику од морбидитета и смртог исхода који је последица инфекције. Имуни систем новорођенчета има своје специфичности у односу на гестацију. Са једне стране постоји очување фетуса као алогенског графта током трудноће, а с друге стране неопходна је заштита од различитих патогена у спољној средини. За имуни систем новорођенчета не може се рећи да је дефектан или абнормалан, него да има развојне карактеристике како према гестационим недељама тако и према постнаталној старости. Код новорођенчади, а нарочито код оне која су рођена превремено, постоји повећани ризик развоја различитих бактеријских и вирусних опортунистичких инфекција. Ова узрасно зависна осетљивост је делимично последица развоја имунског система (96).

Предуслов за успешну трудноћу је имунолошка толеранција на фетус. Интеракција између мајке и фетуса је сложена и динамичка. Различити механизми урођеног и адаптивног имунитета доприносе оваквом односу између мајке и фетуса током трудноће. Смањење одређених аутоимунских болести током трудноће (97) и склоност ка инфекцијама са друге стране (98) говоре у прилог томе да је трудноћа стање имуносупресије (99).

Огроман значај за имуни развој новорођенчета има матернални микробиом. Матернална трансмисија микробиома на фетус је универзални феномен (100, 101). Тачан механизам како микробиом са мајке прелази на фетус још увек није познат, а бактерије плаценте најчешће одговарају онима у оралној мукози мајке, што сугерише на хематогено преношење (102).

За развој имунског система улогу има и излагање бактеријским молекулским обрасцима *in utero* што може утицати на стварање имунског система (103, 104). Нпр. излагање мајке животињама са фарме током трудноће је повезано са нижим ризиком за атопијску сензитизацију код деце (105).

Посебно је значајан утицај хориоамнионитиса на имуни систем у развоју. Излагање фетуса инфламацији током критичног периода развоја може утицати на имуно програмирање. Фетално излагање хориоамнионитису индукује имуни одговор доводећи до синдрома феталног инфламаторног одговора (*Fetal Inflammatory Response Syndrom – FIRS*) и обликује фетални транскрипциони одговор (106). Клиничке карактеристике *FIRS*-а су системска инфламација и повишен ниво *IL-6* у феталној плазми и других проинфламаторних цитокина (107). Последице *FIRS*-а, као последица инфламације, могу бити оштећење вида (108), церебрална парализа (109), хронична плућна болест (110). Хориоамнионитис са *FIRS*-ом је повезан са повишеним ризиком од некротизирајућег ентероколитиса (НЕК) (111).

У раном периоду развоја, урођени имуни одговор је превасходно солубилан и прогредира ка леукоцитарном одговору у даљим фазама развоја. Комплемент има једну од главних улога урођеног имунског одговора. Чине га регулаторни протеини и површински ћелијски протеини који регулишу многобројне функције, омогућавајући отпорност према бактеријама, интеракцију између урођеног и адаптивног имунитета и елиминацију имунских комплекса и ћелија убијених апоптозом (112). Компоненте система комплемента имају велики број улога, а неке од њих су: лизирање бактерија, опсонизација микроорганизама, ослобађање анафилатоксина, уклањање имунских комплекса, стимулација Б-ћелијске пролиферације и диференцијације.

Активација комплемента дешава се преко класичног, лектинског и алтернативног пута активације (112, 113). Класичним путем активира се комплемент преко антитела (активација зависна од антитела), након интеракције између антитела и антигена. Постоји и антиген независна активација алтернативним и лектинским путем која се дешава деловима патогена, као што су нпр. ендотоксини и полисахариди бактерија. За новорођенче код кога није дошло до преласка *IgG* од мајке, или га није ни оно само произвело, алтернативни и лектински пут имају главну улогу за покретање активације комплемента (114, 115). Алтернативни пут може бити критичан за брзи одговор комплемента рано у животу. Допринос лектинског пута се испитује.

Детектабилна концентрација *C3* (1% адултне вредности) и инхибитора *C1* (20% адултне вредности) може се детектовати рано у трудноћи, у 5–6. ГН (116). Већ до 26–28. ГН, концентрације и *C3* и *C1* инхибитора досежу 66% адултних нивоа (117). Компоненте лектинског пута су такође ниже него код старије деце и одраслих, а корелација између маноза везујућег лектина (*mannose binding lectin – MBL*) и гестационе старости још није детаљно испитана (118, 119). Фетус и новорођенче имају снижене концентрације *C4b* везујућег протеина, критичног регулатора активности класичног пута *C3* конвертазе (120-123). Неке компоненте комплемента повезују се са оштећењем мозга код превремено рођене новорођенчади (117). Активација комплемента се повезује са оштећењем код хипоксично исхемијске енцефалопатије, некротизирајућег ентероколитиса, синдрома меконијалне аспирације, интраутерусне рестрикције раста (124-129).

Антимикробни протеини и пептиди (*Antimicrobial protein peptide – APP*) су природни антибиотици који делују самостално или у комбинацији са ендогеним протеинима (протеинима комплемента) или екзогеним (конвенционалним антибиотицима) (130). Експримирају их различите ћелије као што су епителне ћелије и леукоцити, а нарочито неутрофили. Плазма концентрације *APP* различите су у односу на гестациону старост. Превремено рођена новорођенчад релативно су дефицијентна за различите *APP* што доприноси мањој микробној активности (131). Неки од *APP* су: лактоферин, протеин који се налази у сузама, саливи и неутрофилним секундарним гранулама и може да везује гвожђе, бактерицидни протеин који повећава пермеабилитет (*bactericidal/permeability-increasing protein – BPI*) који се експримира на мукозном епителу и примарним гранулама неутрофила. Омогућава неутрализацију ендотоксина и има активност према Грам-негативним бактеријама. У *APP* спадају и фосфолипаза *A2*, реактант акутне фазе која има способност ензимског убијања Грам-позитивних патогена и дефензин, пептид са широком микробном активношћу (130).

Урођене лимфоидне ћелије и *NK* (*natural killer*) ћелије важан су део имунитета. Настају од заједничког лимфоидног прогенитора и дефинишу се одсуством антиген специфичних Б и Т ћелијских рецептора. Не експримирају маркере мијелоидних и дендритичних ћелија (132). Налазе се у слезини, плућима, јетри, у лимфним чворовима (133). Присуство *MHC* (*major histocompatibility complex*) молекула класе 1 на потенцијалним таргет ћелијама индукује сигнал који супримира функцију *NK* ћелија. Са друге стране, одсуство *MHC* молекула класе 1 на таргет ћелији активира *NK* ћелије, ослобађа садржај лизозомалних гранула доводећи до оштећења мембране ћелије и индукције инфламаторног одговора. Ове ћелије се прво појављују у феталној јетри у 6. ГН. Фетуси и новорођенчад имају смањену функцију *NK* ћелија (134, 135). Оне су незреле и њихова цитолитичка активност је смањена (136). Ова функционална незрелост делимично може да објасни тежу инфекцију *Herpes simplex virusom* (*HSV*) код новорођенчади.

Полиморфонуклеарни неутрофили присутни су у раној гестацији. Прогениторске ћелије од којих настају могу да се детектују у феталној јетри између 6–12. ГН (137). Разлике између адултних и неонаталних полиморфонуклеара су: у сигналној трансдукцији, адхезији, експресији протеина на површини, цитоскелетном ригидитету, у интрацелуларном антиоксидационом механизму, у способности формирања неутрофилних мрежа (138-142). Функционална разлика полиморфонуклеара корелира са степеном зрелости и почиње да се смањује у првих неколико недеља након рођења (141). Системска инфекција код новорођенчета често је праћена дубоком неутропенијом због специфичних регулаторних механизма који су неопходни за мобилизацију неутрофила у инфекцији (117).

Моноцити, макрофаги и дендритичне ћелије (*Dendritic cells – DCs*) су ћелије које имају способност презентовања антигена Т-лимфоцитима. Могу се детектовати у феталној јетри око 6. ГН, а у периферној крви до 15. ГН (117). Макрофаги мигрирају у ткиво и тамо бораве недељама и месецима. Ове ћелије регулишу протеазе, антипротеазе, простагландине, факторе раста, реактивне кисеоничне медијаторе, цитокине и хемокине. Моноцити могу да мигрирају из крви у ткива и на тај начин постају ткивне дендритичне ћелије. Моноцити, макрофаги и *DCs* новорођенчета у поређењу са адултним показују мању способност фагоцитозе и другачије покретање сигналног пута који је усмерен ка *Th2* одговору (143).

Адаптивни имунитет чине антиген специфични Т-ћелијски и Б-ћелијски имунитет. У одговору на специфични антиген Т-ћелије секретују цитокине и убијају инфициране ћелије или туморске ћелије процесом који се назива ћелијски посредована цитотоксичност. Ова функција *CD4* и *CD8* ћелија зависи од Т-ћелијског рецептора који препознаје антигенске пептиде везане за *MHC* молекуле. Неколико субпопулација Т-ћелија на другачији начин препознаје лиганде и има улогу која више одговара урођеном имунитету. Ту спадају *NK-T* ћелије, *MAIT* ћелије (са мукозом удружене непроменљиве Т-ћелије – *mucosal-associated invariant T cell*) и неке друге субпопулације.

Већина Т-ћелија се развија у тимусу. Тимусни лобуси се могу поделити у четири дела и идући од споља ка унутра то су: субкапсуларна зона, *coretex*, кортикомедуларни спој и медула. Протимоцити настају од лимфоидних ћелија коштане сржи (144). Циркулишући протимоцит улази у тимус. Ангажовањем површинског рецептора протимоцит иде у правцу развоја Т-лимфоцита и тако губи иницијални капацитет да постане Б-ћелија, мијелоидна или *NK* ћелија. На тај начин постаје про Т-ћелија која мигрира у субкапсуларни регион. Од ње настаје пре Т-ћелија, а потом пролиферацијом настаје и дупло позитивна *CD4* и *CD8* ћелија која мигрира ка *coretex*-у где почиње реанжирање *TCR α* (Т-ћелијски рецептор – *T-cell receptor*) генских локуса (117). Процесом позитивне селекције лимфоцити се тестирају да ли имају афинитет за алеле *MHC* класе 1 или *MHC* класе 2. Тимоцити који не могу да вежу комплекс *MHC*/пептид на кортикалној епителној ћелији тимуса умиру процесом апоптозе (117). Ако на овај начин генеришу слаб или умерен сигнал преживљавају, а ако генеришу јако велики сигнал такође умиру апоптозом. Ћелије даље одлазе у медулу, где пролазе финалну селекцију кроз процес негативне селекције пре него што постану *CD4* или *CD8* ћелије (117). Овај процес подразумева стварање толеранције на сопствене протеине када се зрели тимоцити излажу антиген специфичним ћелијама које излажу сопствене протеине. Тимоцити који имају висок афинитет за сопствене антигене умиру процесом апоптозе, док они са интермедијерним нивоом афинитета постају Т-регулаторне ћелије (*Regulatory T cells-Tregs*) (145). У ембриону прве наивне, зреле Т-ћелије могу се детектовати у циркулацији и лимфоидним органима око 11–12. ГН (146, 147). Даљи процес сазревања подразумева комплексну активацију наивних *CD4* Т-лимфоцита у ефекторске *Th1*, *Th2*,

Th17 и фоликуларне *T-helper* ћелије (148-150). Код новорођенчади ова активација је субоптимална (117). *Th1* одговор је генерално проинфламаторни. Неонатални *CD4* лимфоцити не иду у правцу *Th1* поларизације због чега постоји слабији *Th1* одговор, чиме се може објаснити повећана склоност ка тешкој и дисеминованој туберкулози (151). Превремено рођена новорођенчад могу имати повећан *Th1* одговор као резултат излагању хориоамнионитису (152). У поређењу са одраслима, *CD8* Т-ћелије новорођенчета испољавају мањи степен цитотоксичности. У поређењу са терминском новорођенчади, концентрација *CD8* Т-ћелија из крви пупчаника превремено рођене новорођенчади је мања (117).

Регулаторне Т-ћелије чине субпопулацију *CD4 T-helper* лимфоцита који су значајни за одржавање ауто толеранције тако што супримирају аберантни или прекомерни имунски одговор који је штетан за домаћина (153). Ове ћелије имају имunosупресивни фенотип. Могу се пронаћи у неонаталним ткивима већ од 23. ГН, а новорођенче које је рођено 24–31. ГН има већи број ћелија него терминско новорођенче (154). Овај имбаланс се одржава и касније у детињству и има одређену улогу у имунским изазовима који се јављају код бившег прематуруса (117).

Б-ћелије су лимфоцити који експримирају Б-ћелијски рецептор (*B-cell receptor – BCR*) који се састоји од површинског *Ig* удруженог са *Iga* и *Igb* сигналним молекулима и цитоплазматском Брутон тирозин киназом (*Bruton's tyrosine kinase – BTK*). Након активације Б-лимфоцита долази до клоналне експанзије или терминалне Б-ћелијске диференцијације у антиген секретујућу плазма ћелију. Секретујућа антитела су део хуморалног имунитета и пружају заштиту против многих патогена, нарочито током екстрацелуларне фазе њиховог циклуса (117).

Рана фаза развоја Б-ћелија је антиген независна. Прогенитори Б-ћелија се развијају у *CD19+* про Б-ћелије које нису прошле рекомбинацију гена за имуноглобулин. Развој Б-ћелија почиње у феталној јетри, а почетком другог триместра гестације наставља се у коштаном сржи. Током свог настанка, ове ћелије прво пролазе реаранжман гена за тешке ланце имуноглобулина. Ћелије са нефункционалним реаранжманом тешких ланаца *Ig* подлежу апоптози. Након тога следи реаранжман гена лакких ланаца. Резултат ових процеса је комплетан Б-ћелијски рецептор који је антиген специфичан и садржи површински *IgM* молекула (117).

Незреле Б-ћелије коштане сржи које су успешно направиле тежак и лак ланац експримирају *IgM* на својој површини. Током фазе тестирања имунске толеранције дешава се тестирање незрелих Б ћелија на сопствене антигене. У овој фази може доћи до секундарног реаранжирања и тај процес се назива *receptor editing* (117). Ако процес прође успешно, Б-ћелија улази у циркулацију да доврши своју матурацију. Већина аутореактивних незрелих Б-ћелија може да се трансформише у неаутореактивне ћелије преко процеса *receptor editing* (117). Оне Б-ћелије које остају аутореактивне се елиминишу или процесом клоналне делеције, која укључује апоптозу или процесом анергије, постају неактивне. Код фетуса, ови процеси развоја толеранције нису комплетни тако да Б-ћелије имају капацитет за продукцију антитела која су полиреактивна и могу да се везују за апоптотске ћелије и коменсалне бактерије (155). Даље сазревање у зрелу антигенски наивну Б-ћелију укључује процес негативне селекције оних ћелија које имају аутореактиван рецептор (156, 157).

Б-ћелије са површинским *IgM* су присутне до 10. ГН. Заступљеност Б-ћелија брзо расте, тако да до 22. ГН пропорција Б-ћелија у слезини, крви и коштаном сржи је слична

као код одраслих (117). Неонаталне наивне Б-ћелије се функционално разликују од наивних Б-ћелија одраслих.

Хумане Б-ћелије продукују 5 изотипова антитела (*IgM*, *IgD*, *IgG*, *IgA* и *IgE*). *IgG* се може даље поделити на субтипове *IgG1*, *IgG2*, *IgG3* и *IgG4*, док се *IgA* може поделити на *IgA1* и *IgA2*. На свом путу сазревања, Б-ћелије су у могућности да од почетне експресије *IgM* експримирају друге изотипове антитела, а без промене специфичности.

Имуноглобулини су хетерогена група протеина који се могу детектовати у плазми, телесним течностима, површини мукоза и на Б-ћелијама. *IgM* циркулише као пентамер, док је *IgA* димер. Имуноглобулини се састоје од два идентична тешка ланца, која дефинишу којој класи припада и два идентична лака ланца која су везана дисулфидним везама. Три комплементарна детерминишућа региона формирају антиген везујуће место, док Ц-терминални регион од два тешка ланца формира *Fc* регион (*fraction crystallizable*) који не учествује у антигенском везивању, али је битан за ефекторску функцију имуноглобулина. Главне улоге *Fc* су: рецепторски посредована фагоцитоза, цитотоксичност зависна од антитела, ослобађање инфламаторних медијатора маст ћелија и базофила, рецепторима посредован транспорт кроз мукозе и плаценту, активација комплемента (117).

Имуноглобулин *G* је главни тип имуноглобулина у свим узрастима (158). Чини око 70% имуноглобулина код одраслих особа. *IgG* пасивно прелази од мајке и представља извор свих антитела код фетуса и новорођенчета. Полуживот му је 21 дан, те након рођења његова концентрација брзо опада. Нивои *IgG* антитела која су пореклом од мајке и она пореклом од новорођенчета су подједнако заступљена у узрасту од 2 месеца, а у узрасту од 10–12 месеци су скоро сва пореклом од новорођенчета (117). Њихова најнижа концентрација је у узрасту од око 3–4 месеца и након тога почиње да расте. Превремено рођена новорођенчад имају ниже концентрације на рођењу, а најниже у узрасту од око 3 месеца (117).

Имуноглобулин *M* је једини који поред *IgG* може да веже и активира комплемент. Има полуживот од 5 дана. Постоји као пентамер или хексамер и има висок авидитет за антиген и високу активност за комплемент. Након рођења, његова концентрација почиње да расте. Овај *IgM* је преимунски и није резултат одговора на антиген. До краја 1. године достиже око 60% адултне концентрације (117).

Имуноглобулин *A* не пролази плаценту и његова концентрација у крви пупчаника је 0,5% од концентрације мајке (159). Концентрација је слична и код терминске и код претерминске новорођенчади (160). Има полуживот од 6 дана. Секреторна *IgA* антитела се могу детектовати код новорођенчета најраније од 3. дана након рођења. Концентрација расте на 20% адултне концентрације до краја 1. године и даље прогресивно расте током адолесценције (117). Улога ових антитела у одбрани је само делимично позната, јер су особе са потпуним недостатком *IgA* типично асимптоматске.

Синтеза имуноглобулина *E* почиње веома рано, негде од 11. ГН. Концентрација ових антитела у крви пупчаника је ниска и чини око 0,5% од матерналне концентрације (159). Брзина пораста је различита и већа је код оних који предиспонирају алергијским болестима или који су изложени алергенима (161).

Имуноглобулин *D* производе плазма ћелије настале од Б-ћелија аеродигестивних мукоза. Мале концентрације су детектабилне у крви пупчаника и терминске и претерминске новорођенчади и ова концентрација се увећава током прве године живота. *IgD* се везује за базофиле.

1.10. Одговор новорођенчета на сепсу

Имајући у виду сложеност развоја имунског система, као и његово комплексно сазревање које је доста зависно од гестационог узраста, јасно је зашто постоји велики ризик за развој различитих бактеријских и вирусних инфекција код новорођенчета, нарочито оног које је превремено рођено.

Имунски одговор новорођенчета у сепси започиње урођеном имунском реакцијом и резултат је излагања инфективном агенсу. Локалне имунске ћелије, као што су моноцити и макрофаги су одговорни за препознавање молекуларних образаца удружених са патогенима (*pathogen associated molecular patterns – PAMPs*) преко активације рецептора (*pattern recognition receptors – PRRs*), углавном *Toll like* рецептора, али и других интрацелуларних рецептора (162). *PAMPs* су липополисахаридни ендотоксин Грам-негативних бактерија и липотеихоична киселина и пептидогликани зида Грам-позитивних бактерија. Имунски одговор започет од стране *PRRs* доводи до продукције проинфламаторних цитокина. У покушају да се амплификује урођени имунски одговор синтетише се азот-оксид (*NO*), леукотријени, простагландини, фактор активације тромбоцита (*platelet activating factor – PAF*), комплемент, проинфламаторни цитокини и хемокини као што су интерлеукини (*IL 1 β , IL-6, IL-8, IL-12, IL-18*), интерферон γ (*IFN- γ*) или тумор некрозис фактор алфа (*TNF α*), повећава се васкуларна пермеабилност и регрутују се инфламаторне ћелије (163, 164).

Комплемент је важан за опсонизацију, повећава леукоцитну агрегацију и васкуларни пермеабилитет. Низак ниво комплемента и његова смањена функција чине превремено рођену новорођенчад посебно осетљивим на инфекцију (165). Током инфекције полиморфонуклеари коштане сржи се брзо смањују. Деформибилитет полиморфонуклеара је смањен, због чега долази до агрегације у интраваскуларном простору и смањене дијапедезе. Како се смањују резерве гранулоцита, тако почињу да се ослобађају незреле и дисфункционалне форме (166).

У покушају контроле инфламаторног одговора, антиинфламаторни цитокини као што су *IL-4, IL-10, IL-11, IL-13* и трансформишући фактор раста бета (*Transforming growth factor beta – TGF β*) ослобађају се како би се супримирао продукција проинфламаторних цитокина.

Ефикасност имунског одговора је уско повезана са балансираном продукцијом цитокина. Експресивни одговор може бити штетан за многе органе, као што су мозак, бубрези, плућа, кардиоваскуларни систем, јетра, црева.

Прекомерна експресија гена који су повезани са ћелијским дисањем се јавља код Грам-негативне сепсе, док код Грам-позитивне постоји прекомерна експресија гена који су повезани са митотским ћелијским циклусом (167). Превремено рођена новорођенчад са Грам-позитивном сепсом показују већу експресију гена који су повезани са продукцијом цитокина, ћелијским преживљавањем и метаболичким и имуномодулаторним одговором. Овај еквилибријум између проинфламаторног и антиинфламаторног одговора може објаснити бољи клинички одговор код Грам-позитивне сепсе (117).

Оксидативни стрес се према *Sies-у* (168) дефинише као неравнотежа између оксиданаса и антиоксиданаса у корист оксиданаса, што доводи до оштећења. Непотпуна

редукција кисеоника доводи до стварања слободних радикала, веома реактивних једињења са екстремно кратким полуживотом, која реагују са околним молекулима како би постигла стабилност (169). Слободни радикали нападају критичне компоненте ћелије као што су ДНК, РНК, протеине, липиде доводећи до промене њихове структуре и функције. Они су укључени у патогенезу процеса исхемија-реперфузија и инфламација. Супротно њима, антиоксидативна одбрана укључује ензиме као што су супероксид дизмутаза (*Superoxide dismutase – SOD*), каталаза, глутатион пероксидаза и хем-оксигеназа. У антиоксидансе такође спадају и Л-цистеин, витамини А, Ц и Е.

У бактеријској сепси постоји вишак супероксида и азотног оксида, који заједно доводе до формирања хидроксилних радикала, хипохлора, периоксинитрита, узрокујући оксидативни стрес и оштећење (170-172). Неравнотежа у корист проинфламаторног статуса ће довести до проинфламаторног стања са дубоким нарушавањем васкуларне реактивности и ткивног оштећења које је карактеристика *SIRS*-а (173, 174).

Инфламаторни одговор, одговор на терапију и исходи неонаталне сепсе се разликују од адултне сепсе, али се разликују и унутар неонаталне популације у зависности од гестационе старости. Узрок ове разлике је незрели урођени имунски одговор и антиоксидативни одбрамбени систем. Услед слабије развијеног антиоксидативног одговора, превремено рођена новорођенчад су склонија оксидативном стресу (175). Додатно, често су изложена високим концентрацијама кисеоника, што доводи до високог нивоа слободног гвожђа, а то даље доводи до продукције високо токсичних радикала (175). Ћелије које пролиферишу су јако осетљиве и подложне апоптози која је индукована оксидативним стресом. Ово све може да има катастрофалне последице по ткива која се брзо развијају, као што су мозак, плућа и срце. То објашњава значајно високу инциденцу дугорочних последица код преживелих од неонаталне сепсе, за разлику од одраслих (169).

Биомаркери оксидативног стреса у неонаталној сепси који настају као последица оштећења протеина, ДНК и липида могу да се пронађу у урину превремено рођене новорођенчади (176-179). Такође 3-хлор тирозин, продукт реакције хипохлорне киселине са фенилаланином може да се детектује у течностима и ткивима (176). Ниједан биомаркер оксидативног стреса за сада није ушао у рутинску употребу.

1.11. Приступ новорођенчету са сепсом

Кад је реч о новорођенчету са сумњом на рану неонаталну сепсу врло је важно одговорити на питања коме се антибиотска терапија даје, када је започињемо, колико дуго се даје и када је обустављамо. Често се дешава да се код новорођенчета које манифестује неспецифичне знакове започне примена емпиријске антибиотске терапије. Разлог за то је чињеница да је сепса стање које је удружено са високим морталитетом и морбидитетом. Због ограничених дијагностичких тестова за дијагнозу сепсе антибиотици представљају најчешће преписиване лекове у првој години живота (180, 181). До 14% касно претерминске новорођенчади, као и до 90% екстремно незреле новорођенчади добиће интравенске антибиотике (182). Ово излагање антибиотцима је диспропорционално чињеници да 0,5–2% новорођенчади која су третирана антибиотцима има позитивну хемокултуру (183). Скоро објављена *AENEAS* студија (*Antibiotic Exposure for Suspected Neonatal Early-onset Sepsis*) дала је податак да је медијана трајања терапије за рану сепсу била 9 дана, а код недоказане сепсе је била 4

дана (183), што и даље није у складу са препорукама о прекидању терапије након 36–48 сати уколико сепса није доказана. Између 50 и 100 терминске и касно претерминске новорођенчади се третира антибиотцима за 1 случај ране неонаталне сепсе (117). Све је више информација о утицају антибиотика који се дају у првим данима живота и дугорочним нежељеним ефектима. Примена антибиотика код терминског новорођенчета у првим данима живота има утицај на његов микробиом, док се неоправдана и пролонгирана примена антибиотика првих неколико недеља живота код превремено рођеног новорођенчета повезује са ризиком од НЕК-а, бронхопулмоналне дисплазије (БПД), касне неонаталне сепсе и смртог исхода (184). Излагање антибиотцима у раном периоду живота се повезује са последицама у каснијем животу као што су гојазност, предиспозиција за алергијске болести, астма, дијабетес, целијачна и инфламаторне болести црева (185-187). Механизми који доводе до последица у каснијем периоду живота још увек нису разјашњени, али се сматра да су то различити имуномодулаторни механизми на нивоу осовине црево-мозак, црево-плућа, црево-кожа који су битни у патогенези будућих патолошких стања (188, 189). Смањено излагање антибиотцима у раном периоду живота може да смањи ризик од неких хроничних стања касније у животу. С друге стране постоји страх да се пропусти дијагноза сепсе, као и страх да се са терапијом не почне на време. Страх од сепсе са негативном хемокултуром такође доводи до продужене примене антибиотика.

Дуготрајна неоправдана примена антибиотика код новорођенчади која су добијала терапију као да имају сепсу, али у одсуству позитивне хемокултуре имала је исте дугорочне последице као код оне новорођенчади која су имала доказану сепсу (190). Сличне резултате у узрасту од 18–22 месеца на *Bayley* скали, као и слична учесталост церебралне парализе, оштећења вида и слуха била је забележена код новорођенчади са *SIRS*-ом и негативном хемокултуром и оних са доказаном сепсом (32). Повезаност дуготрајне примене антибиотика и ризика од НЕК-а такође је позната. У једној мултицентричној студији је показано да ризик од НЕК-а расте за 7–20% за сваки додатни дан примене антибиотика у одсуству доказане ране неонаталне сепсе (191, 192). Дужа примена антибиотика у првој недељи или уопште током хоспитализације је повезана са већим морталитетом, чак и када се прилагоди према другим предикторима неонаталног морбидитета и морталитета (193). Трајање иницијалне антибиотске терапије међу *VLBW* које је испитивано у Канади (*Canadian Neonatal Network*) било је повезано са већим ризиком комбинованог исхода морталитета и значајног морбидитета (тешко неуролошко оштећење, ретинопатија прематуритета-РОП, НЕК, касна сепса, БПД), иако смртни исход након >7 дана није био значајан (194). Постоје студије са другачијим резултатима, а које су такође испитивале продужену примену антибиотика, дефинисана као примена ≥ 5 дана у одсуству позитивне хемокултуре. У једној студији, новорођенчад са потврђеном раном неонаталном сепсом је чинила 2,3% испитиване популације и код њих је постојао виши прилагођени релативни ризик за смртни исход или неуроразвојно оштећење које је било дефинисано као билатерално слепило, оштећење слуха, лоша груба моторика са или без церебралне парализе или скор ≤ 85 на *Bayley* скали у односу на новорођенчад која су била изложена продуженој примени антибиотика, али нису имала сепсу, као и у односу на оне без продужене примене антибиотика (195). Није било разлике у смртном исходу или неуроразвојном оштећењу код оних са и без продужене примене антибиотика, а без потврђене ране неонаталне сепсе (195). Код оних код којих рана неонатална сепса није потврђена хемокултуром, продужена примена антибиотика није била удружена са лошим исходима. Ове податке истраживачи не наводе као корисне за продужену примену антибиотика, већ као одсуство користи.

До сада није било студије која говори о бенефиту продужене примене антибиотика у одсуству доказане ране неонаталне сепсе.

У присуству потенцијалног штетног ефекта на микробиом и дисбиозе због примене антибиотика, као и недостатка користи њихове примене треба критички приступити продуженој примени антибиотика код екстремно незреле новорођенчади у одсуству доказане сепсе, ако су оптимално узете хемокултуре стерилне.

Због јасне користи примене антибиотика код новорођенчади са раном неонаталном сепсом с једне стране и штетности неоправдане примене антибиотика код новорођенчади без доказане ране сепсе, последњих година дошло је до развоја препорука и смерница кад, коме, колико давати антибиотике у односу на гестацију, факторе ризика и клиничко стање, са акцентом да не постоји јединствена стратегија која би омогућила смањено излагање антибиотцима.

И поред примене интрапарталних антибиотика, уз смањење инциденце ране неонаталне сепсе, и даље постоје изазови за идентификацију оне новорођенчади која су у ризику од инфекције. Посебан изазов представљају она новорођенчад која су иницијално добро, али имају идентификоване факторе ризика због страха од пропуштања тренутка за интервенцију и страха да терапија неће бити дата на време. Америчка академија за педијатрију (*American academy of pediatrics – AAP*) издала је препоруке и смернице за поступање са новорођенчадима код којих постоји сумња или је доказана неонатална сепса. Ове препоруке и смернице су подељене на два дела: смернице за новорођенчад која су ≥ 35 0/7 ГН (196) и она која су за ≤ 34 6/7 ГН (46).

Америчка академија за педијатрију предлаже три приступа када је реч о терминској и касно претерминској новорођенчади у циљу евалуације ране неонаталне сепсе:

А) Категоријална процена фактора ризика: Фактори ризика у овим алгоритмима укључују:

1. било које новорођенче које је болесно (категорија 1);
2. мајка са клиничком сликом хориоамнионитиса (категорија 2);
3. мајка која је колонизирана са *GBS*-ом и која није добила адекватну интрапарталну профилаксу, са продуженом руптуром плодних овојака (*Premature rupture of membranes – PROM*) >18 сати или рођење пре 37. ГН (категорија 3);
4. мајка која је колонизирана са *GBS*-ом и која није добила адекватну интрапарталну профилаксу, али без других фактора ризика (категорија 4).

Препорука је да се уради лабораторијско тестирање и да се започне антибиотска терапија за категорију 1 и 2. За категорију 3 препорука је да се уради лабораторијско тестирање, а за категорију 4 препорука је клиничка опсервација ≥ 48 сати (196). Као ограничење у овом приступу наводи се недостатак јасне дефиниције болести, тешкоће у постављању клиничке дијагнозе болести, као и недостатак јасних водича за дефинисање нормалних и абнормалних вредности лабораторије у овој популацији (196).

Б) Мултиваријантна процена ризика: За овај модел коришћена је кохорта од 608.000 новорођенчади да би се развио предиктивни модел на основу објективних података у тренутку рођења (57) и развојним стањем у првих 6–12 сати (197). Објективни подаци су: гестациона старост, највиша телесна температура мајке, податак о интрапарталној колонизацији са *GBS*-ом, трајање *PROM*-а, врста и трајање интрапарталне антибиотске терапије. Овај предиктивни модел је послужио да се развије калкулатор за процену ризика од ране неонаталне сепсе (*Early Onset Sepsis Risk Calculator*) са предложеним

клиничким алгоритмима (198). Уколико је ризик од ране неонаталне сепсе $\geq 1/1.000$ саветује се узимање хемокултуре и клиничка опсервација. Ако је ризик $\geq 3/1.000$ саветује се започињање антибиотске терапије уз претходно узету хемокултуру. Предности овог модела су: процена према индивидуалном ризику, укључивање објективних података, а недостатак је потреба за честим опсервацијама новорођенчади која су у ризику.

Ц) Процена ризика према клиничким кондицијама (посматрање новорођенчета): Новорођенчад која на рођењу изгледају болесно или развију знаке болести у првих 48 сати се третирају антибиотцима или пролазе лабораторијски скрининг.

Такође се може радити и комбиновање ова три саветована модела.

Другу групу новорођенчади за које је ААР дала препоруке су новорођенчад која су ≤ 34 6/7 ГН (46). У овој групи су превремено рођена новорођенчад која чешће подлежу скринингу за сепсу због већег ризика од ране сепсе у овој популацији, као и релативно високог морталитета. Због слабе предиктивне вредности лабораторијских тестова одређеног степена респираторне и системске нестабилности тешко је одредити новорођенчад која су у овој популацији у ризику од инфекције, узимајући у обзир да је гестациона старост појединачно најјачи предиктор за рану неонаталну сепсу (46). У овој групи пацијената није могуће применити *Early Onset Sepsis Risk Calculator*. Препоруке ААР су да се ова популација превремено рођене новорођенчади може поделити у следеће две групе:

1. Прву групу чине превремено рођена новорођенчад са малим ризиком. Овде спадају новорођенчад која су рођена из трудноћа где су постојале гинеколошке индикације за превремени порођај, као нпр. прееклампсија и друга неинфективна медицинска стања, новорођенчад која су рођена царским резом, уз услов да порођај није ни почео пре царског реза, да није индукован, уз одсуство руптуре плодоваих овојака. Прихватљив приступ је да у овој групи нема лабораторијске обраде, нема започињања антибиотске терапије, узима се хемокултура и започиње се клинички мониторинг. Уколико се новорођенче не поправља након иницијалне стабилизације, као и код одржавања системске нестабилности, давање антибиотика је прихватљиво, али не и обавезно.

2. Другу групу у овој популацији по ААР чине превремено рођена новорођенчад са високим ризиком. Овде спадају новорођенчад која су рођена због цервикалне инкомпетенције, превременог започињања порођаја, превремене руптуре водењака, хориоамнионитиса и интраамнионске инфекције и/или уколико је постојао необјашњено лош фетални статус препартално. Овде је најразумније узети хемокултуру и започети антибиотску терапију.

Контроверзно питање јесте колико новорођенчади треба лечити због ризика од сепсе. У зависности од тога који је приступ примењен, око 5% до 20% терминске и касно претерминске новорођенчади се излаже лабораторијским тестовима, а 5% до 10% добија неонаталне антибиотике због ризика од ране неонаталне сепсе. Мултиваријантна процена ризика би требало да резултује мањим бројем новорођенчади која ће се емпиријски лечити антибиотцима (57, 197). Процењено је да је у групи новорођенчади ГН ≥ 35 узимање хемокултуре опало за 66%, а емпиријска примена антибиотика за 48% (на 2,6%) уз коришћење мултиваријантног приступа ризику, у поређењу са употребом алгоритма ризика на основу препорука америчког Центра за контролу и превенцију болести (*Centers for Disease Control and Prevention – CDC*) из 2010. године (53). Нису забележени негативни утицаји мултиваријантног приступа ризика током хоспитализације или отпуста из болнице. Поновни приједи у болницу у року од 7 дана

од рођења због ране неонаталне сепсе потврђене хемокултуром били су ретки $\approx 5/100.000$ порођаја, без обзира на приступ који се користио за процену ризика (70).

И мултиваријантни модел и приступ заснован на посматрању имају значајне практичне изазове у поређењу са категоријским приступом. *Early Onset Sepsis Risk Calculator* је дизајниран за употребу код новорођенчади ГН \geq 34. Није валидиран за секундарну процену новорођенчади која су процењена као ризична помоћу категоријског приступа (199, 200).

Они центри који се одлуче на процену ризика засновану на посматрању захтевају постојање довољног броја квалификованих особа које ће то спроводити, одлуку како извршити процену ризика (са или без лабораторијског тестирања), као и начина на који ће серијски клинички прегледи бити спроведени. Потреба за честим клиничким проценама и мерење виталних параметара могу утицати на однос мајке и новорођенчета и могу да повећају трошкове као резултат повећаних потреба и за медицинским сестрама и за педијатрима.

У априлу 2021. године је *NICE* издао препоруке које се односе на превенцију и терапију неонаталних инфекција (83). Циљ овог водича јесте да се смањи време за препознавање и започињање терапије и да се спречи непотребна примена антибиотика. Наглашено је да водич не покрива вирусне инфекције. У водичу се наводи да родитељи треба да буду укључени у доношење одлука. Дате су препоруке о информисању родитеља о ризику за инфекцију код новорођенчета уколико је жена колонизирана *GBS*-ом, уколико има бактериурију или инфекцију током трудноће, о ризику инфекције овом бактеријом у наредној трудноћи, као и ризику од понављаних инфекција *GBS*-ом код новорођенчета. Препоруке су дате и за примену интрапарталних антибиотика који треба да буду дати женама које имају превремени порођај, имају колонизацију *GBS*-ом, бактериурију или инфекцију током актуелне трудноће, уколико су имале колонизацију *GBS*-ом, бактериурију или инфекцију током претходне трудноће, а немају негативан тест на *GBS* који је узет ректовагиналним брисом између 35–37. ГН или 3–5 недеља пре очекиваног термина порођаја у актуелној трудноћи, или ако је мајка имала претходно дете које је имало инвазивну стрептококну болест или има клиничку дијагнозу хориоамнионитиса. Дате су и препоруке о избору интрапарталних антибиотика, о поступцима када постоји превремена руптура водењака у односу на гестацију и колонизацију, факторима ризика за рану неонаталну сепсу.

Фактор ризика означен као упозоравајући (*red flag*) је сумња или потврђена инфекција код другог детета у случају мултипле трудноће. Остали *non red flag* фактори ризика су: инвазивна стрептококна болест код претходног детета или колонизација мајке стрептококом, бактериурија и инфекција у тренутној трудноћи, претермински порођај који прати спонтану руптуру водењака пре 37. ГН, потврђена превремена руптура мембрана 18 сати пре превременог рођења или више од 24 сата код терминског рођења, интрапартално повишена телесна температура виша од 38 °С уколико постоји сумња или је доказана бактеријска инфекција, клиничка дијагноза хориоамнионитиса. У односу на присутне факторе ризика и клиничке знаке доноси се следећа одлука: код новорођенчета које има један упозоравајући фактор ризика или упозоравајући клинички знак или два или више осталих фактора ризика или клиничких знакова саветује се започињање употребе антибиотика. Уколико нема упозоравајућих фактора ризика или клиничких знакова или је присутан један клинички знак водити се следећим: да ли је безбедно сачекати са применом антибиотика, да ли треба да постоји мониторинг виталних знакова и клиничких кондиција. Ако је потребно праћење треба га наставити најмање 12 сати. За оне без ризика и клиничких знакова савет је наставити са рутинском негом. Пре

започињања терапије потребно је узети хемокултуру, измерити основни ниво *CRP*-а када се започиње терапија, а уколико клиничко стање дозвољава и уколико је безбедно савет је урадити лумбалну пункцију уколико постоји чврста сумња на сепсу или уколико постоје симптоми и знаци за менингитис. Савет је да се не узима рутински урин, као и да се не узимају брисеви коже или култура осим ако нема клиничких знакова за локализовану инфекцију. Такође су дате препоруке за понашање за локализоване инфекције, односно уколико постоји пурулентни секрет ока или знаци умбиликалне инфекције.

Не постоји идеална стратегија која би омогућила препознавање и тачну идентификацију оне новорођенчади са раном неонаталном сепсом.

1.12. Специфичности неонаталне фармакологије

1.12.1. Принципи фармакокинетики код новорођенчета

Због недостатка података о кинетици лекова према гестационом узрасту код новорођенчета које се брзо развија и сазрева, терапија се у овој популацији базира на емпиријској, *off-label* примени лекова. У јединицама интензивне неге постоји примена већег броја лекова код једног новорођенчета, па је то потенцијални узрок честих нежељених реакција на примењене лекове.

Фармакокинетика лекова код новорођенчади је јединствена и не може се добити простом екстраполацијом резултата од одраслих. Постоје огромне варијације међу самом неонаталном популацијом, са телесном масом од 500 g до преко 4 kg, гестационом зрелашћу од 22/23. ГН до преко 42. ГН и веома варијабилном постнаталном старашћу која може да иде и до неколико месеци. Све ово чини да је примена лекова веома изазовна у овој популацији и да код једног истог новорођенчета током боравка у болници постоји потреба за сталном модификацијом дозе лекова. Промене кроз које пролази новорођенче крајње су јединствене, а тичу се промена у величини и тежини, саставу тела, минутном волумену срца и перфузији, промени реналне и хепатичке функције током времена, промени у метаболизму лекова.

Промене које се дешавају код новорођенчета утичу на фармакокинетику (апсорпција, дистрибуција, метаболизам и елиминација) лекова и фармакодинамику (жељена ефикасност и нежељени ефекти).

Расположивост лека зависи од 4 принципа: апсорпција, дистрибуција, метаболизам и екскреција. Ови процеси зависе од хемијских карактеристика самог лека, састава тела, степена зрелости појединих органа и патофизиологије саме болести.

Апсорпција подразумева кретање лека у системску циркулацију, што се дешава преко мембрана. Најчешћи вид примене лека код новорођенчета је интравенски. Мала брзина интравенске инфузије, мали волумен инфузије, волумен мртвог простора чине овај пут примене изазовним код новорођенчета (201-203). За лекове за које је битна пик концентрација (као што су аминокликозиди) или за лекове код којих је важан концентрациони градијент између циркулације и ткива (као код менингитиса) ово може довести до субоптималне терапије.

Интрамускуларно давање лекова се користи у неонатологији за лекове који се споро ослобађају (витамин А, К, паливизумаб). Апсорпција лека након мускуларне примене зависи од протока крви кроз мишић, а зависи и од зрелости новорођенчета и основне болести (хипотермија, шок). Овај начин давања треба да се избегава уколико је потребно вишедозно давање лекова.

Орално давање лекова није добро проучено код акутно болесног превремено рођеног новорођенчета. Сазревање органа се односи на гастрични и интестинални рН, мотилитет, панкреасну активност и секрецију жучних киселина. Фреквенција храњења утиче на овај пут примене лекова. Многа новорођенчад имају гастроезофагусни рефлукс и одложено пражњење желуца. Све ово може утицати на одложену апсорпцију и даље на пик концентрације, као и тоталну количину апсорбованог лека. Због смањеног ацидитета у овој популацији дешава се повећана апсорпција киселински лабилних молекула, као што је пеницилин, а смањена апсорпција слабих органских киселина (фенитоин, феноталбитал). Апсорпција ентералних лекова је такође нарушена у стањима слабије перфузије. Код тешког БПД-а пасивна интестинална венска конгестија узрокована повишеним притиском десне преткоморе може такође да смањи апсорпцију (204). Букална, лингвална и ректална апсорпција су такође варијабилне код новорођенчета.

Непредвиђена апсорпција може постојати и за топикално дате лекове (205, 206). Код топикално датих лекова перкутана апсорпција је зависна од степена хидрације и површине на коју се примењује, а обрнуто је пропорционална дебљини *stratum corneum*-а. Зато овако дати лек код превремено рођеног новорођенчета може довести до велике системске експозиције леку.

Дистрибуција лека се односи на прераспodelу лека након апсорпције између различитих течности, органа и ткива. На дистрибуцију лека утиче: проток крви, рН и састав телесних течности и ткива, физичке и хемијске особине лека (солубилност, молекуларна маса, степен јонизације) и степен активности транспортера. Укупна количина воде варира код новорођенчади различите гестације и креће се између 85% код превремено рођеног новорођенчета до 75% код терминског новорођенчета (207-210). Садржај масног ткива иде од 0,7% код екстремно превремено рођеног новорођенчета до 12% код терминског. Ове разлике утичу на дистрибуцију хидросолубилних (нпр. аминокликозиди, ацетаминофен), липофилних (нпр. пропофол) и неполарних лекова (нпр. фентанил). Способност везивања лека за протеине је мања у раном периоду живота због ниже плазма концентрације протеина (албумина) и мањег афинитета. Код новорођенчета постоји и компетитивно везивање билирубина за лек, што је важно знати када постоји хипербилирубинемиа која се често среће у неонаталној популацији. У највећем броју случајева само слободан (невезан) лек пролази мембране, има фармаколошку активност, пролази метаболизам и подлеже елиминацији. Мерење концентрације лека обично подразумева мерење обе фракције, и везане и слободне. Иако концентрација лека у неонаталној популацији може бити нижа у поређењу са адултним вредностима, то не значи да заправо јесте, јер слободна фракција може бити еквивалентна или чак и виша.

Биотрансформација је процес када долази до конверзије липофилних лекова у поларне, хидрофилне деривате. Ови поларни молекули су обично инактивни, мада неки метаболити имају парцијалну активност. Биотрансформација може довести до продукције активних метаболита (теофилин) или токсичних продуката (код примене ацетаминофена). Јетра је главни орган за биотрансформацију, али и други органи као што су црева, плућа и бубрези учествују у метаболизму. Кључну улогу у биотрансформацији лека имају ензими. Они се могу поделити на оне који учествују у несинтетским

реакцијама 1. фазе (оксидација, редукција, хидролиза) или оне који учествују у синтетским реакцијама 2. фазе (глукуронидација, сулфатација, ацетилација). Метаболити који на овај начин настају се елиминишу путем жучи, урина или на неки други начин. Такође, они могу бити терапијски активни или допринети нежељеним ефектима.

Главни ензим који је укључен у 1. фазу је цитохром *P450*. Најчешћи цитохром *P450* су *CYP3A4* и *CYP3A5* изоформе које су одговорне за метаболизам око 50% лекова. Цитохром *P450* сазрева различитим темпом и на различит начин. Промене у ДНК за *CYP* могу бити такве да је метаболизам лека смањен или чак потпуно елиминисан или супротно – да је повећан. Што се тиче ензима 2. фазе сулфатација је релативно добро развијена, док ацетилација и глукуронидација нису (211-215). Сулфатација делимично компензује глукуронидацију, код новорођенчади која примају ацетаминофен, тако да доминирају сулфат-коњуговани метаболити (213). Глукуронидација је важна за метаболизам морфина и ацетаминофена.

Друга фаза метаболизма се доста разликује код терминске и претерминске новорођенчади. Новорођенчад генерално има редукован хепатички метаболизам и то може довести до повећане концентрације лека, одложеног клиренса, дужег полуживота оних лекова који захтевају биотрансформацију пре екскреције (205, 211, 216). Неки лекови индукују, неки инхибирају ензиме па давање појединих лекова може доста утицати на метаболизам других лекова. Флуконазол нпр. инхибира неке од *CYP*, а фенобарбитон их индукује. На метаболизам лекова у јетри утиче проток крви кроз јетру, телесна температура и стање болести. Ако новорођенче не може ефикасно да метаболише лек, високе концентрације активног лека могу довести до токсичног дејства лека. У одсуству одређених ензима новорођенче може да користи алтернативне начине метаболизма лека, када могу настати метаболити са другачијом активношћу и токсичним профилем.

Током фазе елиминације, бубрези су главни пут елиминације за непромењене лекове или метаболите процесом гломеруларне филтрације и реналног тубуларног транспорта (дистална тубулска реапсорпција, проксимална тубулска секреција). Други путеви елиминације су хепатобилијарни пут, преко коже и плућа. Степен гломеруларне филтрације (*Glomerular Filtration Rate – GFR*) полако расте након рођења, док тубуларна функција расте спорије, доводећи до гломеруларно тубуларне неравнотеже (217, 218). Испитивањем је показано да се половина адултне *GFR* постиже у 48. ГН (219). Ово постнатално повећање *GFR* настаје због повећања минутног волумена срца, смањења реналног отпора, редистрибуције протока крви и промена у мембранском пермеабилитету на унутрашњој базалној мембрани. На елиминацију лека такође утичу: хипоксемија, примена нефротоксичних лекова, хипоперфузија, хипотермија, бубрежна болест (220). Секреција лекова у проксималним тубулима користи транспортне системе који елиминишу органске анјоне. Тубулска секреција је мање развијена код новорођенчета чиме може да се објасни дужи полуживот нпр. пеницилина и фуросемида (211, 216, 221).

Сазревање билијарне елиминације се дешава брзо и достиже адултне вредности у првом месецу (220, 222). Јетра користи четири механизма за екскрецију лекова: метаболизам, екскреција у жучне путеве, фекална елиминација и ентерохепатична циркулација. Елиминација зависи од протока кроз јетру и метаболичког капацитета јетре. Лекови који се конјугују унутар јетре могу бити екскретовани у жуч, потом одлазе у црева, где може доћи, слично билирубину, до њихове деконјугације и поново

ентерохепатичне циркулације. Новорођенчад са инсуфицијенцијом јетре би требало да имају мониторинг лекова.

Транспортери имају значајну улогу у преузимању или уклањању лека. Они могу бити узрок израженијих нежељених ефекта на лекова. Транспортер П-гликопротеин достиже адултни ниво у узрасту од 3–6 месеци (223). Једна од његових улога је спречавање апсорпције. Смањена активност П-гликопротеина повећава опиоидну концентрацију у ЦНС-у чиме може да се објасни већа инциденца апнеје код новорођенчади која су изложена опиоидима (223).

Генетске варијације у ензимима који метаболишу лекове могу имати утицај на њихову активност. Велике интериндивидуалне разлике постоје за неколико различитих изоензима. Промене само у једном нуклеотиду у ДНК могу довести до другачије структуре протеина довољне да смањи, потпуно инактивише или повећа ензимску активност. Полиморфизми једног нуклеотида (*single nucleotide polymorphisms – SNP*) су идентификовани за многе *CYP*, а етничке варијације *SNP* помажу у предикцији активности (117). Полиморфизам за неонатални метаболизам је документован за одређене ензиме који учествују у метаболизму трамадола, морфина, пантопразола, изониазида (224-226). Варијације у метаболизму лекова тешко је понекад искључиво објаснити генетским факторима, степеном зрелости или неким другим особинама. Зато је важно да се разуме допринос генетске варијације у склопу сазревања фармакокинетских и фармакодинамских варијабли неког лека.

1.12.2. Волумен дистрибуције и клиренс лека

Волумен дистрибуције (*Vd*) дефинише се као хипотетички волумен у који је лек растворен. Рачуна се дељењем унете дозе лека са концентрацијом лека у крви и изражава се у *l/kg*. Помаже у одређивању жељеног пика концентрације. Лекови који имају висок капацитет везивања за протеине често имају мали *Vd*. Лек који је невезан за протеине не само да је биолошки активан него је доступан за метаболизам и за елиминацију. Новорођенчад типично има већи проценат слободног лека у односу на тотални због разлике у везивању за протеине. Висока концентрација билирубина и слободних масних киселина може да има компетитивну улогу у везивању лекова за протеине у неонаталној популацији.

Клиренс лека је волумен крви из кога се цео лек уклони у јединици времена. Пропорционалан је протоку крви и капацитету органа да метаболишу или уклоне лек из циркулације. Тотални клиренс обично рефлектује комбиновани клиренс мултиплих органа са различитом ензимском активношћу и различитим протоком.

Састав тела, ренална, хепатична функција и патофизиолошко стање могу да утичу на карактеристике фармакокинетике, нарочито на волумен дистрибуције и клиренс. Новорођенчад имају већи проценат екстрацелуларне течности и телесне воде у односу на већу децу. Превремено рођена новорођенчад имају највећи садржај воде (10, 117). Зато хидрофилни лекови који се дистрибуирају у води имају већи *Vd*, а чак и још већи код превремено рођене новорођенчади. Они са великим *Vd* ће имати нижу пик концентрацију осим уколико не добију веће дозе јер на тај начин превремено рођена новорођенчад могу да постигну исту пик концентрацију као терминска новорођенчад (10, 117). Такође, велики *Vd* ће имати она новорођенчад са асцитесом или хидропсом (10, 117).

За липофилне лекове, за оне који се дистрибуирају у масно ткиво, плазма концентрација ће бити нижа, Vd виши, а чак ће и елиминација бити нарушена јер је мање лека доступно за елиминацију. Веома незрела превремено рођена новорођенчад имају мало масног ткива, па ће зато имати мали Vd и мање ће дистрибуирати лекове у масно ткиво када је реч о липофилним лековима (бензодиазепин, фентанил), док велика новорођенчад, она која су рођена од мајки са дијабетесом ће имати велики Vd и мању плазма концентрацију лека за ову групу лекова (10, 117).

Они са мањом концентрацијом протеина ће имати више слободног лека који је фармаколошки активан и који се лакше дистрибуира у периферна ткива. Већа пропорција слободног лека се лакше елиминише и зато ће бити краћи полуживот лека. Ово може објаснити токсичност лекова при истој концентрацији. Лекови могу имати веома велики Vd ако се везују за протеине у периферним ткивима.

На рођењу елиминација лекова путем бубрега је неефикасна, што доводи до успореног клиренса и продуженог живота лека. GFR је зависна од протока крви. Након рођења, GFR расте значајно првих 10 дана, али мање код превремено рођене новорођенчади (227). Ово може довести до високе плазма концентрација лека. Зато је неопходно прилагођавање дозе лека у зависности од гестације и постнаталног узраста. Они са оштећењем бубрега могу имати значајно измењене Vd и клиренс. Новорођенчад са нарушеном функцијом бубрега могу имати и нарушен електролитни статус који може утицати на pH , што даље утиче на јонизацију молекула (10, 117). Акумулација органских киселина учествује процесом конкуренције у везивању за албумин, нарушавајући на тај начин Vd и доступност слободног лека. Уколико постоји конгестија јетре или слабија функција јетре долази до акумулирања активног лека због смањеног метаболизма лека и смањеног метаболизма првог пролаза. Уколико постоји срчано обољење може постојати конгестија јетре и слабија перфузија бубрега, па су сви делови диспозиције лека (апсорпција, дистрибуција, метаболизам и екскреција) нарушени (10, 117).

1.12.3. Фармакокинетички модели

Фармакокинетички модели описују математички однос између дозе која је дата и концентрације лека током времена након дате дозе. Криве концентрације лека-време описују диспозицију лека и основа су математичких модела.

Уклањање већине лекова може бити описано као кинетика првог реда када се константна пропорција или проценат лека уклања у јединици времена (нпр. 50% у једном полувременском интервалу). За лекове који подлежу кинетици првог реда, ако је виша концентрација, већа је количина уклоњеног лека у временском интервалу. Ово подразумева да постоји експоненцијални пад на кривуљи концентрација-време, а линеарни на логаритамској скали. Кинетику првог реда код новорођенчета имају нпр. гентамицин, ампицилин, фенобарбитон (10, 117). Полуживот елиминације код кинетике првог реда је независан од концентрације.

Кинетика нултог реда је нелинеарна кинетика. Овде се константна количина лека метаболише или елиминише током времена независно од концентрације лека у крви. Константа елиминације је варијабилна, са малим процентом лека који се метаболише на почетку и већим делом преосталог лека на крају. Полуживот елиминације је зависан од дозе лека. Веће дозе имају дужи полуживот. Назива се и сатурациона кинетика јер се може десити да веће количине лека комплетно засите ензиме или транспортне системе

тако да се они метаболишу или транспортују константну количину лека. За лекове који имају нулту кинетику, мало повећање дозе може довести до диспропорционално великог повећања серумске концентрације. Код новорођенчета лекови који показују сатурациону кинетику са терапијским дозама су: кофеин, фуросемид, индометацин, фенитоин, етанол и друге помоћне супстанце (10, 117).

1.12.4. Оптимизовање антибиотске терапије на основу фармакокинетичких принципа

Да би антибиотска терапија у сепси била ефикасна требало би познавати: максималну концентрацију лека, површину испод криве (*area under the curve* – *AUC*) и време или проценат дозног интервала (% времена) када је концентрација лека изнад минималне инхибиторне концентрације (*minimal inhibitory concentration* – *MIC*). Ефикасна терапија подразумева оптимизовање: C_{max}/MIC (C_{max} – максимална концентрација лека), AUC/MIC и $\%T > MIC$. Антимикробни лекови могу да се поделе у три групе: *concentration-dependent killing*, *time-dependent killing* и *time-dependent killing with some moderate persistent effects* (10). Главне групе антибиотика које су зависне од концентрације укључују аминогликозиде и метронидазол. Пошто дејство гентамицина зависи од концентрације, већом дозом постиже се већа максимална концентрација лека у плазми (C_{max}) и ефикасније убијање микроорганизама. Гентамицин има и значајан постантибиотски ефекат, што значи да што је већа C_{max} , више бактерија је супримирано након што се ниво лека смањи. Режим дозирања једном дневно код одраслих је повезано са бољим ефектом и мањом токсичношћу. Код новорођенчета мерење пика концентрације и концентрације лека пре наредне дозе је пожељно уколико се наставља са антибиотском терапијом након две дозе лечења (10, 117). Антибиотици који су зависни од концентрације могу да захтевају другачију учесталост дозирања како би се оптимизовало њихово дејство очувањем C_{max}/MIC (10).

Главне класе антибиотика које су зависне од времена су: бета-лактамски антибиотици (пеницилин, цефалоспорини, карбапенеми и монобактами) и линкозамиди (клиндамицин и линкомицин). Ефикасност ампицилина је повезана са временом колико се концентрација одржава изнад *MIC*-а. За ампицилин убијање почиње да се дешава када је концентрација 2 пута већа од *MIC*-а (10). Повећање концентрације ампицилина на 4 пута више од *MIC*-а не смањује број бактерија (10). За разлику од гентамицина, овај антибиотик нема постантибиотски ефекат, па се бактеријски раст може јавити када концентрација падне испод *MIC*-а. Зато бета-лактамски антибиотици захтевају много чешће дозирање или дугачко време давања инфузије да би се одржао ниво изнад *MIC*-а макар 50% времена (10).

Гликопептиди, оксазолидинони, флуорохинолони, полимиксини, даптомицин, азитромицин и тигециклин су примери концентрацијски зависних антибиотика. Убијање бактерија ванкомицином је независно од концентрације. Ванкомицин има скроман постантибиотски ефекат, такав да су више концентрације повезане са продуженим убијањем чак и када концентрација падне. Његова ефикасност је повезана са AUC/MIC циљаним вредностима.

1.12.5. Нежељене реакције на лекове и грешке у преписивању лекова

Фармакодинамика објашњава однос између концентрације лека у крви и биохемијских и физиолошких ефеката на тело (211, 228, 229). Дејство лека може бити или ефикасност или токсичност.

Проучавање нежељених реакција на лекове обухвата детекцију, процену узрочности и тежине нежељене реакције. По једној студији, 50% новорођенчади имало је мултипле нежељене реакције на лекове, а нежељене реакције су се јавиле код 30% новорођенчади, а према једној другој студији код 44% нежељених реакција на лекове био је потребан специфичан третман (230). Узроци нежељених реакција су недостаци специфичних неонатолошких формулација лекова, честа примена више лекова истовремено, незрелост органа и функција и присутност болести које повећавају ризик појаве нежељених реакција на лекове (117).

Најчешће грешке које се тичу преписивања лекова, а које се могу превенирати су: неадекватна доза, лекови који су неадекватни за медицинско стање, неуспех у мониторингу нежељених реакција на лекове, неуспех у комуникацији (нпр. оних који ординирају и оних који учествују у прављењу терапије) и немогућност праћења концентрације лекова (117).

1.13. Лечење сепсе новорођенчета

Циљ лечења инфекције је ерадикација патогена, минимизовање токсичности и спречавање резистенције микроорганизама. Антиинфективни лекови су једна од најчешћих група лекова која се прописује неонаталној популацији за време боравка у јединици интензивне неге.

Резултат хемокултуре често није доступан 48 до 72 сата, а одлагање лечења ране неонаталне сепсе повећава ризик од морбидитета и морталитета (231).

Емпиријска антибиотска терапија односи се на иницијални избор антибиотика док се чекају резултати микробиологије. Базира се на предвиђању могућег узрочника инфекције. Емпиријска терапија треба да буде таква да покрива широк спектар патогена који могу бити узрочници инфекције. Широко спектрални антибиотици односе се на појединачни или више антибиотика који поседују активност на велики број патогена.

Циљана или дефинитивна терапија се односи на терапију која је циљано усмерена на специфични патоген након микробиолошке идентификације. Као и емпиријска терапија, она се може састојати од једног лека или више лекова, али не треба да буде шири спектром од онога што је неопходно за лечење одређеног патогена.

Уколико се дуго наставља са терапијом широког спектра постоји ризик од нежељених ефеката самог лека и антимикуробне резистенције. Ово непотребно излагање антибиотцима може довести до нарушавања и измене у микробиому црева новорођенчета што може имати дугорочне последице. Како већина хемокултура даје резултат за 24–36 сати, реevaluацију терапије треба радити након 48 сати. Уколико патоген није откривен и бактеријска или гљивична инфекција се сматрају мало вероватнима, терапију треба прекинути како би се избегло непотребно излагање

антибиотицима. Након 48 сати идеално би било донети јасну одлуку да ли се терапија наставља, сужава или прекида.

У препорукама SSC (28) наводи се да је коришћење антибиотика уског спектра неопходно што пре након добијања налаза антибиограма. То је врло важно јер се на тај начин смањује токсично дејство лека и избегава његова продужена примена. Уколико патоген није изолован, саветује се давање антибиотика са најужим спектром или престанак примене антибиотика. Као јака препорука у овом водичу наводи се неопходност започињања терапије што пре, уколико је могуће унутар једног сата од препознавања знакова септичног шока, док се као слаба препорука са мањим нивоом доказа наводи започињање терапије унутар 3 сата, ако постоји дисфункција органа у склопу сепсе, али у одсуству шока.

Америчка академија за педијатрију и Светска здравствена организација препоручују ампицилин или пеницилин у комбинацији са гентамицином као емпиријску терапију за новорођенчад са сумњом на рану неонаталну сепсу (63, 232, 233). Ампицилин делује на многе Грам-позитивне бактерије, укључујући *GBS* и *L. monocitogenes*, као и на неке Грам-негативне патогене (234). Гентамицин делује на већи број Грам-негативних бактерија, укључујући и ампицилин резистентну *E. coli* (234). Остале предности ове комбинације укључују релативно ниску цену и велико искуство са овом комбинацијом (235). Комбинација ампицилина и гентамицина остаје емпиријска терапија за рану неонаталну сепсу.

1.13.1. Ампицилин

Пеницилини, као што је ампицилин, релативно су нетоксични за одојчад (235). Ретки нежељени ефекти укључују алергијске реакције, неутропенију и конвулзије код великих доза (236). Упркос широкој примени интрапарталне антибиотске терапије, *GBS* је и даље водећи узрок ране неонаталне сепсе (53). *GBS* изолати су осетљиви на бета-лактамске антибиотике, укључујући пеницилин и ампицилин (237, 238). Ампицилин је такође лек избора за инфекције чији је узрочник *Enterococcus* и *L. monocytogenes* (239, 240). Постоји тренд повећања случајева ране неонаталне сепсе који су изазвани ампицилин резистентним сојевима *E. coli* (51, 241-243). Због широке употребе ампицилина као интрапарталне профилаксе препоручене још од 1996. године, расте удео инфекција које су изазване ампицилин резистентном *E. coli*, нарочито међу превремено рођеном новорођенчади и новорођенчади са веома малом телесном масом (242, 244, 245). Продужено трајање интрапарталне примене ампицилина пре рођења такође повећава ризик од ране неонаталне сепсе изазване ампицилин резистентном *E. coli* (246).

1.13.2. Гентамицин

Аминогликозиди, као што је гентамицин, показују активност против Грам-негативних бактерија и обезбеђују синергију са пеницилинима против *GBS*, *S. aureus*, ентерокока и *L. monocytogenes* (239, 247). Додатне предности су ретка резистенција и ниска цена у поређењу са многим новијим антибиотицима (248). Иако постоји пораст инфекција изазваних сојевима ампицилин резистентне *E. coli*, резистенција на

гентамицин код *E. coli* је ретка (234). Показано је да је у 45% инвазивне *E. coli* инфекције *E. coli* била резистентна на ампицилин, али да је у 96% била осетљива на гентамицин (249).

Највећи ризици код примене гентамицина су ризици од ототоксичности и нефротоксичности (250). Високе дозе аминогликозида могу оштетити сензорне ћелије што доводи до неповратног губитка слуха (250). Нефротоксичност се обично манифестује као реверзибилна немогућност концентрације урина, заједно са протеинуријом (235). Ови ризици се могу смањити праћењем нивоа лека у крви. Токсичност се понекад јавља чак и при ниским концентрацијама и при краткој примени лека (235). Процењено је да 1 од 500 особа има мутацију митохондријалне ДНК која повећава ризик од губитка слуха приликом примене аминогликозида, чак и када су концентрације лека унутар терапијског опсега (251). Интересантан податак је да аминогликозиди могу појачати ефекат буке из околине на *cochlea* у развоју, тако да чак и ниске концентрације гентамицина могу довести до ототоксичности ако се дају у окружењу са више буке, што се понекад дешава у јединицама интензивне неге (252). Дугорочни штетни ефекти излагања гентамицину у раном животу остају нејасни.

Такође интересантан податак који је везан за примену аминогликозида у раној неонаталној сепси, а посебно код превремено рођене новорођенчади је њихов потенцијално вазодилаторни ефекат. Овај ефекат аминогликозида је показан у миокарду и периферним крвним судовима (253-255) и сматра се да потиче од антагонизма ових лекова на *flux* Ca⁺⁺ на ћелијској мембрани (254, 256). У једном испитивању (257) коришћена је база која обухвата 330 неонаталних интензивних неге и новорођенчад која су рођена између 1997–2010. године. У овој студији је показано да је повећан ризик од отвореног *ductus arteriosus*-а који је био удружен са применом гентамицина. Тај ризик је био ограничен на новорођенчад <26ГН и >32ГН. Када је реч о групи >32ГН то се поклапало и са анималним моделом у истој студији где је показан већи утицај гентамицина на *ductus arteriosus* код терминских него код претерминских мишева (257). Већи утицај гентамицина на кисеоником индуковану констрикцију код терминске новорођенчади него код претерминске се може објаснити најпре развојним разликама сензора за кисеоник који такође сазревају временом. Новорођенчад код којих је у терапији коришћен *Piperacillin/Tazobactam* имала су мању потребу за медицинским и хируршким лечењем отвореног *ductus arteriosus*-а (258). Закључак је био да, док се не обаве будућа истраживања, излагање аминогликозидима у дужем периоду треба спроводити само код оне новорођенчади код које постоје јасни докази за то.

1.13.3. Препоруке *NICE*-а за лечење ране неонаталне сепсе

NICE је у својим препорукама из 2021. године (83) објавио део који се тиче антибиотске терапије. Уколико је донета одлука да се почне са антибиотском терапијом, савет је да се антибиотик да унутар једног сата од доношења одлуке (83). По овим препорукама емпиријска терапија првог избора јесте бензилпеницилин са гентамицином, осим уколико микробиолошки подаци и микробиолошки надзор не указују на резистенцију, па је неопходно употребити други антибиотик. Доза пеницилина је 25 *mg/kg* на сваких 12 сати. Савет је да треба размотрити примену на сваких осам сати на основу клиничке слике, уколико је нпр. клиничко стање веома тешко. Почетна доза гентамицина је 5 *mg/kg*, а доза може бити 4–7 *mg/kg*. Докази подржавају давање гентамицина у дози од 5 *mg/kg* сваких 36 сати у једној дози. Требало би користити краћи

дозни интервал уколико је клиничка слика новорођенчета тешка и уколико је изолована Грам-негативна бактерија. Требало би пратити концентрацију гентамицина. Уколико постоје докази за Грам-негативну сепсу треба додати још један антибиотик који има активност на Грам-негативне бактерије (нпр. цефотаксим), а уколико је потврђена Грам-негативна инфекција треба искључити бензилпеницилин. По овим препорукама, *CRP* би требало измерити након 18–24 сата од започињања терапије. Уколико је налаз хемокултуре позитиван (осим уколико је узрочник *Coagulase-negative staphylococci – CoNS*) савет је урадити лумбалну пункцију. Препоруке које се односе на трајање антибиотске терапије јесу да се прекине са применом антибиотика након 36 сати уколико је хемокултура стерилна и уколико сумња на сепсу није клинички јака, као и ако нема клиничких знакова за инфекцију, а ниво *CRP*-а је умирујући. Уколико је доказана инфекција у одсуству менингитиса, препорука је да терапија траје 7 дана или уколико није доказана инфекција, али је постојала висока сумња на сепсу. Уколико је клиничко стање такво да није дошло до потпуног опоравка, треба наставити са применом терапије и након седам дана или уколико изоловани патоген то изискује, уз савет да се потражи и савет микробиолога уколико је неопходно. Ако се примена антибиотика наставља и након 36 сати, потребно је сваких 24 сата урадити евалуацију за наставак терапије на основу клиничке сумње, прогресије болести, тренутног стања и вредности *CRP*-а. Постоје и препоруке за мерење концентрације гентамицина (83). Уколико је планирана друга доза, потребно је пре давања друге дозе измерити концентрацију лека у крви. Прилагодити интервал дозирања циљајући да концентрација лека непосредно пре друге дозе буде мања од 2 mg/l, а ако се даје више од три дозе, циљати да концентрација непосредно пре следеће дозе буде 1 mg/l. Не треба одлагати следећу дозу у ишчекивању вредности концентрације лека осим уколико постоје докази нарушене бубрежне функције. Високе концентрације лека пре следеће дозе су повезане са већим ризиком од нежељених ефеката. Мерење пика концентрације гентамицина треба размотрити у случајевима едема, макрозомичног новорођенчета, неодговарајућег одговора на терапију, доказане Грам негативне-сепсе. За одређивање пика концентрације треба узимати крв 1 сат након датог гентамицина. Уколико новорођенче има Грам-негативну сепсу или стафилококну инфекцију, размотрити повећање дозе гентамицина уколико је пик концентрација мања од 8 mg/l.

1.13.4. Потенцијално друге комбинације емпиријских антибиотика

У *Cochran*-овој анализи која је објављена 2021. године (259) вршена је анализа различитих антибиотских режима за рану неонаталну сепсу. Ова анализа оцењена је као анализа са доказима ниског степена сигурности (*Grade low evidence*). Процењивано је пет различитих комбинација антибиотика. Вршена су следећа поређења: ампицилин плус гентамицин са бензилпеницилином плус гентамицином, пиперацилин плус тазобактам са амикацином, тикарцилин плус клавуланска киселина са пиперацилином плус гентамицин, пиперацилин са ампицилином плус амикацин и цефтазидим са бензилпеницилином плус гентамицин. Није било разлике у морталитету, тешким нежељеним догађајима, потреби за циркулаторном подршком, нефротоксичности, неуролошким развојним оштећењима, некротизирајућем ентероколитису. Ни у једној студији није вршена процена потребе за респираторном потпором, као и ототоксичност. Закључак је био да су докази недовољни да би се предност дала једном антибиотском режиму у односу на други. Не постоји супериорни режим који би надвладао остале, а

наводи се да постоји потреба за великим рандомизираним клиничким студијама које би процењивале различите антибиотске режиме у раној неонаталној сепси.

1.13.5. Терапија септичног шока

Предоминантни узрок смрти у септичном шоку је вазомоторна парализа (260). Педијатријски септични шок је удружен са тешком хиповолемијом. Супротно одраслима, низак срчани минутни волумен, а не ниска системска васкуларна резистенција је удружена са морталитетом у педијатријском септичном шоку (261-265).

У 2001. години, светско Удружење за критичну негу (*Society of Critical Care Medicine – SCCM*) и Европско удружење за интензивну негу (*European Society of Intensive Care Medicine – ESICM*) покренули су Кампању за борбу против сепсе (*Surviving Sepsis Campaign (SSC)*) заједно са интернационалним Форумом за сепсу. Примарни циљ је био да се издају препоруке засноване на доказима за реанимацију и терапију пацијената са сепсом. Први водичи су објављени 2004. године и ревидирају се на сваке четири године.

У последњем водичу који је објављен 2020. године (28) објављено је 77 препорука за терапију деце са септичним шоком и дисфункцијом органа због сепсе од којих је 6 са јаком препоруком, 52 са слабом, 9 је окарактерисано као најбоља пракса, а за 13 се није могла дати препорука. Препорука је оцењена као јака када је подржана од стране *SSC* тако да жељени ефекти неке интервенције или лека јасно надјачавају нежељени ефекат. Препорука је оцењена као слаба када се *SSC* изјаснио да јесте за ту препоруку уз напомену да ће она имати жељени ефекат који ће вероватно надјачати нежељени ефекат, али због недостатка квалитетних доказа или због тога што су ризик и бенефит скоро уједначени, она не може бити оцењена као јака. Ови ставови и препоруке односе се на педијатријску популацију од новорођенчади са пуних 37 ГН до 18. године живота. Препоруке се не односе на инфекцију било да је она са или без *SIRS*-а уколико нема акутне органске дисфункције. Такође, врло важна напомена која се тиче неонаталне популације је да се препоруке не односе на превремено рођену новорођенчад.

Неки од примера најбоље праксе (*best practice statement*) (28) који се наводе су: 1. имплементација протокола и водича за терапију деце са септичним шоком или органском дисфункцијом удруженом са сепсом, 2. узимање хемокултуре пре започињања антимикуробне терапије, уколико то не одлаже администрацију антибиотика, 3. примена емпиријских антибиотика широког спектра, једног или више, како би се покрио могући спектар изазивача сепсе, 4. сужавање емпиријског антибиотског спектра оног момента када је познат патоген и његова сензитивност, 5. дневна процена деце са септичним шоком и дисфункцијом органа због сепсе и реevaluација антибиотске терапије након 48 сати, 6. одређивање дужине антибиотске терапије, пре свега према месту инфекције, природи патогена, времену потребном за стерилизацију позитивне хемокултуре, уз податак да нема доказа да је тежина сепсе значајна детерминанта оптималног трајања терапије. Већина студија је предложила да је краћа примена антибиотика повезана са сличним клиничким исходима као и дужа примена, укључујући и неонаталну бактеријемiju (266, 267). Ипак, постоје и студије које су показале да је дужа примена антибиотика супериорнија, као нпр. 14 дана антибиотске терапије у односу на 7 дана за терапију неонаталне *S. aureus* инфекције (268).

Неке од јаких препорука (*strong recommendation*) (28) су: 1. започињање антимикуробне терапије што пре, по могућству унутар једног сата од момента

постављања дијагнозе, 2. уклањање интраваскуларних линија за које се утврди да су извор инфекције, 3. започети са применом инфузије, а не примењивати болусе течности уколико нема хипотензије, 4. не саветује се рутинска примена инхалаторног азот-оксида, 5. не примењивати инсулин да би се одржала вредност глукозе испод $7,8 \text{ mmol/l}$, уз напомену да у пракси постоји консензус да циљана вредност гликемије буде испод 10 mmol/l , па се сматра да је разумна терапија инсулином уколико је вредност гликемије изнад ове вредности. Вредности гликемије када треба искључити инсулинску терапију су $7,8\text{--}8,3 \text{ mmol/l}$.

Неке од слабијих препорука (*weak recommendation*) (28) су: 1. имплементација системског скрининга код деце која су акутно оболела; 2. код деце са дисфункцијом органа која је удружена са сепсом, али у одсуству шока, терапију треба почети такође што пре, по могућству унутар 3 сата од постављања дијагнозе; 3. деци која нису имунски компромитована и која нису у ризику од патогена који је мултирезистентан не саветује се рутинска примена емпиријске мултипле антимикробне терапије која је усмерена на исти патоген у сврху синергије, осим када постоји јака сумња или је доказана инфекција *GBS* када примена емпиријске антимикробне терапије усмерене на исти патоген у сврху синергије може бити индикована; 4. индикована је администрација до $40\text{--}60 \text{ ml/kg}$ болуса ($10\text{--}20 \text{ ml/kg}$ по једном болусу) течности током првог сата, титрирано према маркерима срчаног минутног волумена; 5. предност се даје примени кристалоида у односу на албумин; 6. предност се даје примени балансираних кристалоида у односу на $0,9\%$ слани раствор за иницијалну стабилизацију деце; 7. не користити клиничке знаке да би се септични шок сврстао као 'топли' или 'хладни'. Велики број студија показао је слабу корелацију клиничке процене са срчаним индексом и системском васкуларном резистенцијом (269-272); 8. саветује се праћење тренда вредности лактата; 9. предност се даје примени епинефрина и норепинефрина у односу на допамин. Ако пацијент има неадекватну перфузију након примене $40\text{--}60 \text{ ml/kg}$ течности треба почети са давањем вазоактивних лекова. Уколико епинефрин или норепинефрин нису доступни, допамин се наводи као могућа терапија избора. Епинефрин се користи када постоји миокардна дисфункција и низак срчани минутни волумен, а норепинефрин да би се повећала системска васкуларна резистенција, па би избор зависио од физиологије пацијента и хемодинамике. Нема података о томе када се шок сврстава у категорију рефракторног. Сви вазоактивни лекови се могу дати на периферну венску линију или интраосеално, али треба обезбедити централни венски приступ што пре; 10. уколико постоји потреба за високим дозама катехоламина може се додати вазопресин уз даљу титрацију катехоламина; 11. саветује се покушај неинвазивне респираторне подршке код деце са акутним респираторним дистрес синдромом (*Acute respiratory distress syndrome – ARDS*) због сепсе, а у одсуству јасних знакова за интубацију; 12. треба пробати са пронаторним положајем код деце са сепсом и тешким обликом *ARDS*-а најмање 12 сати у току дана; 13. применити инхалаторни азот-оксид (*iNO*) као терапију спасавања код рефракторне хипоксемије; 14. не саветује се употреба *i.v.* хидрокортизона уколико је примена течности или вазопресорне терапије адекватна за успостављање хемодинамске стабилности, али се он може и не мора дати уколико примена течности и вазопресора нису довољни за успостављање хемодинамске стабилности; 15. не саветује се суплементација левотиросином у септичном шоку код деце која су еутироидна; 16. саветује се примена антипиретика или пермисивни приступ повишеној телесној температури. Повишена температура је физиолошки одговор на сепсу и остаје нејасно да ли је повишена температура добра (273) или штетна (274); 17. не суздржавати ентералну исхрану само на основу примене вазоактивних инотропних лекова. Ентерална исхрана није контраиндикована код деце са септичним шоком након адекватне хемодинамске стабилизације; 18. ентерална исхрана треба да буде преферирани начин

исхране. Сачекати са парентералном исхраном првих седам дана. Секундарна анализа *PEPaNIC* студије показала је да суздржавање од парентералне исхране код терминске новорођенчади има бенефит (275, 276), иако је било повезано са нежељеним ефектима тешке хипогликемије (275). Дугорочно праћење након 2 године од ове студије је показало да незапочињање парентералне исхране недељу дана није утицало на антропометријске параметре, здравствени статус, али је утицало на побољшање одређених домена неурокогнитивног развоја (277); 19. не саветује се мерење волумена гастричних резидуа; 20. не саветује се примена селена, као ни суплементација глутамином, примена аргинина, цинка, витамина Ц и тиамина; 21. не саветује се акутна надокнада дефицита витамина Д у терапији септичног шока. Уколико се региструје дефицит витамина Д његова надокнада треба да иде према стандардним водичима, независно од присуства сепсе (278); 22. не саветује се трансфузија еритроцита код хемодинамски стабилног детета уколико је $Hg \geq 7 \text{ g/dl}$. Према *TAXI (Transfusion and Anemia Expertise Initiative)* водичима из 2018. године, за хемодинамски стабилно дете се подразумева да је средњи артеријски притисак (*mean arterial pressure – MAP*) изнад 2 *SD* нормалне вредности, као и да нема потребе за повећањем доза вазоактивних лекова најмање 2 сата (279); 23. не саветује се трансфузија тромбоцита само на основу вредности тромбоцита код пацијената који не крваре. У рандомизираној клиничкој студији код новорођенчади рођених испод 34. ГН поређена је примена трансфузије тромбоцита на вредности тромбоцита које су биле $50.000/mm^3$ и $25.000/mm^3$ (280). Више нежељених ефеката и смртних исхода је било забележено код новорођенчади која су добијала тромбоците при вишим вредностима (280). Сматра се да постоји ризик од спонтаног крварења када је вредност тромбоцита $10-20.000/mm^3$; 24. не саветује се профилактicka примена плазме код деце која не крваре и са коагулационим абнормалностима. Профилактicka примена се односи на ситуацију када постоји абнормални тест коагулације, али нема активног крварења. Опсервационе студије говоре у прилог лошијег исхода код оних који су примили плазму (281, 282). Поједине групе пацијената могу имати бенефит од профилактicke примене плазме, као што су они код којих се региструје погоршање тестова коагулације и који су у високом ризику од дисеминоване интраваскуларне коагулопатије; 25. не саветује се измена плазме код деце са септичним шоком без мултипле органске слабости удружене са тромбоцитопенијом (*Thrombocytopenia-associated multiple organ failure – TAMOF*), док се не може ни саветовати ни не саветовати измена плазме код септичног шока који је удружен са *TAMOF*. *TAMOF* је инфламаторни фенотип сепсом индуковане органске дисфункције који се презентује као нова појава тромбоцитопеније и развијена мултипла органска дисфункција (283, 284); 26. могућа је замена бубрежне функције за превенцију преоптерећења течношћу код деце са септичним шоком уколико не реагују на рестрикцију уноса течности и диуретску терапију. Не постоје дефинитивне студије које говоре у прилог томе да је замена бубрежне функције боља у односу на ограничавање течности и примену диуретика; 27. не саветује се рутинска примена имуноглобулина код деце са септичним шоком или органском дисфункцијом у склопу сепсе, мада поједини пацијенти могу имати корист од примене имуноглобулина. Мултицентрична студија примене поликлоналних имуноглобулина код 3.493 новорођенчади са сумњом или доказаном сепсом није показала значајну разлику у морталитету и главним нежељеним исходима (82).

Нису се могле издати препоруке за (28): 1. употребу лактата у циљу стратификације деце у групе оних која су у високом ризику у односу на ону која су у ниском ризику за септични шок; 2. циљане вредности средњег артеријског притиска. Препорука је да *MAP* треба да буде између 5. и 50. перцентила или изнад 50. перцентила за узраст. Прихватљиве циљане вредности могу бити и ниже, ако су други хемодинамски

параметри (ментални статус, перфузија, диуреза, лактати) у побољшању. Када директно мерење *MAP*-а није изводљиво, мерење систолног притиска је прихватљиво, док претходна препорука да се циља перфузиони притисак (разлика *MAP*-а и централног венског притиска) није више подржана (285); 3. примену вазоактивних лекова уколико нема пласиране централне венске линије, уз напомену да се у пракси то ради; 4. додавање инодилататора код деце са септичним шоком и срчаном дисфункцијом и поред примене других вазоактивних лекова; 5. интубацију оне деце која имају рефракторни шок након примене течности, као и катехоламински резистентни шок, иако се у пракси то често ради. Високи метаболички захтеви за рефракторни шок на које указује прогресивна лактична ацидоза и *end*-органска дисфункција могу се ублажити раном инвазивном механичком вентилацијом (286-288); 6. примену високофреквентне вентилаторне потпоре у односу на конвенционалну механичку вентилацију; 7. циљану вредност калцијума, тако да би требало циљати нормални опсег вредности; 8. рану хипокалоријску трофичку ентералну исхрану уз повећање до пуне ентералне исхране или рану пуну ентералну исхрану код септичног шока код деце која немају контраиндикације за ентералну исхрану. У пракси обично се започиње ентерална исхрана након 48 сати код оних који немају контраиндикације и повећава се постепено док се не постигну нутритивни циљеви; 9. циљане вредности хемоглобина код хемодинамски нестабилне деце.

Амерички колеџ за лечење у критичној медицини издао је 2017. године параметре клиничке праксе (*Clinical Practice Parameters*) за хемодинамску подршку у педијатријском и неонаталном шоку (285), а које су засноване на препорукама из 2014. године, које су надоградња препорука из 2002/2007. године. Препоруке су класификоване као препоруке првог степена и то су јаке препоруке, и препоруке другог степена, а то су слабе препоруке. На основу коришћене литературе препоруке могу бити нивоа А и оне су базиране на контролисаним рандомизираним студијама и минимум једном мета-анализом, препоруке нивоа Б које су базиране на рандомизираним клиничким студијама, препоруке нивоа Ц које су базиране на кохортним студијама и студијама случај-контрола и препоруке нивоа Д које су базиране на мишљењу експерата и приказима случаја. Ове препоруке су дефинисане за педијатријски шок и одвојено за неонатални шок. Када је реч о неонаталном шоку, оне се односе и на терминску и на превремено рођену новорођенчад.

Овде се наводи (285) да неонатални септични шок треба разликовати од кардиогеног шока. Свако новорођенче код ког постоји шок са хепатомегалијом, цијанозом, шумом, различитим притисцима на горњим и доњим екстремитетима или пулсевима захтева примену инфузије простагландина док се не искључи комплексна конгенитална срчана мана. Поступци који се наводе као неопходни у првом сату од тренутка појаве клиничких знакова у неонаталном шоку су означени као ниво доказа 1Ц и то су: одржавање дисајних путева, оксигенације и вентилације, обнављање циркулације, одржавање циркулације и циљаних вредности срчане фреквенције, а крајњи циљ терапије (ниво доказа 1Ц) би био: капиларно време пуњења испод 2 секунде, топли екстремитети, диуреза већа од 1 ml/kg/h , одржавање нормалне вредности глукозе, калцијума, крвног притиска и менталног статуса, разлика у пре и постдукталној циркулацији мања од 5%, сатурација 95%. Наводи се да критично оболело новорођенче може имати веома брз пад систолног и дијастолног притиска због чега је потребно стално праћење. На време урађена интубација и започета механичка вентилација би требало да смање дисајни напор и омогуће најбољу оксигенацију и перфузију. Фармаколошке мере при интубацији поред адекватне терапије течношћу укључују примену атропина како би се спречила хемодинамски значајна брадикардија. Морфин, пропофол, барбитурати,

високе дозе бензодиазепа могу довести до хемодинамске нестабилности, те се не саветују. У овим препорукама нарочито код претерминске новорођенчади се не саветује интраосеални приступ (ниво препоруке 1Д). Што се тиче болуса течности, може се дати 10 ml/kg уз праћење евентуалног развоја хепатомегалије и повећаног дисајног рада. До 60 ml/kg се може дати и у првом сату. Као први избор вазоактивне потпоре предност се даје допамину, али треба узети у обзир његов утицај на плућну васкуларну резистенцију. Комбинација малих доза допамина ($<8\mu\text{cg/kg/min}$) уз добутамин (до $10\mu\text{cg/kg/min}$) се може дати, а уколико нема одговора, треба дати епинефрин у дози од 0,05–0,3 $\mu\text{cg/kg/min}$ (ниво доказа 1Ц).

Након првог сата (ниво препоруке 1Ц), овде се наводи (285) да су циљеви одржавање перфузије, крвног притиска, централне венске сатурације кисеоником (*Central venous oxygen saturation* – ScvO_2) изнад 70%, *CI* (*cardiac index*) изнад 3.3 l/min/m², проток кроз горњу шупљу вену изнад 40 ml/kg/min. Крајњи терапијски циљеви (ниво доказа 1Ц) су исти као и након првог сата уз додатак за вредности ScvO_2 , протока кроз горњу шупљу вену, *CI*, одржавање нормалних вредности *INR*-а, одсуство десно-левог шанта, трикуспидне регургитације, слабости десног срца, нормалног анјонског гапа. Губитак течности и перзистентна хиповолемија због капиларног лика може да се настави данима. Кристалоиди су терапија избора ако је $\text{Hg}>12\text{ g/dl}$. Трансфузија еритроцита се може дати ако је вредност Hg мања од 12 g/dl. Диуретици су индиковани код хиперволемичних пацијената. Што се тиче хемодинамске подршке петодневна, шесточасовна инфузија пентоксифилина може да се да за реверзију шока код *VLBW* беба. Примена пентоксифилина у терапији сепсе подржана је са малим нивоом доказа јер утиче на морталитет и дужину хоспитализације и од стране *Cochrane*-а (289). Код терминске новорођенчади који имају перзистентну плућну хипертензију, *iNO* треба дати у дози од 20 ppm. Норепинефрин може бити од користи код рефракторне хипотензије, али ScvO_2 треба да се одржи изнад 70%. Хидрокортизон се може додати ако постоји адренална инсуфицијенција, која се дефинише као пик кортизола након примене *ACTH* који је $<18\mu\text{g/dl}$, или базални кортизол $<4\mu\text{g/dl}$ или базални кортизол $<18\mu\text{g/dl}$ ако постоји потреба за инотропном подршком. Укупно трајање артеријског умбиликалног катетера треба ограничити на 5 дана, а венског умбиликалног катетера на 14 дана. Када постоји рефракторни шок треба искључити несептичне узроке шока (конгениталне срчане аномалије, урођене грешке метаболизма, критично велики *ductus arteriosus*, пнеумоторакс, перикардну ефузију, губитак крви, хипоадренализам, хипотиреоидизам). Када се све то искључи избор је примена *ЕСМО* (*Extracorporeal membrane oxygenation*) (ниво доказа 1Ц).

Треба имати у виду да су у септичном шоку принципи фармакокинетице нарушени, што се огледа повећањем волумена дистрибуције због примене понекад веће количине течности и капиларног цурења, смањењем клиренса антибиотика због нарушене реналне и хепатичне перфузије и органске дисфункције, присуством веће количине невезаног лека због хипоалбуминемије, што доводи и до повећаног клиренса.

1.14. Рани неонатални менингитис

1.14.1. Епидемиологија, етиологија, патогенеза

Менингитис се најчешће јавља у неонаталном периоду живота, са инциденцом од приближно 0,3 на 1.000 живорођених у развијеним земљама (290, 291). Инциденца је вероватно и виша, јер 30% до 70% беба нема учињену лумбалну пункцију (51, 292). Смртност због менингитиса је између 10% и 15% код терминске новорођенчади (293) и до 25% код превремено рођене новорођенчади (294). Учесталост менингитиса код асимптоматске новорођенчади са факторима ризика за инфекцију (295-299) и превремено рођене новорођенчади са респираторним дистресом, али без других знакова сепсе (300-302) је изузетно ниска. Па ипак 20% до 30% новорођенчади са културолошки доказаном раном неонаталном сепсом има истовремено и бактеријски менингитис (303, 304), док 15% до 38% новорођенчади са потврђеним менингитисом има негативну хемокултуру (292, 303, 305-307). Зато негативна хемокултура не може искључити менингитис. Уколико се лумбална пункција ради само код новорођенчета са бактеријемјом може се десити да се не постави дијагноза менингитиса.

Као и неонатална сепса, и неонатални менингитис се може према времену јављања поделити на рани (онај који се јавља у првих 72 сата живота) и касни неонатални менингитис. Рани неонатални менингитис настаје вертикалном трансмисијом патогена и повезан је са компликацијама порођаја и трудноће.

Најчешћи узрочници раног неонаталног менингитиса су као и код ране неонаталне сепсе *GBS* и *E. coli*. *GBS* је најчешћи узрок менингитиса и узрочник је у око 40% раног неонаталног менингитиса. Грам-негативни ентерични бацили су узрочници у око 30–40% случаја неонаталног менингитиса, а *E. coli* чини око 50% Грам-негативних изолата (51, 308, 309) и најчешћи је узрочник раног неонаталног менингитиса код *VLBW* (309, 310). Већина сојева *E. coli* који су узрочници менингитиса има K1 антиген. Други значајни узрочници менингитиса међу Грам-негативним бактеријама су: *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter* и *Serratia*.

Клиничка дијагноза менингитиса код новорођенчета може бити тешка, јер су знаци често суптилни и неспецифични и клиничка слика је слична раној неонаталној сепси. Чест налаз је температурна нестабилност и јавља се у 60% новорођенчади са менингитисом (10). Други чести неуролошки знаци су: иритабилност, повраћање, летаргија, ослабљен тонус и конвулзије. Већина новорођенчади има пуну, али не и напету фонтанелу и одсуство менингеалних знакова. Остали знаци су: слабије узимање оброка, респираторни дистрес, апнеа, дијареја.

Излагање незрелог мозга, нарочито беле масе, инфламаторним медијаторима и цитотоксичним оштећењима је повезано са већим ризиком од абнормалног когнитивног и моторичког развоја (311), због чега су *VLBW* новорођенчад са менингитисом под већим ризиком од неуролошког оштећења у поређењу са новорођенчади без инфекције (312).

1.14.2. Дијагноза раног неонаталног менингитиса

Култура ликвора је златни стандард за дијагнозу менингитиса. Најчешћи разлози за одлагање лумбалне пункције (ЛП) јесу ризици од компликација саме интервенције (313-318) и кардиореспираторна нестабилност *VLBW* у току процедуре (292). Постављање дијагнозе менингитиса утиче на лечење и прогнозу, јер утиче на дужину лечења, као и избор антибиотика који имају бољу пенетрацију у централни нервни систем (319, 320).

Испитивања су показала да до стерилизације менингокока у ликвору може доћи у року од 2 сата, а пнеумокока у року од 4–10 сати од почетка терапије (321). Тумачење резултата ликвора може бити изазовно, јер је значајан број новорођенчади већ изложен интрапарталним или емпиријским антибиотицима пре учињене лумбалне пункције (305, 321, 322). Културе ликвора могу бити „лажно негативне” код новорођенчади рођених од мајки које су антибиотике примале интрапартално, јер многи антибиотици доспевају у феталну циркулацију. Интрапартално дати антибиотици могу ометати раст бактерија и довести до лажно негативних налаза (53, 305, 323). Колико је понекад тешко тумачити налаз ликвора и одредити се за праву антибиотску терапију говори чињеница да када постоји изложеност антибиотицима и када је добијен негативан налаз културе ликвора, то може да утиче да се одредимо за оне антибиотике који не пролазе хемато-енцефалну баријеру. Супротно, може доћи до непотребног продужавања лечења ако се не може искључити могућност бактеријског менингитиса.

Референтни параметри цитолошког и биохемијског налаза ликвора и они који указују на неонатални менингитис су предмет многих испитивања. На ове вредности утиче неколико фактора као што су гестацијска старост, постнатална старост и изложеност антибиотицима (324). Просечан број леукоцита код здраве, превремено рођене или терминске новорођенчади у већини студија је <10 ћелија/ mm^3 (292, 306, 325-328). Концентрације протеина у ликвору код неинфективне терминске новорођенчади је обично <100 mg/dl, док превремено рођена новорођенчад имају нешто више вредности које варирају са гестацијском зрелашћу (327-330). Концентрације глукозе у ликвору код нормогликемичне и неинфициране новорођенчади је обично између 70% и 80% нивоа у серуму (63) без значајних разлика између превремено рођене новорођенчади и терминске новорођенчади (327, 331). Вредности су ниже код новорођенчади са менингитисом (306). У досадашњим испитивањима је показана слаба позитивна предиктивна вредност броја леукоцита, протеина и нивоа глукозе за дијагнозу менингитиса (4%–10%) и код превремено рођене и код терминске новорођенчади (306). Ниједна појединачна вредност из биохемијских и цитолошких налаза ликвора није корисна за искључивање дијагнозе менингитиса (307). Присуство нормалног налаза цитологије и биохемије ликвора не искључује менингитис.

Трауматска лумбална пункција се јавља у до 50% случајева (331, 332) и тада је тумачење броја леукоцита у ликвору код новорођенчади изложених антибиотицима тешко. Када у ликвору постоји више од $10 \times 10^9/l$ еритроцита, број леукоцита у ликвору има тенденцију да буде нижи него што је реално, маскирајући праву леукоцитозу и дијагнозу менингитиса (333). Постоји начин да се уради предикција броја леукоцита на основу налаза еритроцита у ликвору и еритроцита периферне крви. На тај начин се добије предвиђени број леукоцита у ликвору. Иако овај предвиђени број прецењује број леукоцита који потичу из периферне крви, а потцењује број леукоцита из ликвора, однос добијених леукоцита у ликвору и предвиђеног броја леукоцита може помоћи у

идентификацији случајева менингитиса упркос трауматској лумбалној пункцији (332, 334, 335).

1.14.3. Лумбална пункција у циљу дијагностике раног неонаталног менингитиса

Испитивања су показала да се менингитис може јавити код новорођенчади са негативном хемокултуром и која су клинички потпуно добро (323). Сматра се да је безбедно изоставити рутинску ЛП код новорођенчади која су клинички добро, а под опсервацијом су због матуралних фактора ризика (336). Такође, одлагање или изостављање ЛП из евалуације ране неонаталне сепсе код превремено рођене новорођенчади са РДС-ом када постоје знаци који одговарају неинфективном стању је разумно.

Најчешћи разлог за одлагање лумбалне пункције јесте кардиоваскуларна или респираторна нестабилност (292). Иако су студије на животињама показале повезаност између извођења ЛП током бактеријемije и каснијег развоја менингитиса (337, 338), опсервационе студије код новорођенчади и деце нису ово потврдиле (339, 340). Зато страх од касније инфекције не би требало да буде изговор за неизвођење ЛП код новорођенчета са сумњом на бактеријемiju јер су последице од недијагностикованог менингитиса веће од могућности менингеалне инфекције након извођења лумбалне пункције (341). Страх од лумбалног епидуралног апсцеса и вертебралног остеомијелитиса је могући разлог за одлагање лумбалне пункције, јер је показано да постоји ризик од ових компликација код превремено рођене новорођенчади (315) са постхеморагичним хидроцефалусом. Такође, ризик од трансенторијалне или трансфоријалне хернијације након ЛП (316, 317, 342) као резултат повишеног интракранијалног притиска, мада ретке у неонаталном периоду због повећане комплијансе костију лобање и постојања отворених фонтанела (343, 344), чини да се лумбална пункција или одлаже или не изводи. озбиљна компликација ЛП код новорођенчади која може изазвати тешке неуролошке последице као што је параплегija (345) је интрамедуларно или епидурално крварење. Ова компликација се јавља најчешће у присуству коагулопатије (343, 346) или услед повреде *conus medullaris* код превремено рођене новорођенчади (347). Хипоксемија током извођења ЛП може да се јави код новорођенчади нарочито код превремено рођене новорођенчади (348, 349). Иако се пад pO_2 јавља код сваког од три најчешће коришћена положаја за ЛП (бочна флексија, бочна екстензија и усправан положај), неки аутори препоручују усправан или модификовани флексионички положај са екстензијом врата (313, 350) јер је смањење оксигенације најизраженије у флексионичком положају.

Тромбоцитопенија је значајан фактор ризика за спиналну хеморагију (351), али не постоје препоруке које се односе на безбедан праг броја тромбоцита (352). Да би се смањило ризик од крварења због извођења лумбалне пункције, тромбоцитопенија се може кориговати трансфузијом тромбоцита пре ЛП. Осим у случајевима тешке тромбоцитопеније ($<50 \times 10^9/L$), извођење ЛП код новорођенчади са тромбоцитопенијом је вероватно безбедно (336). Не препоручује се извођење ЛП-а уколико постоји инфекција на месту потенцијалног извођења лумбалне пункције јер постоји ризик од остеомијелитиса (353-355). ЛП такође треба одложити код тешко болесне новорођенчади која су кардиореспираторно компромитована, јер извођење лумбалне пункције може допринети хипоксемији и даљем клиничком погоршању (356). *NICE* смернице из 2010. године за препознавање, дијагнозу и лечење бактеријског менингитиса код деце

препоручују одлагање ЛП док год су контраиндикације присутне, а одлагање ЛП не сме да одложи започињање антибиотске терапије (357).

Понављање ЛП у току терапије код новорођенчета са менингитисом је такође често предмет дебате. Неки сматрају да је неопходно понављање ЛП код свих пацијената 24 до 48 сати након почетка терапије антибиотцима како би се потврдила стерилизација ликвора, јер је одржавање позитивног налаза културе ликвора и поред примене антибиотика повезано са већим ризиком од компликација и лошег исхода (358). Постоје препоруке за понављање ЛП када је прва култура ликвора негативна, али када нема клиничког и лабораторијског побољшања (359-361). *NICE* препоруке из 2010. године не препоручују ЛП пре прекида терапије ако је новорођенче клинички добро (357). Зато понављање ЛП током лечења треба да буде резервисано за оне случајеве када изостане клинички одговор на терапију и побољшање 24 до 72 сата након започињања терапије, а не препоручује се рутински на крају лечења ради потврде излечења бактеријског менингитиса (336).

1.14.4. Терапија раног неонаталног менингитиса

По препорукама које је издао *NICE* из 2021. године (83), уколико постоји сумња на рани менингитис за новорођенчад која су хоспитализована у јединицама интензивне неге, а патоген је из неког разлога непознат, терапија избора је амоксицилин и цефотаксим. Ако се покаже да је узрочник Грам-негативна бактерија треба прекинути примену амоксицилина и наставити са применом цефотаксима. Ако је узрочник Грам-позитивна бактерија треба наставити терапију са амоксицилином и цефотаксимом док се чекају дефинитивни резултати уз савет да је потребно потражити мишљење микробиолога. Уколико је култура ликвора позитивна на *GBS*, терапија треба да буде бензилпеницилин 50 *mg/kg* сваких 12 сати најмање 14 дана и гентамицин у дози од 5 *mg/kg* сваких 36 сати, а даље дозе прилагођавати на основу клиничког стања и на основу нивоа гентамицина. Терапија гентамицином траје 5 дана. Ако су култура ликвора или хемокултура позитивни на *Listeria monocytogenes* треба прекинути терапију цефотаксимом и наставити са амоксицилином и гентамицином.

1.15. Превенција ране неонаталне сепсе

Током 2019. и 2020. године, Америчка академија за педијатрију (*AAP*) (362) и Амерички колеџ за акушерство и гинекологију (*American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG*) (363) издали су различите, али уједначене водиче за превенцију и терапију код трудница и новорођенчади која су у ризику од *GBS* болести. Заједно ови водичи замењују водиче Центра за контролу и превенцију болести из 2010. године (*Centers for Disease Control and Prevention – CDC*) (53).

CDC је дала прве објављене Консензус смернице за превенцију перинаталне *GBS* болести 1996. године (364). Тада је препорука била или универзални скрининг трудница на *GBS* између 35. и 37. ГН и администрација интрапарталне антибиотске профилаксе (ИАП) женама са позитивним резултатима скрининга на ГБС, или примена клиничких фактора ризика за перинаталну *GBS* болест и утврђивање индикација за примену ИАП

(364). *CDC* је ревидирао ове смернице у 2002. години на основу активног надзора. Тада је показано да је примена пренаталног скрининга била ефикаснија у поређењу са приступом заснованим на процени фактора ризика. Све ово је даље потврђено у ревидираним смерницама из 2010. *CDC*-а (53, 365, 366). У 2017. години, *CDC* преусмерава перинаталну превенцију *GBS* болести на *ACOG* и *AAP*. Сарадњом између *ACOG* и *AAP* настале су ажуриране смернице објављене у јуну и јулу 2019. године са додатним ревизијама *ACOG*-а из априла 2020. године (362, 363).

Матернална интрапартална антибиотска профилакса заснована на антенаталном скринингу на *GBS* остаје главни приступ превенцији. Време скрининга се померило са 35 0/7 ГН на 36 0/7-37 6/7 ГН (363). Пеницилин, ампицилин и цефазолин се препоручују за профилаксу, са клиндамицином и ванкомицином који су резервисани за случајеве значајне алергије на пеницилин код мајке. Трудницама са податком о алергији на пеницилин саветује се да се уради кожно тестирање (363). Интрапартална антибиотска профилакса је ефикасна за превенцију ране *GBS* болести. Ова терапија нема утицаја за превенцију касне *GBS* болести.

Према подацима Сједињених Америчких Држава, између 10% и 30% трудница је колонизовано вагинално и ректално *GBS*-ом (363). Приближно 50% свих новорођенчади рођених од мајки које су колонизоване *GBS*-ом ће и сама бити колонизована током порођаја у одсуству превентивних мера, а од тога, 1% до 2% ће развити инвазивну болест (363).

Претпоставља се да ИАП може да спречи *GBS* болест на 3 начина: 1) смањењем матерналне колонизације *GBS*-ом, 2) спречавањем феталне или новорођеначке колонизације површина и слузокожа и 3) достизањем нивоа лека у крви изнад минималне инхибиторне концентрације за *GBS* код новорођенчади (367, 368).

Студије сугеришу да се оптимални бенефит постиже када се пеницилин, ампицилин или цефазолин примењују најмање 4 сата пре рођења. Оваква интрапартална примена антибиотика је профилактичка, што значи да примена треба да прекине патогенезу *GBS* ране болести. Ово се разликује од администрације интрапарталних антибиотика датих у сврху лечења мајке и фетуса када постоји сумња на интраамнионску инфекцију или је она потврђена. Профилактичко давање антибиотика на основу антенаталног *GBS* вагинално-ректалног резултата културе јесте основа перинаталне превенције *GBS* болести код новорођенчета.

Пошто су скорашња епидемиолошка истраживања показала да се већина случајева *GBS* ране болести региструје код терминске новорођенчади рођених од мајки са негативним пренаталним скринингом (369, 370), дошло је до одређених промена у последњим препорукама. Корелација између резултата антенаталне културе вагинално-ректалног бриса на *GBS* и статуса колонизације у тренутку порођаја је боља што је антенатална култура узета ближе у односу на време порођаја. Постаје непоуздана ако је прошло више од 5 недеља од узимања узорка. Пошто се ИАП препоручује свима женама са почетком превременог порођаја (пре 37 0/7 ГН), нова препорука *ACOG*-а (363) је да је оптимално време за антенатални скрининг између 36 0/7 и 37 6/7 недеља гестације уместо раније предложених 35 0/7 ГН. Тако, овај нови временски оквир предвиђа 5 недеља прозора за валидне резултате културе који укључује рођење до 41 0/7 недеља гестација.

Кроз системске прегледе и мета-анализу из 2016. године је показано да жене са колонизацијом *GBS*-ом током трудноће имају процењен ризик од 50% колонизације у наредној трудноћи (371). На основу овога, *ACOG* 2020 препоручује да се интрапартална профилакса размотри за жене пре развоја интрапарталних фактора ризика за инфекцију,

ако су ушле у порођај са непознатим *GBS* статусом ако се зна је да је у претходној трудноћи постојала *GBS* колонизација.

Иако до 10% трудница даје податак о алергији на пеницилин, права IgE посредована преосетљивост може се искључити у више од 90% случајева (372). *ACOG* 2020 даје нове смернице за клиничко одређивање ниског и високог ризика за анафилаксу на пеницилин засновану на анамнези, као и идентификацију тешке, али ретке *nonIgE* посредоване реакције, као што је *Stevens-Johnsonov* синдром (363).

Ванкомицин је антибиотик избора за жене са потврђеном или непотврђеном, али високоризичном могућом алергијском реакцијом на пеницилин у случајевима када је жена колонизирана *GBS* отпорним на клиндамицин (363). *ACOG* 2020 препоручује измене у давању ванкомицина трудницама и то се односи на употребу доза заснованих на телесној маси које се дају у краћим интервалима ради оптимизовања трансплацентарног трансфера лека (363). У *ACOG* 2020 се такође наводи податак да је трансплацентална фармакокинетика и фармакодинамика ванкомицина нејасна.

Деца рођена од мајки са дијагнозом хориоамнионитиса су под већим ризиком за рану неонаталну сепсу. Постављање ове дијагнозе је проблематично. *ACOG* је однедавно уместо термина хориоамнионитис увео термин „интраамнионска инфекција” (373). *ACOG* нуди класификацију интраамнионске инфекције на дефинитивну и суспектну (363). Тако се дефинитивна дијагноза интраамнионске инфекције поставља након анализе амнионске течности и/или културе, или након хистопатолошког прегледа постељице. Сумња на интраамнионску инфекцију постоји када се код мајке верификује интрапартална температура већа од 39,0 °C, или температура мајке од 38,0 °C–38,9 °C која се јавља у комбинацији са леукоцитозом мајке, гнојним исцетком из грлића материце или феталном тахикардијом (363). Под изолованом грозницом мајке се сматра температура код мајке од 38,0 °C–38,9 °C без придружених знакова. Она такође може указати на развој интраамнионске инфекције. *ACOG* препоручује давање интрапарталних антибиотика код сумње, код потврђене интраамнионске инфекције или када постоји изолована грозница мајке.

Док се не појави нека друга мера која ће бити адекватна или и боља замена за профилактичку примену антибиотика, интрапартална примена антибиотика остаје најефикасније средство за превенцију ране неонаталне *GBS* инфекције.

2. Циљеви и хипотезе студије

2.1. Циљеви студије

Циљеви студије су били да се утврде потенцијални предиктори смртог исхода код новорођенчади са раном неонаталном сепсом. Са посебним освртом је испитиван утицај превременог рођења и ниске телесне масе на рођењу на смртни исход код новорођенчади са раном неонаталном сепсом. Узрочник ране неонаталне сепсе код припадника из испитиваних група је индектификован, а потом је анализирана учесталост.

Вредности појединих биохемијских маркера су анализирани, као и ултрасонографски налази и показатељи хемодинамског стања код новорођенчади са сепсом код којих је дошло до смртог исхода односно неонаутса са сепсом која су преживела болничко лечење.

Такође је испитивана повезаност карактеристичних пренаталних стања мајке са ризиком од нежељеног исхода код новорођенчади са сепсом.

2.2. Хипотезе

Постоји значајна корелација између одређених анализираних фактора и лошег исхода код новорођенчади са раном сепсом.

Превремено рођена новорођенчад и новорођенчад мале телесне масе на рођењу са раном неонаталном сепсом под већим су ризиком од смртог исхода.

Потенцијални узрочници ране неонаталне сепсе и њихова учесталост разликују се код припадника из испитиваних група.

Постоји сигнификантна веза између вредности појединих лабораторијских и клиничких параметара, као и ултрасонографских налаза код новорођенчади са раном сепсом и леталног исхода; постоји значајна веза између параметара који су показатељи хемодинамског стања и нежељеног исхода код новорођенчади са раном сепсом.

Одређена пренатална стања мајке значајно утичу на пораст ризика од леталног исхода код новорођенчади са раном сепсом.

3. Материјал и методе

3.1. Врста студије

Ово истраживање је било реализовано по типу студије случај/контрола усађене у ретроспективно-проспективну кохортну студију. У истраживању су учествовала новорођенчад са раном сепсом која су лечена на одељењима интензивне и полуинтензивне неге Института за неонатологију у Београду. Дијагностички и терапијски приступ септичном стању је спроведен независно од ове студије, према важећим болничким протоколима и актуелним водичима добре праксе везаним за централну тематику овог истраживања. Подаци су прикупљани проспективно, али и анализирани ретроспективно, из историја болести пацијената. За ово испитивање постоји сагласност Етичког одбора Института за неонатологију у Београду.

3.2. Популација која се истражује

Истраживање је интегрисало две групе испитаника: групу случајева, коју су чинила новорођенчад са раном сепсом код којих је дошло до смртног исхода, и групу „контрола“, која је обухватала неонатусе са сепсом која су преживела болничко лечење и која су отпуштена из болнице као излечена. У студију су укључени пацијенти код којих је постављена дијагноза у складу са присуством релевантних критеријумима дефинисања сепсе као и позитивним налазом хемокултуре и/или ликвора. Случајеви и контроле су „мечовани“ по полу. У студији су учествовала новорођенчад лечена на одељењима неонаталне интензивне и полуинтензивне неге Института за неонатологију у Београду која су испуњавали следеће критеријуме за укључивање:

- 1) дијагностикована сепса у прва 72 часа живота,
- 2) позитивни налаз хемокултуре и/или ликвора.

Критеријуми за искључивање пацијента из клиничког испитивања су били следећи:

- 1) присуство мајор конгениталних аномалија,
- 2) непотпуна медицинска документација,
- 3) повреда протокола студије.

3.3. Узорковање

У студији је коришћен тзв. „згодни“ узорак, односно укључена су сва новорођенчад са раном сепсом лечена на одељењу неонаталне интензивне и полуинтензивне неге у Институту за неонатологију у дефинисаном временском периоду. Како би се смањио утицај склоности истраживача, узорак је био консекутиван, тј. у њега

су ушли сви пацијенти који испуњавају критеријуме за укључивање, лечени у периоду 01.01.2012. до 01.01.2020. године.

3.4. Варијабле које се мере у студији

3.4.1. Зависна варијабла:

Смртни исход, утврђен на основу увида у историју болести

3.4.2. Независне варијабле:

У оквиру истраживања испитивали смо утицај следећих независних варијабли на зависну варијаблу од интереса:

1. Начин порођаја - природни или оперативним путем
2. Време руптуре плодових овојака
3. Пренатална примена кортикостероида
4. Микробиолошке анализе мајке (налази цервикалних, вагиналних брисева, уринокултуре)
5. Трудноћа: природна или је остварена методама вантелесне оплодње (ВТО)
6. Телесна маса на рођењу, одговарајуће масе за телесну доб- AGA (енг. *Appropriate for gestational age*), мале за гестацкиону доб- SGA (енг. *small for gestational age*), велика за гестацкиону доб- LGA, (енг. *large for gestational age*)
7. Apgar score у 1. и 5. минути
8. Гестацкиона недеља на рођењу
9. Вредности телесне температуре на пријему у интензивну или полуинтензивну негу Института за неонатологију
10. Примена сурфактанта
11. Верификовани микробиолошки узрочник ране неонаталне сепсе
12. Избор и дужина примене антибиотика прописаног пацијенту за лечење сепсе
13. Примена механичке вентилације и врста респираторне потпоре новорођенчета
14. Вредности лактата, средњег артеријског притиска и диурезе новорођенчета
15. Иницијална хематолошки и биохемијски параметри од интереса: вредности леукоцита, тромбоцита, леукоцитарна формула, као и однос незрелих форми према укупном броју неутрофила, CRP
16. Вредности гасних анализа и ацидо-базног статуса— pH , вредности бикарбоната (HCO_3), базног ексцеса (BE)
17. Ултразвучни налаз ЦНС-а

18.Радиографски налаз срца и плућа

19.Пренатална стања/болести мајке (хроничне болести и болести и стања повезана са трудноћом).

Све независне варијабле су утврђене увидом у медицинску документацију (анамнезни лист новорођенчета, Отпусна листа из породилишта и медицинска документација из историје болести Института за неонатологију).

3.4.3. Збуњујуће варијабле:

У истраживању су испитиване следеће збуњујуће варијабле:

1. Старост мајке

2.Пол

3.Примена реанимационих мера по рођењу

4.Просечан унос протеина и липида преко парентералне исхране

5.Просечне вредности гликемије, електролита и просечан унос глукозе интравенски изражен у *mg/kg/min*

6.Време почетка *per os* уноса, толерисање оброка и просечан волумен оброка који толерише

7.Вредности биохемијских параметара: уреа, креатинин, протеини, албумин и билирубин

8.Врста и просечне вредности инотропне потпоре

Све збуњујуће варијабле су утврђене увидом у медицинску документацију (анамнезни лист новорођенчета, Отпусна листа из породилишта и медицинска документација из историје болести Института за неонатологију).

3.5. Снага студије и величина узорка

Величина група је одређена на основу следећих почетних параметара: снаге студије од 80%, вероватноће грешке првог типа (α) од 0,05 за двосмерно тестирање нулте хипотезе Т-тестом и минималне разлике у телесној маси на рођењу између компарираних група од истраживачког интереса од 0,82 kg, уз стандардну девијацију мерења од 0,64 kg (374). Групе су формиране као два пута већи број контрола у односу на случајеве. Полазећи од ових параметара, на основу програма G - power 3.1.2 произилази да је потребно укупно 38 пацијената.

3.6. Статистичка обрада података

Прикупљени подаци о основним карактеристикама испитаника су адекватно унети у компјутерску базу података, а потом су обрађени и приказани методама дескриптивне статистике. За континуалне варијабле је коришћена средња вредност \pm стандардна девијација, а за категоријске варијабле учесталост (проценти). За одређивање нормалности расподеле нумеричких података је коришћен *Kolmogorov-Smirnov* и *Shapiro-Wilk* тест.

Студентовим Т-тестом за независне узорке је одређивано постојање статистички значајне разлике између упоређиваних група у вредностима континуалних варијабли под условом да је расподела нормална, док је у супротном коришћен непараметарска алтернатива *Mann-Whitney U* тест.

Поређења између категоријских варијабли је урађено коришћењем χ^2 теста (или *Fisher*-овим тестом тачне вероватноће код мале учесталости појединих категорија).

Разлика је сматрана статистички значајном за $p < 0,05$. Утицај већег броја варијабли на испитивани дихотомни исход, као и међусобна интеракција потенцијалних предикторских варијабли, је испитана бинарном логистичком регресијом, а резултати је приказан у виду сировог и прилагођеног односа шанси (*Odds Ratio – OR*) са припадајућим 95% интервалом поверења.

Статистичка обрада података вршена је употребом *SPSS* софтверског пакета верзија 18 (*SPSS Inc., Chicago, Illinois, US*). Резултати је приказан табеларно и графички.

4. Резултати

4.1. Основне карактеристике трудница

Укупно су за потребе овог истраживања регрутоване 133 труднице просечне старости $30,5 \pm 5,7$ година. Основне клиничке карактеристике трудница приказане су у Табели 1.

Табела 1. Основне клиничке карактеристике трудница

Варијабла	Број (%)
Начин зачећа	
Природни	114 (85,7%)
Асистирана репродукција	19 (14,3%)
Број фетуса	
Једноплодна трудноћа	96 (72,2%)
Вишеплодна трудноћа	37 (27,8%)
Број претходних порођаја	
0	59 (42,7%)
1	51 (38,3%)
2	13 (9,8%)
3	5 (3,8%)
4	4 (3,0%)
5	1 (0,7%)
Историја прекида трудноће	
Да	27 (20,3%)
Не	106 (79,7%)
Претећи превремени порођај	
Да	36 (27,1%)
Не	97 (72,9%)
Превремено пуцање плодоваих овојака	
Да	33 (24,8%)
Не	100 (75,2%)
Патологија амнионске течности	
Да	26 (19,5%)
Не	107 (80,5%)
Урогениталне инфекције/хориоамнионитис	
Да	39 (28,3%)
Не	94 (70,7%)
Хипертензија	
Да	24 (18,0%)
Не	109 (82,0%)
Дијабетес мелитус	
Да	5 (3,8%)
Не	128 (96,2%)
Пушење у току трудноће	
Да	12 (9,0%)
Не	121 (91,0%)

4.2. Карактеристике новорођенчади

4.2.1. Клиничке карактеристике новорођенчади

Укупно је овим истраживањем обухваћено 136 новорођенчади са раном неонаталном сепсом, од којих је њих 51 (37,5%) умрло (случајеви), док је преосталих 85 новорођенчади (62,5%) преживело (контроле). Када су у питању новорођена деца из групе случајева, њих 2 је умрло током првог дана, 4 током другог дана, 14 током трећег дана, 10 током четвртог дана, 14 током петог дана, док је током шестог и седмог дана умрло по једно новорођено дете. Новорођенче из групе случајева које је најдуже живело преминуло је двадесетог дана. Најважније клиничке карактеристике новорођенчади приказане су у Табели 2. Није било статистички значајне разлике између две групе новорођенчади у погледу начина порођаја, пола, *ABO* и *Rh* система крвних група.

Табела 2. Основне клиничке карактеристике новорођенчади

Варијабла	Случајеви (n=51) Број (%)	Контроле (n=85) Број (%)	Вредност статистичког теста и p^1 вредност
Начин порођаја			
Вагинални порођај	27 (52,9%)	38 (44,7%)	$\chi^2 = 1,993$; $p=0,369$
Царски рез	24 (47,1%)	47 (55,3%)	
Пол			
Мушки	28 (54,9%)	51 (60,0%)	$\chi^2 = 0,163$; $p=0,686$
Женски	23 (45,1%)	34 (40,0%)	
<i>ABO</i> систем крвних група			
<i>A</i>	23 (46,0%)	34 (40,0%)	$\chi^2 = 1,383$; $p=0,710$
<i>B</i>	8 (16,0%)	11 (12,9%)	
<i>AB</i>	4 (8,0%)	6 (7,1%)	
<i>O</i>	15 (30,0%)	34 (40,0%)	
<i>Rh</i> систем крвних група			
<i>Rh-</i>	8 (15,7%)	11 (12,9%)	$\chi^2 = 0,042$; $p=0,622$
<i>Rh+</i>	43 (84,3%)	74 (87,1%)	

p^1 - вредност вероватноће

4.2.2. Основне антропометријске карактеристике новорођенчади на рођењу

Најважније антропометријске карактеристике новорођенчади на рођењу су приказане у Табели 3. У поређењу са контролном групом, новорођенчад из групе случајева су имала статистички значајно мање вредности телесне тежине и Апгар скорa у првом минуту. Такође, међу случајевима је био статистички значајно већи удео новорођенчади са екстремним и веома раним прематуритетом у односу на контролну групу новорођенчади.

Табела 3. Основне антропометријске карактеристике новорођенчади на рођењу

Варијабла	Случајеви (n=51) Средња вредност±SD ¹ (опсег) или Број (%)	Контроле (n=85) Средња вредност±SD ¹ (опсег) или Број (%)	Вредност статистичког теста и p ² вредност
Телесна тежина на порођају	882,8±372,2 (400-2850)	1660,9±721,1 (650-3600)	U=507.500; p=0,000*
Термин порођаја³			
Екстремни прематуритет	38 (74,5%)	19 (22,4%)	
Веома рани прематуритет	12 (23,5%)	26 (30,6%)	
Умерени прематуритет	0 (0%)	15 (17,6%)	χ ² =43,368; p=0,000*
Касни прематуритет	0 (0%)	18 (21,2%)	
Рани термин	1 (2%)	5 (5,9%)	
Пуни термин	0 (0%)	2 (2,4%)	
Степен развоја⁴			
SGA	7 (13,7%)	12 (14,1%)	
AGA	43 (84,3%)	70 (82,4%)	χ ² =0,867; p=0,285
LGA	1 (2,0%)	3 (3,5%)	
Пондерални индекс	2,2±0,4 (1,2-3,3)	2,2±0,3 (1,3-3,0)	U=2109,500; p=0,794
Апгар скор у првом минуту			
8-10	1 (2,0%)	21 (24,7%)	
4-7	16 (31,4%)	41 (48,2%)	χ ² =24,288; p=0,000*
0-3	34 (66,7%)	23 (27,1%)	

¹SD- стандардна девијација; ²p- вредност вероватноће; ³Екстремни прематуритет-порођај пре 28. недеље гестације, Веома рани прематуритет- порођај између 28 0/7 и 31 6/7 недеље гестације, умерени прематуритет- порођај између 32 0/7 и 33 6/7 недеље гестације, касни прематуритет- порођај између 34 0/7 и 36 6/7 недеље гестације, рани термин- порођај између 37 0/7 и 38 6/7 недеље гестације, пуни термин- порођај између 39 0/7 и 40 6/7 недеље гестације; ⁴SGA(*small for gestational age*)- мали за гестацијску старост, AGA (*appropriate for gestational age*)- одговарајући за гестацијску старост, LGA (*large for gestational age*)- велики за гестацијску старост; *-статистички значајно

4.2.3. Основне клиничке и биохемијске карактеристике новорођенчади током хоспитализације

Сва новорођена деца су имала дијагнозу ране неонаталне сепсе и сва су имала позитиван бактеријски налаз хемокултуре. Када су у питању узрочници сепсе, показало се да су Грам-негативне бактерије биле статистички значајно чешћи узрочник сепсе у групи новорођенчади која су умрла у поређењу са контролном групом (92,5% наспрам 52,9%; $\chi^2=20,642$, $p=0,000^*$). С друге стране, новорођенчад у контролној групи су имала статистички значајно веће вредности телесне температуре на пријему у поређењу са преминулом новорођеном децом ($36,15^0\text{C}\pm 0,54^0\text{C}$ наспрам $35,52^0\text{C}\pm 0,80^0\text{C}$; $U=1035,500$, $p=0,000$). Вредности најважнијих биохемијских и других клиничких параметара новорођенчади по данима хоспитализације приказани су у Табелама 4-10.

Табела 4. Најважнији биохемијски и други клинички параметри новорођенчади током првог дана хоспитализације

Параметар	Случајеви (n=51) Средња вредност \pm SD ¹ (опсег)	Контроле (n=85) Средња вредност \pm SD ¹ (опсег)	Вредност статистичког теста и p ² вредност
Просечна вредност рН крви	7,26 \pm 0,11;(6,86-7,48)	7,32 \pm 0,08;(7,07-7,46)	U=1407,500; p=0,001*
Просечна вредност базног експеса (mmol/L)	-6,35 \pm 3,78;(-21,2 до - 2,67)	-4,64 \pm 2,73;(-12,0 до - 1,57)	U=1494,500; p=0,002*
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	20,12 \pm 3,32;(9,3-28,0)	20,79 \pm 2,42;(13,0-26,3)	U=1856,000; p=0,161
pCO ₂ ³ (kPa)	6,42 \pm 2,81;(2,50-22,60)	6,18 \pm 5,10;(3,10-51,0)	U=1777,500; p=0,080
pO ₂ ⁴ (kPa)	5,83 \pm 1,80;(2,20-12,60)	6,01 \pm 1,27;(2,80-10,20)	U=1871,000; p=0,183
Просечна вредност FiO ₂ ⁵ (%)	49,7 \pm 15,6;(27,0-100,0)	44,6 \pm 13,8;(21,0-85,0)	U=1745,500; p=0,058
Просечна вредност систоличног КП ⁶ (mmHg)	51,84 \pm 10,87;(26,00- 83,00)	59,06 \pm 11,71;(42,00- 92,00)	U=1335,000; p=0,000*
Просечна вредност дијастолног КП ⁶ (mmHg)	25,61 \pm 9,46;(8,00-59,00)	31,24 \pm 8,68;(16,00- 60,00)	U=1278,500; p=0,000*
Просечна вредност средњег КП ⁶ (mmHg)	36,87 \pm 9,65;(15,00-65,00)	43,80 \pm 9,91;(27,00- 81,00)	U=1222,500; p=0,000*
Леукоцити (x10 ⁹ /L)	19,36 \pm 10,96;(4,30-68,90)	20,42 \pm 13,56;(3,60- 94,60)	U=2107,500; p=0,787
Тромбоцити (x10 ⁹ /L)	181,78 \pm 59,74;(49,00- 310,00)	209,05 \pm 61,45;(88,00- 348,00)	U=1694,500; p=0,021*
Хемоглобин (g/L)	169,86 \pm 29,80;(88,00- 221,00)	182,33 \pm 28,81;(86,00- 250,00)	U=1684,000; p=0,030*
Албумини (g/L)	25,82 \pm 5,03;(12,00-42,00)	30,51 \pm 5,08;(19,00- 42,00)	U=1026,500; p=0,000*
Глукоза (mmol/L)	11,00 \pm 10,1;(1,70-43,00)	6,23 \pm 3,93;(0,70-24,30)	U=1607,500; p=0,018*
Натријум (mmol/L)	135,10 \pm 4,42;(124-146)	134,77 \pm 4,86;(122-144)	U=2069,000; p=0,827
Калијум (mmol/L)	4,85 \pm 1,07;(3,30-8,60)	5,00 \pm 1,03;(3,20-9,30)	U=1865,000; p=0,249
Калцијум (mmol/L)	1,19 \pm 0,14;(0,90-1,59)	1,16 \pm 0,12;(0,79-1,41)	U=1789,500; p=0,134

¹SD- стандардна девијација; ²p- вредност вероватноће; ³pCO₂- парцијални притисак CO₂ у артеријској крви; ⁴pO₂- парцијални притисак O₂ у артеријској крви; ⁵FiO₂- фракција удахнутог кисеоника; ⁶КП- крвни притисак; *-статистички значајно

Табела 5. Најважнији биохемијски и други клинички параметри новорођенчади током другог дана хоспитализације

Параметар	Случајеви (n=49) Средња вредност±SD ¹ (опсег)	Контроле (n=85) Средња вредност±SD ¹ (опсег)	Вредност статистичког теста и p ² вредност
Просечна вредност рН крви	7,23±0,12;(6,72-7,39)	7,33±0,07;(7,13-7,43)	U=1042,000; p=0,000*
Просечна вредност базног ексцеса (mmol/L)	-7,36±3,82;(-19,0 до - 2,50)	-3,96±2,39;(-11,2 до 0,90)	U=961,000; p=0,000*
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	19,63±3,17;(9,1-24,5)	21,52±2,14;(14,8- 26,4)	U=1388,500; p=0,001*
pCO ₂ ³ (kPa)	6,57±2,07;(3,60-16,00)	5,67±1,19;(3,60-8,9)	U=1519,000; p=0,006*
pO ₂ ⁴ (kPa)	5,31±1,11;(2,58-8,60)	5,48±1,03;(2,60-8,56)	U=1896,000; p=0,297
Просечна вредност FiO ₂ ⁵ (%)	49,4±17,6;(24,0-100,0)	38,9±14,8;(21,0- 100,0)	U=1514,000; p=0,005*
Просечна вредност систолног КП ⁶ (mmHg)	53,87±10,46;(30,00- 81,00)	61,56±10,27;(15,00- 87,00)	U=1162,000; p=0,000*
Просечна вредност дијастолног КП ⁶ (mmHg)	26,44±7,84;(8,00- 42,00)	34,80±8,49;(16,00- 52,00)	U=928,000; p=0,000*
Просечна вредност средњег КП ⁶ (mmHg)	38,38±8,57;(18,00- 61,00)	47,19±7,89;(32,00- 70,00)	U=927,000; p=0,000*
Леукоцити (x10 ⁹ /L)	17,97±10,14;(4,70- 47,70)	18,01±11,35;(4,80- 67,80)	U=2057,000; p=0,996
Тромбоцити (x10 ⁹ /L)	192,67±95,99;(38,00- 694,00)	200,86±64,09;(75,00- 361,00)	U=1756,000; p=0,159
Хемоглобин (g/L)	149,57±23,46;(99,00- 195,00)	172,64±23,46;(122,00- 224,00)	U=1100,500; p=0,000*
Глукоза (mmol/L)	13,96±9,9;(1,00-44,00)	7,41±6,21;(1,60- 42,00)	U=891,500; p=0,000*
Натријум (mmol/L)	135,02±5,55;(125-148)	134,13±6,46;(119- 149)	U=1840,000; p=0,404
Калијум (mmol/L)	5,57±1,29;(3,30-10,70)	4,86±0,96;(2,80-7,50)	U=1313,500; p=0,001*
Калцијум (mmol/L)	1,10±0,18;(0,74-1,53)	1,06±0,13;(0,74-1,38)	U=1880,000; p=0,453
Билирубин (μmol/L)	76,91±28,29 (17,00- 139,00)	88,97±34,51 (27,00- 229,00)	1764,000; p=0,100

¹SD- стандардна девијација; ²p- вредност вероватноће; ³pCO₂- парцијални притисак CO₂ у артеријској крви; ⁴pO₂- парцијални притисак O₂ у артеријској крви; ⁵FiO₂- фракција удахнутог кисеоника; ⁶КП- крвни притисак; *-статистички значајно

Табела 6. Најважнији биохемијски и други клинички параметри новорођенчади током трећег дана хоспитализације

Параметар	Случајеви (n=35) Средња вредност±SD ¹ (опсег)	Контроле (n=85) Средња вредност±SD ¹ (опсег)	Вредност статистичког теста и р ² вредност
Просечна вредност рН крви	7,16±0,12;(6,80-7,40)	7,32±0,07;(7,15-7,46)	U=374,500; p=0,000*
Просечна вредност базног ексцеса (mmol/L)	-9,96±4,52;(-22,0 до - 2,67)	-3,85±2,22;(-9,3 до 1,00)	U=307,500; p=0,000*
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	18,21±3,27;(10,5-24,4)	21,78±2,14;(16,7- 27,0)	U=625,500; p=0,000*
pCO ₂ ³ (kPa)	7,22±1,62;(4,30-11,60)	5,94±1,75;(3,30-9,25)	U=984,500; p=0,000*
pO ₂ ⁴ (kPa)	5,66±1,54;(3,00-10,50)	5,74±1,09;(3,57- 11,50)	U=1592,000; p=0,373
Просечна вредност FiO ₂ ⁵ (%)	61,4±23,7;(21,0-100,0)	39,1±17,1;(21,0-93,0)	U=817,000; p=0,000*
Просечна вредност систоличног КП ⁶ (mmHg)	52,98±12,33;(32,00- 86,00)	63,73±9,57;(47,00- 88,00)	U=817,500; p=0,000*
Просечна вредност дијастоличног КП ⁶ (mmHg)	25,64±9,53;(7,00- 49,00)	35,92±8,50;(20,00- 62,00)	U=688,500; p=0,000*
Просечна вредност средњег КП ⁶ (mmHg)	37,66±10,68;(14,00- 65,00)	48,40±8,33;(34,00- 70,60)	U=703,000; p=0,000*
Леукоцити (x10 ⁹ /L)	16,87±12,72;(2,60- 51,50)	15,13±10,03;(2,60- 48,40)	U=1673,500; p=0,821
Тромбоцити (x10 ⁹ /L)	143,13±75,33;(30,00- 323,00)	196,08±77,87;(44,00- 388,00)	U=1091,000; p=0,001*
Хемоглобин (g/L)	127,59±32,81;(62,00- 199,00)	166,50±26,51;(114,00- 253,00)	U=630,500; p=0,000*
Глукоза (mmol/L)	11,74±9,11;(2,30- 44,00)	6,11±4,54;(1,10- 38,50)	U=764,000; p=0,000*
Натријум (mmol/L)	136,05±8,65;(120-167)	137,15±5,97;(123- 156)	U=1240,000; p=0,268
Калијум (mmol/L)	5,32±1,01;(3,00-7,40)	4,78±1,14;(2,70-8,40)	U=961,500; p=0,011*
Калцијум (mmol/L)	1,15±0,18;(0,75-1,52)	1,14±0,14;(0,83-1,45)	U=1394,000; p=0,710
Уреа (mmol/L)	9,73±2,49 (5,20-16,80)	6,43±3,61 (1,20-18,9)	U=668,500; p=0,000*
Креатинин (mmol/L)	95,41±25,91 (49,00- 166,00)	74,89±21,63 (23,00- 161,00)	U=842,000; p=0,000*
Билирубин (μ mol/L)	104,83±38,69 (45-198)	133,59±36,58 (40-259)	U=924,000; p=0,000*

¹SD- стандардна девијација; ²p- вредност вероватноће; ³pCO₂- парцијални притисак CO₂ у артеријској крви; ⁴pO₂- парцијални притисак O₂ у артеријској крви; ⁵FiO₂- фракција удахнутог кисеоника; ⁶КП- крвни притисак; *-статистички значајно

Табела 7. Најважнији биохемијски и други клинички параметри новорођенчади током четвртог дана хоспитализације

Параметар	Случајеви (n=25) Средња вредност±SD ¹ (опсег)	Контроле (n=85) Средња вредност±SD ¹ (опсег)	Вредност статистичког теста и p ² вредност
Просечна вредност pH крви	7,10±0,14;(6,80-7,37)	7,32±0,07;(7,16- 7,48)	U=157,500; p=0,000*
Просечна вредност базног ексцеса (mmol/L)	-12,50±6,29;(-25,0 до -1,37)	-3,19±2,83;(-9,3 до 3,23)	U=207,000; p=0,000*
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	15,75±5,59;(10,5- 23,80)	22,21±2,60;(15,9- 28,7)	U=333,000; p=0,000*
pCO ₂ ³ (kPa)	7,26±1,79;(4,40- 11,90)	6,08±1,27;(3,44- 8,90)	U=767,500; p=0,002*
pO ₂ ⁴ (kPa)	4,62±1,14;(2,50-6,90)	5,81±0,94;(4,00- 9,30)	U=511,500; p=0,000*
Просечна вредност систоличног КП ⁵ (mmHg)	52,29±14,09;(25,00- 81,50)	64,56±9,90;(42,00- 87,00)	U=576,500; p=0,000*
Просечна вредност дијастоличног КП ⁵ (mmHg)	24,67±11,53;(10,00- 48,50)	37,09±9,54;(18,00- 63,00)	U=470,500; p=0,000*
Просечна вредност средњег КП ⁶ (mmHg)	37,34±13,25;(18,00- 62,50)	48,63±8,76;(28,00- 72,00)	U=588,500; p=0,000*
Леукоцити (x10 ⁹ /L)	17,65±19,72;(2,40- 106,00)	12,42±7,61;(2,90- 47,80)	U=1006,500; p=0,744
Тромбоцити (x10 ⁹ /L)	99,48±51,13;(22,00- 202,00)	182,23±83,64;(42,00- 418,00)	U=448,000; p=0,000*
Хемоглобин (g/L)	117,23±32,88;(58,00- 180,00)	161,44±25,90;(77,00- 219,00)	U=315,500; p=0,000*

¹SD- стандардна девијација; ²p- вредност вероватноће; ³pCO₂- парцијални притисак CO₂ у артеријској крви; ⁴pO₂- парцијални притисак O₂ у артеријској крви; ⁵КП- крвни притисак; *-статистички значајно

Табела 8. Најважнији биохемијски и други клинички параметри новорођенчади током петог дана хоспитализације

Параметар	Случајеви (n=11) Средња вредност±SD ¹ (опсег)	Контроле (n=85) Средња вредност±SD ¹ (опсег)	Вредност статистичког теста и p ² вредност
Просечна вредност pH крви	7,10±0,20;(6,60-7,44)	7,34±0,07;(7,19-7,49)	U=150,500; p=0,000*
Просечна вредност базног ексцеса (mmol/L)	-11,24±6,29;(-21,0 до 4,00)	-2,41±3,45;(-10,0 до 5,70)	U=166,000; p=0,000*
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	17,60±3,94;(11,0- 24,67)	22,84±3,29;(17,2- 33,7)	U=239,000; p=0,000*
pCO ₂ ³ (kPa)	8,16±3,40;(4,30- 21,00)	5,78±1,06;(3,97-9,30)	U=432,000; p=0,004*
pO ₂ ⁴ (kPa)	4,56±2,01;(2,31-9,39)	5,90±0,86;(4,00-7,75)	U=337,500; p=0,000*
Просечна вредност систоличног КП ⁵ (mmHg)	54,56±17,55;(26,00- 87,00)	66,99±10,83;(46,00- 99,00)	U=410,000; p=0,006*
Просечна вредност дијастоличног КП ⁵ (mmHg)	24,75±13,56;(6,00- 48,00)	39,20±9,78;(22,00- 71,00)	U=298,000; p=0,000*
Просечна вредност средњег КП ⁶ (mmHg)	39,20±15,01;(17,00- 67,00)	51,28±10,45;(33,00- 86,00)	U=369,000; p=0,002*
Леукоцити (x10 ⁹ /L)	13,60±10,30;(4,40- 33,10)	13,38±8,32;(1,90- 49,50)	U=701,500; p=0,740
Тромбоцити (x10 ⁹ /L)	70,25±27,55;(31,00- 134,00)	183,51±100,62;(24,00- 456,00)	U=134,500; p=0,000*
Хемоглобин (g/L)	117,20±32,35;(65,00- 179,00)	159,65±22,18;(105,00- 211,00)	U=196,000; p=0,000*

¹SD- стандардна девијација; ²p- вредност вероватноће; ³pCO₂- парцијални притисак CO₂ у артеријској крви; ⁴pO₂- парцијални притисак O₂ у артеријској крви; ⁵КП- крвни притисак; *-статистички значајно

Табела 9. Најважнији биохемијски и други клинички параметри новорођенчади током шестог дана хоспитализације

Параметар	Случајеви (n=10) Средња вредност±SD ¹ (опсег)	Контроле (n=85) Средња вредност±SD ¹ (опсег)	Вредност статистичког теста и p ² вредност
Просечна вредност рН крви	7,28±0,14;(7,05-7,41)	7,34±0,07;(7,16-7,52)	U=179,500; p=0,493
Просечна вредност базног експеса (mmol/L)	-3,92±6,64;(-13,30 до 5,80)	-1,56±3,90;(-9,5 до 10,30)	U=164,000; p=0,329
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	21,38±4,80;(16,57-29,27)	27,04±28,76;(17,7-45,8)	U=142,500; p=0,168
pCO ₂ ³ (kPa)	6,56±1,77;(4,77-9,10)	6,05±1,14;(4,13-9,75)	U=192,000; p=0,690
pO ₂ ⁴ (kPa)	5,55±1,48;(3,87-7,25)	5,93±0,96;(3,70-9,24)	U=194,000; p=0,680
Просечна вредност систолног КП ⁵ (mmHg)	53,22±6,71;(47,00-61,00)	67,83±10,88;(45,00- 94,00)	U=61,500; p=0,004*
Просечна вредност дијастолног КП ⁵ (mmHg)	26,33±7,42;(19,00-37,00)	38,96±9,73;(20,00-62,00)	U=64,500; p=0,004*
Просечна вредност средњег КП ⁶ (mmHg)	38,58±7,32;(33,00-48,00)	51,66±9,82;(34,00-79,00)	U=61,000; p=0,004*

¹SD- стандардна девијација; ²p- вредност вероватноће; ³pCO₂- парцијални притисак CO₂ у артеријској крви; ⁴pO₂- парцијални притисак O₂ у артеријској крви; ⁵КП- крвни притисак; *-статистички значајно

Табела 10. Најважнији биохемијски и други клинички параметри новорођенчади током седмог дана хоспитализације

Параметар	Случајеви (n=9) Средња вредност±SD ¹ (опсег)	Контроле (n=85) Средња вредност±SD ¹ (опсег)	Вредност статистичког теста и p ² вредност
Просечна вредност рН крви	7,26±0,12;(7,06-7,35)	7,35±0,06;(7,19-7,49)	U=84,000; p=0,047*
Просечна вредност базног експеса (mmol/L)	-4,94±6,13;(-13,60 до 2,10)	-1,05±3,93;(-8,5 до 10,00)	U=115,000; p=0,179
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	21,20±5,10;(13,50-26,30)	24,18±3,84;(18,0-37,7)	U=126,500; p=0,269
pCO ₂ ³ (kPa)	6,16±1,10;(4,59-7,30)	6,00±1,20;(3,70-9,04)	U=159,000; p=0,664
pO ₂ ⁴ (kPa)	4,96±1,61;(3,00-7,13)	5,75±0,94;(3,90-8,22)	U=129,000; p=0,292
Просечна вредност систолног КП ⁵ (mmHg)	51,60±9,97;(36,00-61,00)	67,64±10,90;(39,00- 101,00)	U=40,500; p=0,004*
Просечна вредност дијастолног КП ⁵ (mmHg)	23,40±9,86;(8,00-31,00)	39,68±10,33;(15,00- 65,00)	U=37,500; p=0,003*
Просечна вредност средњег КП ⁶ (mmHg)	36,20±9,52;(21,00-45,00)	51,93±9,95;(28,00-74,00)	U=36,000; p=0,003*

¹SD- стандардна девијација; ²p- вредност вероватноће; ³pCO₂- парцијални притисак CO₂ у артеријској крви; ⁴pO₂- парцијални притисак O₂ у артеријској крви; ⁵КП- крвни притисак; *-статистички значајно

Контролна група новорођенчади је имала статистички значајно веће вредности телесне тежине током сваког од првих четири дана хоспитализације у поређењу са новорођенчадима са раном неонаталном сепсом који су преминули (Табела 11).

Табела 11. Телесна тежина новорођенчади током првих четири дана хоспитализације

Дан хоспитализације	Случајеви (n=51) Средња вредност±SD ¹ (опсег)	Контроле (n=85) Средња вредност±SD ¹ (опсег)	Вредност статистичког теста и p ² вредност
	Телесна тежина (у грамама)		
Први	853,17±253,50;(370- 1400)	1632,51±693,61;(665- 3565)	U=545,500; p=0,000*
Други	862,49±235,89;(418- 1365)	1605,05±678,90;(620- 3605)	U=468,000; p=0,000*
Трећи	848,34±226,68;(450- 1330)	1581,11±674,55;(620- 3570)	U=380,500; p=0,000*
Четврти	638,11±419,36;(423- 1240)	1583,96±698,75;(640- 3530)	U=330,000; p=0,000*

¹SD- стандардна девијација; ²p- вредност вероватноће; *-статистички значајно

Конвулзије током прве недеље живота су биле значајно чешће у групи новорођенчади која су преминула у поређењу са контролном групом ($\chi^2=23,946$; $p=0,000$) (График 1).

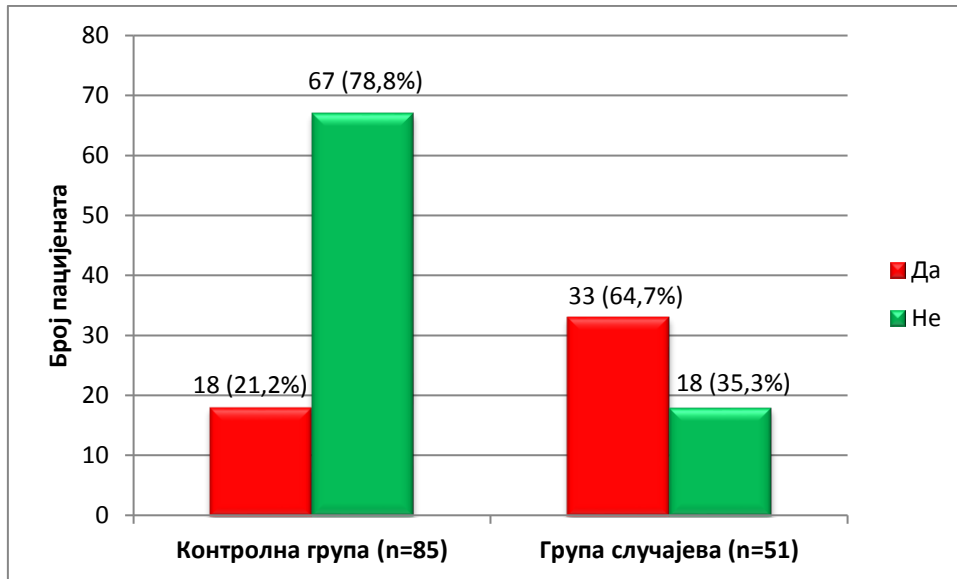


График 1. Присуство конвулзија током прве недеље живота

С друге стране, није примећена статистички значајна разлика у дистрибуцији између контролне групе и групе случајева када је у питању присуство поремећаја као што су пнеумоторакс/пнеумомедијастичум/пулмонарни интерстицијумски емфизем ($\chi^2=3,132$; $p=0,077$) (График 2).

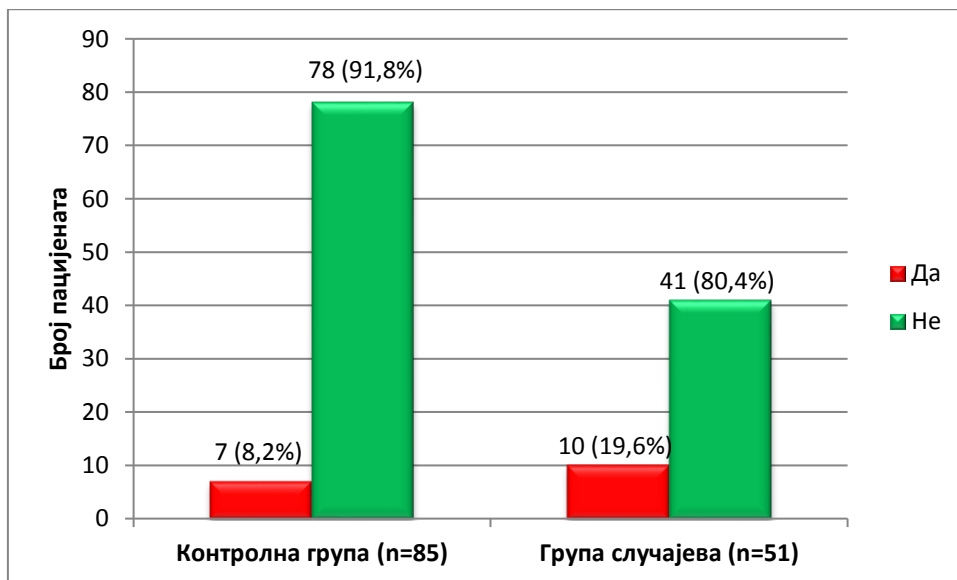


График 2. Присуство пнеумоторакса/пнеумомедијастичума/интерстицијумског емфизема током прве недеље живота

4.2.4. Основне терапијске мере спроведене код новорођенчади

Сва новорођена деца са раном неонаталном сепсом која су укључена у ово истраживање су добила двоструку антибиотску терапију. Поред тога, велики број деце је примио ибупрофен за затварање дуктус артериозуса, сурфактант, инотропну терапију, мере респираторне подршке, фототерапију, трансфузије еритроцита, трансфузије тромбоцита, трансфузије плазме, хранљиве материје и друге видове терапије.

У поређењу са контролном групом, међу новорођеном децом која су умрла било је значајно више оних код којих су примењене мере реанимације на рођењу ($\chi^2=17,047$; $p=0,001$) (График 3).

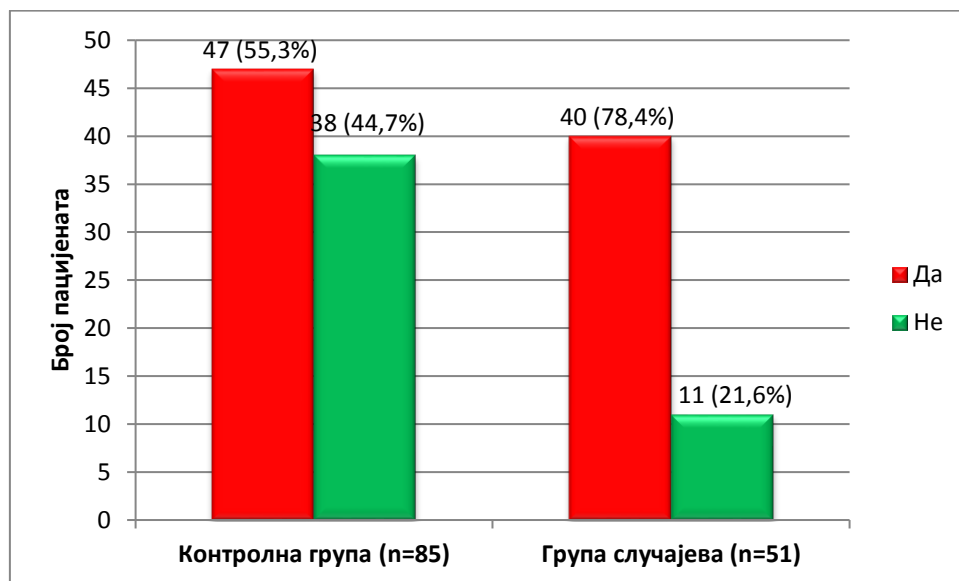


График 3. Примена мера реанимације код новорођенчади током хоспитализације

У поређењу са контролном групом, међу новорођеном децом која су умрла било је значајно више оних код којих су примењени плућни сурфактанти ($\chi^2=4,859$; $p=0,027$) (График 4).

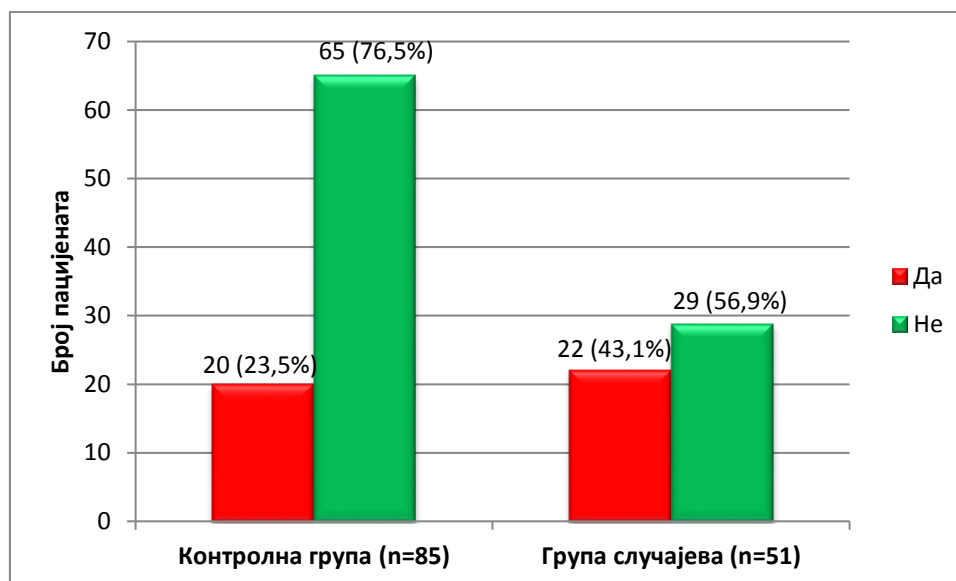


График 4. Примена плућних сурфактанта код новорођенчади током хоспитализације

Слично, у поређењу са контролном групом, међу новорођеном децом која су умрла било је значајно више оних код којих је примењена двострука инотропна терапија ($\chi^2=45,093$; $p=0,000$) (График 5).

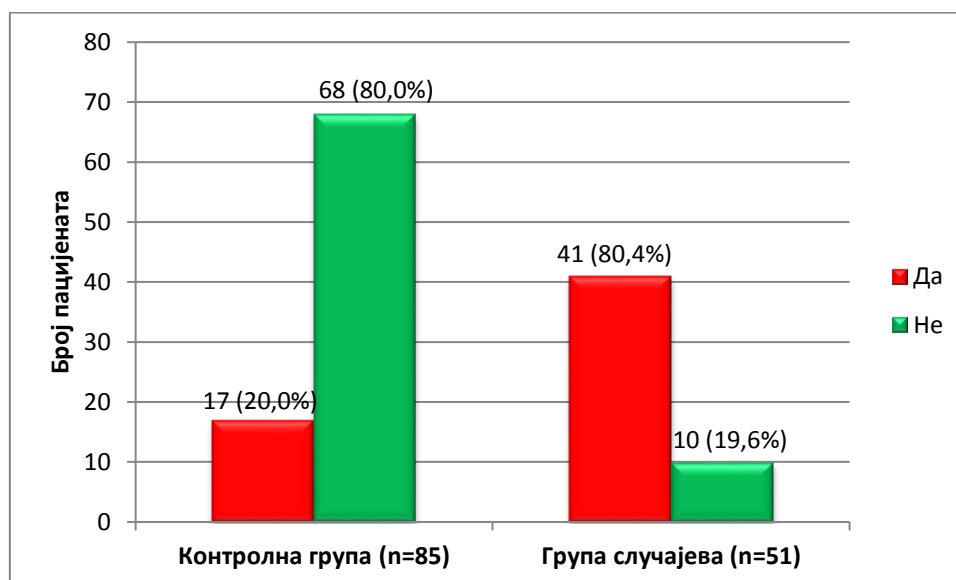


График 5. Примена двоструке инотропне терапије код новорођенчади током хоспитализације

С друге стране, није било статистички значајне разлике у дистрибуцији новорођенчади која су примала ибупрофен за затварање дуктус артериозуса међу контролном и групом случајева ($\chi^2=0,926$; $p=0,336$) (График 6).

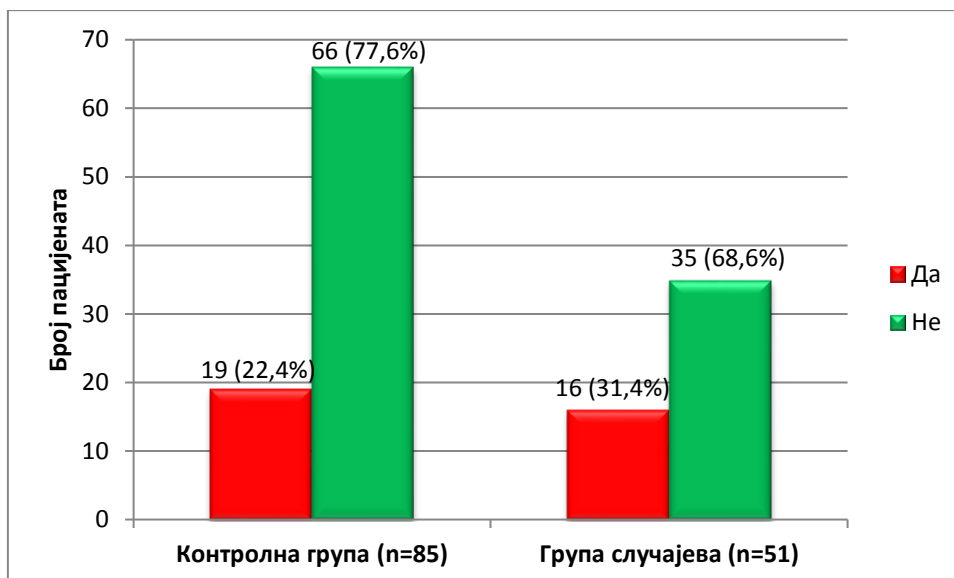


График 6. Примена ибупрофена за затварање дуктус артериозуса код новорођене деце

Слично, статистички значајна разлика између контролне групе и групе случајева није уочена ни на примеру спроведене фототерапије ($\chi^2=1,405$; $p=0,236$), будући да је овај терапијски поступак спроведен код већине новорођене деце у обе групе (График 7).

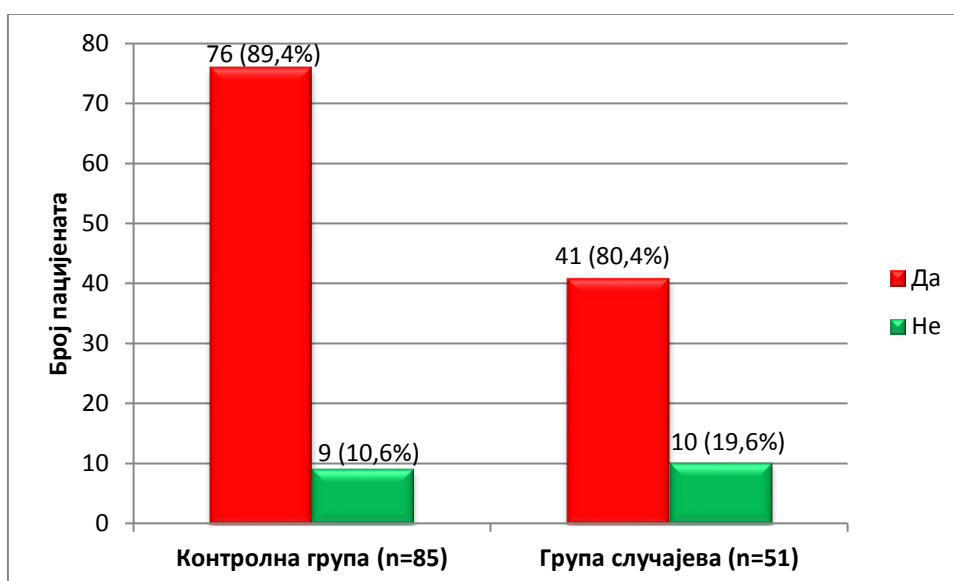


График 7. Примена фототерапије код новорођене деце

Када је у питању иницијална антибиотска терапија, сва новорођена деца са раном неонаталном сепсом која су била укључена у ово истраживање су добијала један од следећих антибиотских режима лечења: (1) ампицилин+гентамицин, (2) ампицилин+амикацин или (3) ампицилин+меропенем. Није уочена статистички значајна разлика између контролне и групе случајева по питању иницијалног антибиотског режима ($\chi^2=2,091$; $p=0,352$) (График 8).

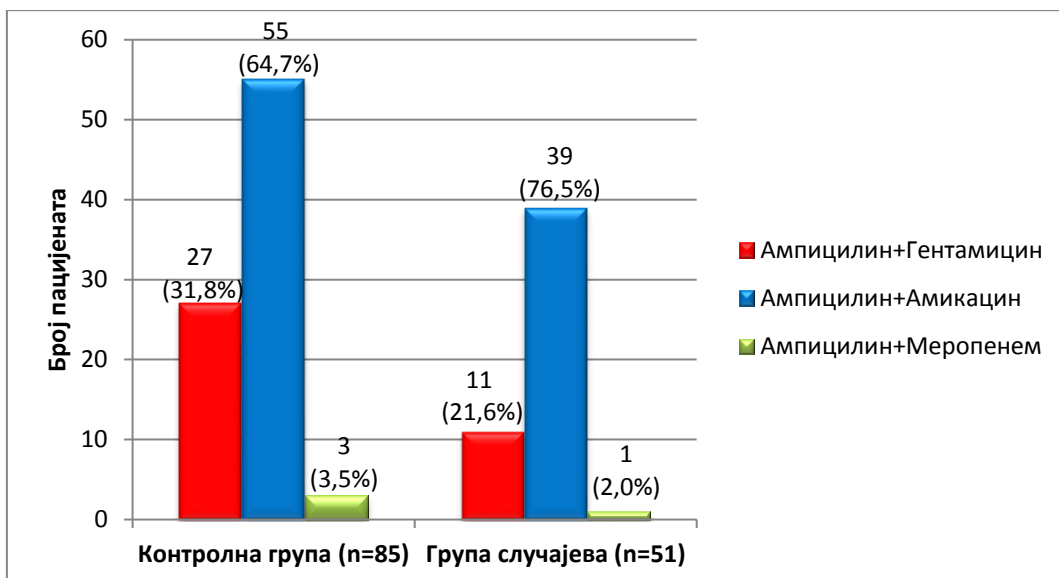


График 8. Иницијална антибиотска терапија код новорођене деце

С друге стране, показало се да су током прве недеље живота новорођена деца из групе случајева значајно чешће добијала трансфузије плазме ($\chi^2=18,549$; $p=0,000$), еритроцита ($\chi^2=53,394$; $p=0,000$) и тромбоцита ($\chi^2=29,530$; $p=0,000$) у поређењу са новорођеном децом из контролне групе (Графици 9-11).

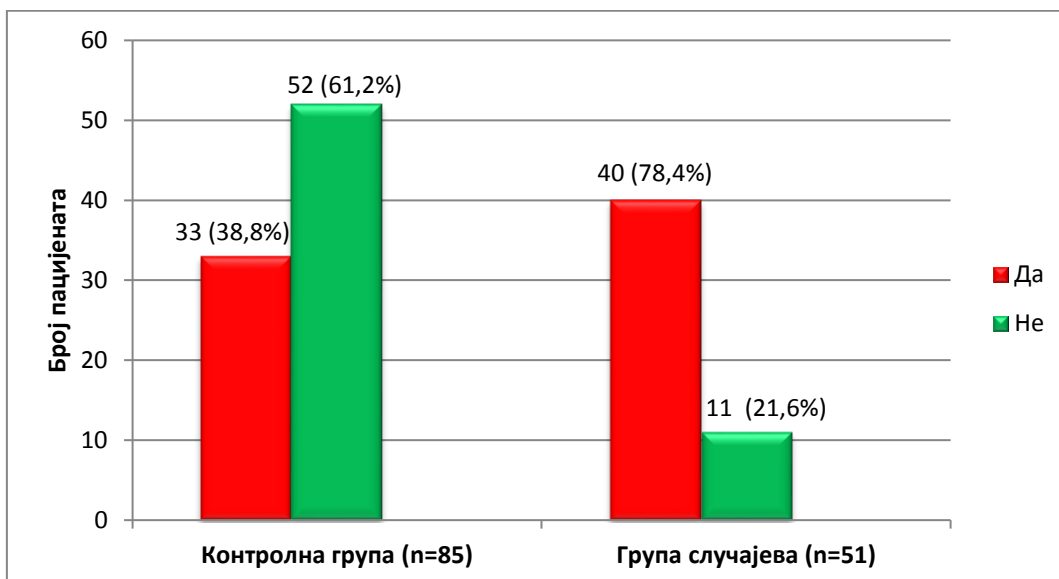


График 9. Трансфузије плазме код новорођене деце током прве недеље

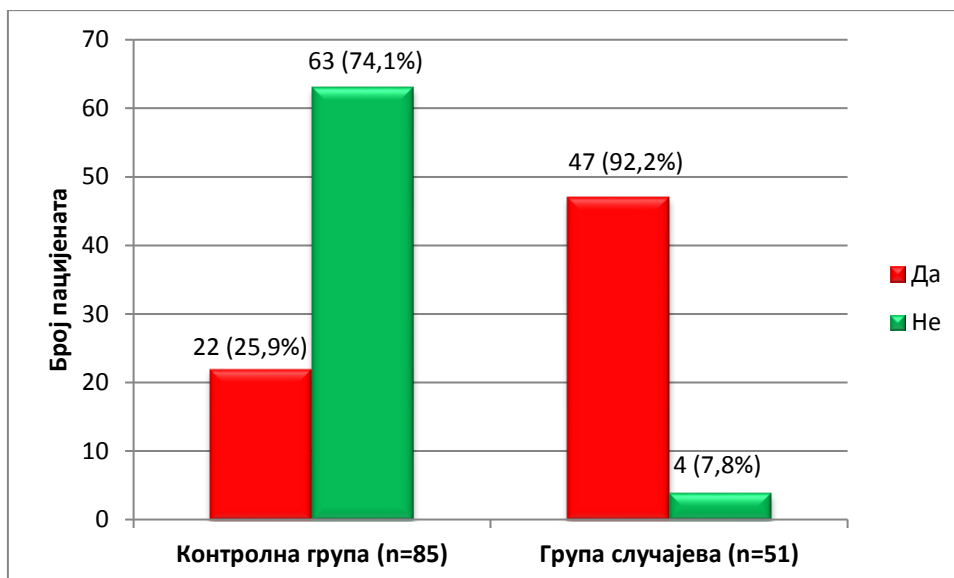


График 10. Трансфузије еритроцита код новорођене деце током прве недеље

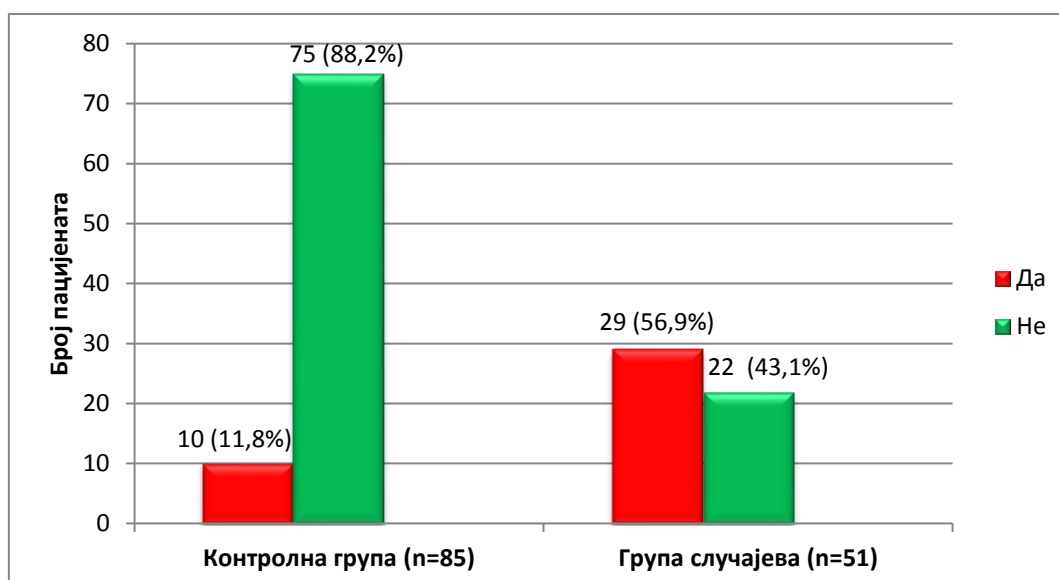


График 11. Трансфузије тромбоцита код новорођене деце током прве недеље

Када је у питању унос течности и хранљивих материја, могућност ентералног уноса током првог дана хоспитализације је била статистички значајно већа у контролној групи новорођенчади у поређењу са групом случајева ($\chi^2=10,542$; $p=0,000$), с обзиром да је ентерални унос био могућ код 24,7% ($n=21$) новорођенчади из контролне групе наспрам свега 2% ($n=1$) новорођене деце из групе случајева. Током хоспитализације се повећавао број новорођене деце у обе групе код које је било могуће остварити ентерални унос хранљивих материја, али је могућност ентералног уноса хранљивих материја била статистички значајно већа у контролној групи новорођенчади и током другог ($\chi^2=18,136$; $p=0,000$) и током трећег дана хоспитализације ($\chi^2=41,231$; $p=0,000$). Између контролне групе и групе случајева није било статистички значајне разлике у погледу количине унете глукозе и протеина по килограму телесне тежине током првог, другог и трећег дана

хоспитализације (Табела 12). С друге стране, новорођене бебе које су касније преминуле су добијале статистички значајно веће количине течности по килограму телесне тежине током првог, другог и трећег дана хоспитализације у поређењу са контролном групом новорођенчади (Табела 12).

Табела 12. Унос хранљивих материја током прва 3 дана хоспитализације

	Случајеви Средња вредност±SD ¹ (опсег)	Контроле Средња вредност±SD ¹ (опсег)	Вредност статистичког теста и p ² вредност
Унос протеина (g/kg телесне тежине)			
Дан 1	0,50±0,59 (0-3,30)	0,38±0,48 (0-2,00)	U=1871,000; p=0,160
Дан 2	0,83±0,52 (0-2,20)	0,79±0,55 (0-2,30)	U=2004,500; p=0,581
Дан 3	1,27±0,89 (0-4,50)	1,10±0,63 (0-2,40)	U=1488,500; p=0,487
Унос глукозе (mg/kg/min)			
Дан 1	5,12±1,28 (1,00-8,70)	5,05±1,24 (0,80-8,40)	U=2148,000; p=0,930
Дан 2	4,88±1,10 (2,70-6,80)	4,87±1,21 (0,80-7,40)	U=2110,500; p=0,947
Дан 3	5,34±1,10 (3,60-8,20)	5,36±1,48 (0,60-8,70)	U=1517,500; p=0,593
Унос течности (ml/kg телесне тежине)			
Дан 1	99,00±17,14 (58,00-156,00)	85,69±17,14 (13,00-139,00)	U=1142,500; p=0,000*
Дан 2	125,12±43,78 (45,00-211,00)	96,82±9,95 (15,00-159,00)	U=231,000; p=0,000*
Дан 3	154,79±41,37 (102,00-304,00)	114,28±28,37 (15,00-178,00)	U=607,000; p=0,000*

¹SD- стандардна девијација; ²p- вредност вероватноће; *-статистички значајно

4.3. Фактори ризика за појаву смртог исхода код новорођенчади са раном неонаталном сепсом

Резултати регресионих аналитичких метода који указују на предикторе смртог исхода код ране неонаталне сепсе приказани су у Табели 13. Варијабле које су тестиране у мултиваријантној логистичкој регресионој анализи биле су: телесна тежина на порођају, просечна рН вредност крви током првог дана, телесна температура на пријему, примена двоструке инотропне терапије, присуство конвулзија током прве недеље живота, трансфузије еритроцита током прве недеље живота, трансфузије плазме током прве недеље живота и узрочници сепсе. Резултати последњег корака мултиваријатне логистичке регресије (*Cox & Snell R square=0,546, Nagelkerke R2=0,746, Hosmer–Lemeshow Chi-square 9,268, df = 8, p = 0,320,*) су показали да су фактори ризика за појаву смртог исхода код новорођенчади са раном неонаталном сепсом мала телесна тежина на порођају, Грам-негативни узрочници сепсе, примена двоструке инотропне терапије и трансфузије еритроцита током прве недеље живота.

Табела 13. Предиктори смртог исхода код ране неонаталне сепсе

Фактор ризика	Униваријантна логистичка регресија Сиров OR ¹ са 95% CI ² р ³ вредност	Мултиваријантна логистичка регресија Прилагођени ⁴ OR ¹ са 95% CI ² р ³ вредност
Телесна тежина на порођају	0,996 (0,995-0,998) р=0,000*	0,998 (0,996-1,000) р=0,046*
Просечна рН вредност крви током првог дана	0,001 (0,000-0,067) р=0,001*	0,010 (0,000-3,334) р=0,121
Телесна температура на пријему	0,212 (0,107-0,421) р=0,000*	0,641 (0,265-1,552) р=0,324
Примена двоструке инотропне терапије	16,400 (6,857-39,222) р=0,000*	9,186 (2,451-34,432) р=0,001*
Присуство конвулзија током прве недеље живота	6,824 (3,144-14,812) р=0,000*	2,126 (0,621-7,283) р=0,230
Трансфузије еритроцита током прве недеље живота	33,648 (10,866-104,198) р=0,000*	5,279 (1,147-24,290) р=0,033*
Трансфузије плазме током прве недеље живота	5,730 (2,582-12,717) р=0,000*	1,290 (0,320-5,198) р=0,721
Узрочници сепсе	10,444 (3,455-31,569) р=0,000*	7,071 (1,147-43,584) р=0,035*

¹OR- однос шанси; ²CI- интервал поверења; ³р- вредност вероватноће; *-статистички значајно;⁴Прилагођен –прилагођавање извршено за просечну рН вредност крви током првог дана, телесну температуру на пријему, присуство конвулзија током прве недеље живота и трансфузије плазме током прве недеље живота

5. Дискусија

Сепса је клинички синдром који настаје као последица дисрегулисаног одговора домаћина на инфекцију. Последњих година неонатална сепса је предмет интензивних проучавања, како са аспекта етиологије и фактора ризика који доприносе њеном јављању, тако и са аспекта израде одговарајућих смерница и водича за њено дијагностиковање и лечење, а све са циљем побољшања прогнозе и смањења учесталости фаталног исхода. Ипак, и поред огромних помака у другим пољима у неонатологији чији смо сведоци последњих 30-ак година, може се рећи да се терапија неонаталне сепсе није значајно променила. Следствено томе, учесталост лоших прогностичких параметара и параметара неадекватног развоја деце која су преживела неонаталну сепсу и даљу су високи (42). Учесталост неонаталне сепсе је обрнуто пропорционална гестационој старости (45, 46, 47). Према неким подацима, током 2010. године преминуло је 7,6 милиона деце млађе од 5 година и то најчешће због инфекција укључујући и сепсу. Од тога, чак 40% ове деце је преминуло у неонаталном периоду (током првих 28 дана живота) (42). Доступни епидемиолошки подаци указују да инциденција неонаталне сепсе износи око 28,24 случаја на 1.000 живорођене деце (45). Превремено рођена новорођенчад имају високу стопу морталитета који се повезује са раном неонаталном сепсом (и до 40% код *ELBW*). Ако се у обзир узме телесна маса на рођењу, инциденција ране неонаталне сепсе код *VLBW* новорођенчади се креће од 9–11 случајева на 1.000 (46, 47).

У циљу покушаја превенције и смањења нежељених исхода ране неонаталне сепсе, претходних година су интензивно проучавани и документовани фактори ризика који доприносе појави ране неонаталне сепсе, као што су гестациона старост, матернална интраамнионска инфекција, време трајања руптуре плодових овојака, *GBS* колонизација мајке (53-56), прематуритет, инвазивне процедуре, величина инокулума, вируленција микроорганизама, генетска предиспозиција, карактеристике урођеног имунског одговора, присуство односно одсуство мајчиних *IgG* антитела, хориоамнионитис код мајке. Матернална интрапартална антибиотска профилакса заснована на антенаталном скринингу за *GBS* колонизацију остаје главни приступ превенцији неонаталне сепсе. Пре увођења интрапарталне профилаксе инциденција ране неонаталне сепсе била је 3–4/1.000 живорођених (48), док је након увођења овог поступка инциденција неонаталне сепсе код терминске новорођенчади 0,5/1.000 (49,50). С друге стране важно је нагласити да се 84% смртних исхода код новорођенчади са сепсом може спречити (375).

Резултати нашег истраживања су показали да већа телесна маса новорођенчади на рођењу смањује ризик од појаве смртог исхода код ране неонаталне сепсе. Очигледно је да се учесталост фаталних исхода повећава како се смањује порођајна телесна маса и обрнуто. Тако је просечна телесна маса у групи случајева била $882,8 \pm 372,2$ грама, док је у контролној групи била $1660,9 \pm 721,1$ грам. До сличних закључака дошли су и аутори других студија који су проучавали факторе ризика за појаву смртог исхода код ране неонаталне сепсе.

У мета-анализи која је обухватила 240 студија, највиша стопа смртности од 24% била је забележена код новорођенчади која су имала веома малу телесну масу (<1.500 g), док је инциденција била најмања код оних неонатуса чија је порођајна телесна маса била изнад ≥ 2.500 g (375).

Слично, *Esma Erbu* и сарадници су спровели студију која је обухватила 3.291 новорођено дете које је лечено у јединици интензивне неге у Истанбулу у Турској (376). Средња порођајна телесна маса новорођенчади у овој студији износила је $1.417,4 \pm 759,1$ g. Као последица ране или касне неонаталне сепсе, код 24 новорођене бебе у овој студији дошло је до појаве смртог исхода. Резултати њиховог истраживања указују да су статистички значајни фактори ризика за појаву фаталног исхода код ране неонаталне сепсе мала порођајна телесна маса, примена механичке вентилације и парентерална исхрана (376).

У мултицентричној кохортној студији коју су спровели *Daniel K. Benjamin* и сарадници, а која је обухватила 5.947 новорођенчади телесне масе ≤ 1.250 грама (новорођенчад веома мале телесне масе) показано је да је стопа морталитета значајно већа код новорођенчади са сепсом (377). Такође, може се констатовати да код новорођенчади која су мале телесне масе постоји шест пута већи ризик за фатални исход од сепсе (378).

Значајан фактор ризика за морталитет код ране неонаталне сепсе такође је прематуритет. Новорођенчад, нарочито она која су рођена превремено, у повећаном су ризику за развој различитих бактеријских и вирусних опортунистичких инфекција, а ризик од морбидитета и смртог исхода који је последица инфекција је такође већи. Имуни систем новорођенчета има своје специфичности у односу на гестацију и те развојне разлике постоје како у односу на гестационе недеље старости, тако и у односу на постнаталну старост. Због сложености развоја имунског система, као и његовог комплексног сазревања јасно је зашто постоји велики ризик за развој различитих бактеријских и вирусних инфекција код новорођенчади, нарочито оних која су превремено рођена. У нашем истраживању је показано да постоји јака веза између прематуритета и појаве тешке сепсе, будући да је чак 93% новорођенчади које смо укључили у истраживање рођено пре 37. недеље гестације. Такође, у групи случајева је регистрован већи број оних који су екстремно незрели (< 28 ГН), као и оних веома рано рођених (< 32 ГН) у односу на контролну групу. Коначно, показано је да је превремено рођење повезано са повећаним ризиком од појаве фаталног исхода код новорођенчади са раном неонаталном сепсом.

Слично објашњење је дато у проспективној кохортној студији која је обухватила 172 новорођена детета са сепсом. Новорођенчад која су била екстремно мале телесне масе (телесна маса испод 1.000 грама) имала су највећу стопу морталитета (65,7%) (379). Ова група новорођенчади, која су по правилу рођена пре 29. недеље гестације, под повећаним је ризиком за појаву и других патолошких стања за које је доказано да су удружена са већом стопом морталитета (380). То може бити објашњење и за фатални исход у групи случајева у овој студији. Контролна група новорођенчади у овој студији је имала статистички значајно веће вредности телесне тежине током сваког од првих четири дана хоспитализације у поређењу са новорођенчадима са раном неонаталном сепсом који су преминули. Према резултатима ове студије, пораст у телесној маси од 1 грама смањује ризик од смртог исхода који је удружен са сепсом за 0,2%.

Предиктор смртог исхода у нашој студији је била и примена трансфузије еритроцита. Резултати нашег истраживања су показали да су током прве недеље живота новорођена деца из групе случајева значајно чешће добијала трансфузије плазме ($\chi^2=18,549$; $p=0,000$), еритроцита ($\chi^2=53,394$; $p=0,000$) и тромбоцита ($\chi^2=29,530$; $p=0,000$) у поређењу са новорођеном децом из контролне групе. Такође су новорођенчад из групе случајева током свих првих пет дана хоспитализације имала статистички значајно ниже

вредности хемоглобина што је и био главни разлог за примену трансфузија у групи случајева.

Нормалан животни век адултних еритроцита је 120 дана. Животни век еритроцита терминског новорођенчета је 60–80 дана, а код *ELBW* је 30–50 дана (10). Примена трансфузија у јединицама интензивне неге се драстично променила последњих 40 година. Седамдесетих и осамдесетих година 20. века пажљиво су мерени губици крви и трансфузија се примењивала оног момента када би ти губици били 10 *ml/kg* и већи (381).

Дисрегулација органских система, која је главна карактеристика сепсе, среће се и на нивоу ћелија, органа и система који су укључени у доставу и потрошњу кисеоника, а нарочито на нивоу еритроцита (382-388), митохондрија (389-392) и микроциркулације (393-396). Зато су потребе за трансфузијама еритроцита повећане у сепси. Циркулација еритроцита у сепси се дешава у оквиру дисфункционалне микроциркулације уз излагање еритроцита егзогеним и ендогеним реактивним кисеоничним једињењима која настају као одговор организма у склопу борбе против инфекције и у стању хипоксије, што се нарочито виђа у септичном шоку. У условима сепсе, нека ткива, као и еритроцити који су затечени у микроциркулацији ових ткива, изложени су значајној хипоксији што доводи до оксидативног стреса на нивоу еритроцита (397) и смањује њихову антиоксидативну способност (398). Сепса има значајан ефекат на морфологију еритроцита, као и на њихову агрегацију. У сепси постоји пад хемоглобина, хематокрита и броја еритроцита. Прогресија ка мултиорганској дисфункцији која се виђа у септичном шоку, праћена нижом доставом кисеоника и рапидним падом у броју циркулишућих еритроцита и хемоглобина су разлози за примену трансфузије код терминске и превремено рођене новорођенчади са сепсом, у циљу превенције смртног исхода (399).

Потреба за трансфузијом расте како опада гестација. Резултати једне студије која је спроведена у Канади су показали да чак 66% новорођенчади узраста 23–29. ГН прими макар једну трансфузију еритроцита током боравка у јединици интензивне неге (400). Хемоглобин А, који ће превремено рођено новорођенче примити путем трансфузије, има нижи афинитет за кисеоник и већи капацитет да ослобађа кисеоник, што омогућава излагање незрих ткива већој концентрацији кисеоника, узрокујући на тај начин оштећење ендотела кисеоничним слободним радикалима (401). У нашем истраживању у групи случајева је регистрован већи број оних који су екстремно незрели (<28 ГН), као и оних веома рано рођених (<32 ГН) у односу на контролну групу, па је и потреба за трансфузијом еритроцита била већа.

Осим тога, у сепси постоји и јатрогени губитак крви. Новорођенчад која су раније рођена, као и она која су тешко болесна имаће и повећани губитак крви због сталних потреба за анализама и лабораторијским праћењем примењене терапије. У појединим студијама је показано да се током првих 6 недеља хоспитализације ови губици крећу у опсегу од 11–22 *ml/kg* недељно, што је еквивалентно са 15–30% циркулишућег волумена (402). *Rosebraugh* и сарадници су спровели истраживање (403) како би испитали колики су били јатрогени губици крви код *ELBW* у првих 28 дана живота. Резултати њиховог истраживања су показали да овај губитак износи 60 *ml/kg*, од чега се већ током првог дана губи око 10 *ml/kg*. Друга скорашња студија је показала да је кумулативни губитак крви код екстремно незреле новорођенчади (оних који су рођени пре 28. ГН) био 30 *ml/kg* у првих 28 дана, са губитком крви од 2,7 *ml/kg* првог дана (404). У студији коју су спровели *Mimica* и сарадници је показано да сваких 10 *ml/kg* губитка крви повећава број трансфузија за 0,66, сваких 10 дана механичке вентилације повећава број трансфузија за 0,59, а либерални критеријуми примене трансфузије еритроцита повећавају овај број за 0,55 (405).

Више од 90% превремено рођене новорођенчади ће развити анемију прематуритета (406) која је удружена са фаталним исходом уколико је присутна сепса (379). Скоро 90% новорођенчади која су телесне масе испод 1.000 g ће у просеку примити пет трансфузија еритроцита за време њиховог боравка у болници (407). У студији која је спроведена у 16 болница у Бразилу и која је обухватила 4.283 превремено рођене новорођенчади је показано да новорођенчад са сепсом која су веома мале телесне масе 3,22 пута чешће добијају трансфузије еритроцита (408). Циљ примене трансфузије еритроцита у сепси јесте боља оксигенација органа, који се у сепси, а нарочито септичном шоку, већ налазе у одређеном степену хипоксије.

Новорођенче које је анемично ће добити адултни хемоглобин кроз трансфузију еритроцита, који се по карактеристикама значајно разликује од феталног хемоглобина. Афинитет хемоглобина за кисеоник је под утицајем различитих фактора као што су температура, pH , притисак CO_2 (pCO_2) и концентрације 2,3-дифосфоглицерата (2,3-Bisphosphoglycerate – *BPG*). У случају адултног хемоглобина афинитет зависи од pH , у обрнутој је корелацији са телесном температуром и концентрацијом 2,3*BPG*. Фетални хемоглобин има виши афинитет за кисеоник. У нормалним физиолошким условима и нижем pH , повећан ацидитет смањује афинитет хемоглобина за кисеоник (*Bohr*-ов ефекат) померајући криву дисоцијације хемоглобина на десно што значи да долази до олакшаног ослобађања кисеоника. Адултни хемоглобин има нижи афинитет за кисеоник у односу на фетални, што значи да лакше ослобађа кисеоник у ткивима, али и да слабије преузима кисеоник из ваздуха на нивоу алвео-капиларне мембране. Постоје докази да у сепси долази до померања криве дисоцијације кисеоника улево (409-412) и да заправо долази до повећања афинитета хемоглобина за кисеоник. Тачан механизам због ког долази до развоја овог феномена није разјашњен. Такође, остаје нејасан ефекат који сепса има на концентрације 2,3*BPG* (413). Код критично оболелих и септичних пацијената ацидемија, хипофосфатемија и примена крви која садржи мање 2,3*BPG* су фактори који доводе до померања криве дисоцијације кисеоника налево (410), повећавају афинитет хемоглобина за кисеоник и смањују ослобађање кисеоника. Бројне експерименталне и клиничке студије су указале на смањен ниво еритроцитног 2,3*BPG* код критично оболелих септичних пацијената (409, 413, 414). Ацидемија смањује афинитет хемоглобина за кисеоник (*Bohr*-ов ефекат), али током времена инхибира синтезу 2,3*BPG*, што се супротставља *Bohr*-овом ефекту. У сепси микроциркулација постаје нарушена, а дифузиона дистанца за кисеоник се повећава због губитка функционалне капиларне густине (395, 396), па је померање криве дисоцијације хемоглобина налево штетно.

Трансфузије еритроцита у неонаталној популацији се повезују са стањима која су сама по себи удружена са лошим исходом као што су НЕК, БПД, као и интравентрикуларна хеморагија, па је и бенефит који се очекује од примене трансфузије смањен (406).

Christensen и сарадници су 2012. показали да постоји повезаност између интравентрикуларне хеморагије и примене трансфузије у првом дану живота (415). Исти аутори су ове резултате потврдили и касније у мултицентричној студији. Ова мултицентрична студија је била спроведена након усвајања протокола за примену трансфузија, који су подразумевали рестриктивније критеријуме за давање трансфузије еритроцита. У овој студији је забележен пад примене трансфузија еритроцита за 75% након увођења нових протокола, а истовремено је забележен и пад интравентрикуларне хеморагије са претходних 17% на 8% (416). Ова веза између примене трансфузије и интравентрикуларне хеморагије није показана, нити је потврђена у другим протоколима.

Веза између примене трансфузије и НЕК-а се назива *TRAGI (transfusion related acute gut injury)* или *TANEC (transfusion associated NEC)* и сумирана је у раду из 2012. године (417). Неколико механизма је предложено као могуће објашњење за повезаност примене трансфузије и развоја НЕК-а: 1. реперфузијска повреда због трансфузије, 2. имунолошка реакција и повреда интестиналне мукозе која је тригерована цитокинима, фрагментованим еритроцитима и слободним хемоглобином, 3. транзитна мезентеријална исхемија након трансфузије. Ретроспективна опсервациона студија је указала на значајни пораст концентрације проинфламаторних цитокина (*IL-1 β* , *IL -8*, *IFN- γ* , *IL-17*, *MCP-1*, *IP-10*, *ICAM-1*) у различитим временским интервалима мерења након примене трансфузије код превремено рођене новорођенчади испод 32 недеље гестације (418).

Примена трансфузије еритроцита је повезана са већим морталитетом независно од сепсе. Студија спроведена у Бразилу је испитивала удруженост морталитета са применом трансфузије еритроцита код 1.077 новорођенчади са тежином испод 1.500 g. Након прилагођавања за друге кофакторе, релативни ризик за појаву морталитета је био 1,49 већи међу новорођенчади која су добила најмање једну трансфузију еритроцита у првих 28 дана живота (419). У овој студији 574 новорођенчета (53,3%) је добило макар једну трансфузију током боравка у болници, а број трансфузија је био виши код новорођенчади која су имала рану неонаталну сепсу ($2,5 \pm 3,6$ versus $1,2 \pm 2,2$, $p < 0,001$)

Сем тога, трансфузије еритроцита се повезују са већим ризиком за појаву лоших неуроразвојних исхода. Неколико студија се бавило проучавањем повезаности између броја и волумена давања трансфузија еритроцита и неуроразвојних исхода (420-423), при чему су резултати ових студија указали на значајно лошије неуроразвојне исходе у групи *ELBW* новорођенчади која су добијала трансфузије еритроцита (420).

Трансфундовани еритроцити садрже и про и антиинфламаторне медијаторе који могу имати потенцијално значајну улогу у патофизиолошким процесима који доприносе коморбидитету терминске, а нарочито превремено рођене новорођенчади. Све ово постаје још значајније када се дају веће количине ових еритроцита, односно када постоји већа потреба за применом трансфузије (424). Трансфузијом посредована имуномодулација (*transfusion-related immunomodulation – TRIM*) описан је и познат феномен. Хемолиза еритроцита се јавља током чувања и складиштења, као и након њихове примене и може довести до смањења *pH*, повећања лактата, ослобађања микропартикула и акумулације слободног хемоглобина (*Hb*), хема и гвожђа (425, 426). Гвожђе се даље може наћи везано или неvezано за трансферин (*non-transferrin-bound iron-NTBI*) или као лабилно плазма гвожђе. Хемолиза еритроцита која се јавља може нарушити нормалне сигналне процесе током коагулације, као и у васкуларном и имунском систему (426-428).

У нашој студији већа стопа морталитета међу новорођеном децом која су чешће добијала трансфузије еритроцита може се објаснити развојем и неких од клиничких стања која су повећала ризик за смртни исход. Други могући разлози за нежељене ефекте након примене трансфузије могу бити повезани са акумулацијом биоактивних супстанци или присуством адитива у крви донора (406). Међутим, у неким студијама није забележена значајна разлика у морталитету и мултиорганској дисфункцији између новорођенчади која су примала свеже крвне продукте и оних која су примала старије крвне продукте (399). Такође, могуће је да је само клиничко стање пацијената који су били у групи случајева било значајно теже, са значајно више израженим лабораторијским и клиничким знацима анемије, због чега су ова новорођена деца чешће захтевала примену трансфузија. Код пацијената који су тешко оболели и јатрогени губитак крви је већи што такође треба имати у виду, па је могуће да је степен анемије у групи случајева,

а самим тим и потреба за применом трансфузија еритроцита била већа. Сва новорођенчад и у контролној и у групи случајева у нашем истраживању су примала адултни хемоглобин, али је могуће да су негативне особине биле наглашеније у групи случајева него у контролној групи због тежине клиничког стања у групи случајева. Примена трансфузија еритроцита се повезује са лошијим исходима у многим студијама, са још увек недовољно објашњеним патофизиолошким механизмима како до тога долази, па је могуће да је постојао израженији негативни утицај примене трансфузије у групи случајева. Са друге стране, група случајева имала је просечно мању телесну масу, а самим тим и животни век еритроцита краћи, што такође, само по себи, може бити разлог за чешћу примену трансфузија еритроцита. Због контроверзи које се могу пронаћи у до сада објављеним истраживањима, очекује се да будуће, добро дизајниране клиничке студије, дефинитивно испитају природу везе између примене трансфузија еритроцита и појаве смртог исхода код новорођенчади са раном неонаталном сепсом.

Streptococcus grupe B (GBS) је најчешћи узрочник ране неонаталне сепсе међу терминском новорођенчади, а *Escherichia coli* је најчешћи узрочник код превремено рођене новорођенчади (51). У око 70% случајева узрочник ране неонаталне сепсе је *Streptococcus agalactiae (grupe B Streptococcus-GBS)* или *E. coli* (50, 51). Подаци из литературе указују да међу Грам-негативним узрочницима, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* и *Pseudomonas spp.* узрокују 1/5 до 1/4 свих случајева раних неонаталних сепси широм света. Такође, верује се да ови узрочници изазивају 1/4 свих случајева касне неонаталне сепсе у земљама са малим и средњим дохотком, односно 1/7 случајева менингитиса и касне неонаталне сепсе у земљама са високим дохотком (429). Када су у питању узрочници сепсе у нашем истраживању, показало се да су Грам-негативне бактерије биле статистички значајно чешћи узрочник сепсе у групи новорођенчади која су умрла у поређењу са контролном групом (92,5% наспрам 52,9%; $\chi^2=20,642$, $p=0,000$).

Имунска одбрана код новорођенчета, клинички симптоми и патофизиолошки одговор на бактеријску инфекцију се разликују код терминске и претерминске новорођенчади због узрасно-зависног сазревања имунитета. Развој сепсе је много бржи код претерминске новорођенчади (430).

Резултати из литературе су различити када је у питању повезаност између узрочника ране неонаталне сепсе и морталитета. У студији која је спроведена на 2.386 *VLBW* новорођенчади, смртни исход је забележен код 100 од 504 новорођенчади са сепсом (19,8%). Смртни исход се значајно разликовао у зависности од тога да ли је изазивач била Грам-позитивна или Грам-негативна бактерија. Код новорођенчади са Грам-негативном сепсом забележен је морталитет од 38,2%, док су сва новорођенчад која су имала Грам-позитивну и гљивичну сепсу преживела (431). Слични подаци, са нешто нижим морталитетом за Грам-негативну сепсу забележени су и у једној кохортној студији која је спроведена у Шведској и која је обухватила период од 10 година, где је забележена кумулативна инциденција за Грам-негативну сепсу од 0,35/1.000 живорођене деце, док је морталитет у току хоспитализације био 30/107 (28%). Постојао је 2,2 пута већи ризик од смртог исхода пре отпуста из јединице интензивне неге у групи новорођенчади која су имала доказану Грам-негативну сепсу у поређењу са групом новорођенчади код којих је постојала сумња на сепсу, али она није доказана, и 4,8 пута већи ризик за смртни исход у односу на новорођенчад која нису била инфицирана (432). Као главни разлог за већи број смртних исхода код Грам-негативне сепсе наводи се чешћа појава септичног шока и недостатак адекватне терапије (433). У студији случај-контрола која је обухватила период од 27 година, учесталост Грам-негативне сепсе која је била изазвана мултирезистентним сојевима Грам-негативних бактерија у односу на укупан број Грам-негативних сепси била је 66%. Фатални исход је био значајно чешћи

међу новорођенчадима код којих је сепса била изазвана мултирезистентним сојевима бактерија у односу на учесталост смртог исхода код сепсе чији узрочници нису биле мултирезистентне Грам-негативне бактерије (33% наспрам 20%). Такође, у истраживању које су спровели *Daniel K. Benjamin* и сарадници морталитет пре отпуста је био виши када је узрочник неонаталне сепсе била Грам-негативна бактерија. Морталитет је износио 19% (од 161 новорођенчета са Грам-негативном сепсом), 8% (од 854 новорођенчета са сепсом чији је узрочник коагулаза негативан стафилокок), 6% (од 169 новорођенчади где је узрочник нека друга Грам-позитивна бактерија) и чак 26% (од 115 новорођенчади са кандидемиијом) (377). Међутим, резултати студије у којој је анализиран резултат култура добијених од *VLBW* новорођенчади из 313 јединица интензивне неге у периоду од 1997–2010. године су другачији. Показало се да је стопа морталитета била слична међу новорођеном децом код којих је рана неонатална сепса узрокована Грам-позитивним, Грам-негативним бактеријским узрочницима и *Candida spp.* (24,7%, 28,0% и 28,0%) (434).

Слично резултатима наше студије, резултати студије (435) коју су спровели *Lynn Peters* и сарадници су показали да је стопа смртности била највиша код *Acinetobacter* сепсе и износила је 67,7%. У том истраживању које је обухватило 327 новорођенчади стопа смртности је била 58,2% када је узрочник *Klebsiella* и 58,3% када је узрочник *Pseudomonas*, а као једини предиктор смртог исхода наводи се мултипла антибиотска резистенција. Код *Acinetobacter* сепсе, септични шок је главни фактор који доприноси смртог исходу (436).

Све чешћа појава антимикуробне резистенције је озбиљан клинички проблем у последњим деценијама и глобално доприноси са приближно 214.000 случаја неонаталне смрти годишње (51). Према скорашњем системском прегледу, антибиотска резистенција са неадекватном емпиријском терапијом је значајан фактор за растућу преваленцију Грам-негативне сепсе код новорођенчади (437). Смањена употреба неадекватне примене антибиотика била би најважнији корак у смањењу антимикуробне резистенције. Велики је изазов смањити примену антибиотика, односно издвојити ону новорођенчад која је болесна, али нема сепсу и при томе не повећати број смртних случајева од ране неонаталне сепсе (438, 439).

У нашем истраживању могућа објашњења за седам пута већи ризик за фатални исход код Грам-негативне сепсе односе се на избор емпиријске терапије, постојање мултирезистентних узрочника ране неонаталне сепсе, као и развој септичног шока у испитиваној популацији.

Септични шок је патофизиолошко стање које доводи до неадекватне циркулације и перфузије ткива доводећи до ткивне хипоксије са акумулацијом токсичних супстанци, дисеминоване интраваскуларне коагулопатије и мултиорганске дисфункције. Механизам хемодинамске слабости која се виђа у септичном шоку је предмет дебата. Започиње фагоцитозом Грам-позитивних или Грам-негативних микроорганизама и ослобађањем ендо и егзотоксина у циркулацију. Када ендотоксини реагују као антигени то доводи до продукције антитела и активације комплемента. Формирани комплекси бивају опсонизовани. Долази до ослобађања хистамина, брадикинина, серотонина и простагландина који доводе до капиларне вазодилатације, оштећења ендотела и повећања пермеабилитета, што доводи до одласка течности у интерстицијални простор и смањења циркулишућег волумена, а компензаторно долази до тахикардије и повећања срчаног минутног волумена. То на почетку омогућава да крвни притисак остане нормалан у присуству високог срчаног минутног волумена, али на крају долази до развоја тешке хипотензије. С друге стране фактори који доприносе даљем развоју шока

су митохондријална инхибиција и смањена достава кисеоника због лоше хемодинамике, повећање афинитета за кисеоник који највероватније настаје због смањене активности 2,3BPG на нивоу еритроцита и нарушена функција $Na^+ - K^+$ пумпе на нивоу ћелије што доводи до уласка течности у ћелије. Периферна вазоконстрикција која прати вазодилатацију настаје због ексцесивног ослобађања епинефрина и норепинефрина, даљег смањеног системског венског *return*-а што доводи до супресије миокардне функције и смањења минутног срчаног волумена. Због слабе оксигенације ткива долази до активације анаеробног метаболизма глукозе и повећања нивоа лактата. У даљем току долази до смањене компилијансе плућа због конгестије, смањене продукције сурфактанта и појаве микроателектаза. Због смањене активности аденозин-трифосфатазе, смањеног венског *return*-а смањене миокардне контрактилности и смањеног коронарног протока долази до депресије миокарда. Хипогликемија се често виђа у септичном шоку и настаје због ендотоксемије која доводи до депресије ензима неопходних за глуконеогенезу. Адренална хеморагија која се виђа код пацијената са септичним шоком је вероватно резултат микроемболизације која је удружена са ДИК-ом, мада се најчешће виђа код менингококне сепсе (440).

Септични шок код пацијената свих узрасних група носи са собом морталитет од 40–70% (441-444). Рано препознавање септичног шока је критично, као и промптно започињање терапије како би се спречила прогресија ка иреверзибилној и рефракторној фази шока која се на крају завршава фаталним исходом. Ово представља велики изазов нарочито код новорођенчади која су у транзиционој фази у првим данима живота када се знаци септичног шока могу преклапати са физиолошким променама које се јављају по рођењу.

Weil је предложио акроним ВИП-ПС за терапију коју је неопходно применити код пацијента са септичним шоком: В = вентилација; И = инфузија волумен експандера; П = пумпа или кардиоваскуларна подршка; П = фармакологија (*pharmacology*); С = специфична терапија (445).

Због свега наведеног, у неонаталном септичном шоку постоји потреба за хемодинамском подршком у виду примене инотропних лекова. Новорођенчад са сепсом која су у већем ризику од смртног исхода развијају кардиоваскуларну, респираторну и реналну слабост (446) и код њих постоји већа потреба за инотропном потпором (447). *ELBW* новорођенчад су у већем ризику од хемодинамске и/или кардиоваскуларне дисфункције због: мање контрактилног миокарда у односу на већу децу, неразвијених механизма који контролишу миоцитну активност, незрелог адренергичког одговора и ограниченог одговора на стрес и метаболичке захтеве (448).

Допамин је један од најпроучаванијих инотропних лекова код превремено рођене деце. То је катехоламин који повећава средњи крвни притисак (449-451). Директан је прекурсор норадреналина. Стимулише α и β адренорецепторе и доводи до контракције и глатких и срчаних мишићних ћелија. Ефекат на минутни срчани волумен и крајњи проток у органима остаје неразјашњен у потпуности и највероватније је дозно зависан, а високе дозе вероватно доводе до значајног пораста системске васкуларне резистенције, што може умањити његов позитивни инотропни ефекат.

Добутамин је синтетски катехоламин, који стимулише β_1 рецепторе, повећава минутни срчани волумен, смањује контрактилност глатких мишићних ћелија доводећи до периферне вазодилатације и нижег пораста средњег артеријског притиска у поређењу са допамином (450, 451). Обично се користи као алтернатива допамину, али управо

постојање разлике у деловању га може учинити бољим за нека стања код превремено рођене деце.

У нашем истраживању међу новорођеном децом која су умрла било је значајно више оних код којих је примењена двострука инотропна терапија ($\chi^2=45,093$; $p=0,000$). Примена инотропних лекова у неонатологији је предмет честих дебата и до данас нема јасног одговора који је идеални лек који треба применити код септичног новорођенчета, нарочито оног које је превремено рођено. Зато је потреба за инотропном потпором испитивана за предикцију mortalитета код новорођенчади са сепсом. У једном истраживању које је укључило новорођенчад са телесном масом испод 1.500 грама и која су рођена пре 32. недеље гестације, mortalитет је био 22 пута већи у групи која је захтевала инотропну потпору (452).

У свакодневном раду постоји потреба за проценом и евалуацијом тежине органске дисфункције у неонаталној сепси. Различити скоринг системи су дизајнирани за предикцију mortalитета и тежине морбидитета, а најчешће коришћени су *Clinical Risk Index for Babies (CRIB II)* и поједностављена верзија *Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension (SNAPPE II)* (453, 454). Ови системи се базирају на статичким биохемијским варијаблама у тренутку пријема и на неколико клиничких варијабли непосредно након пријема. Степеновање и скоровање развоја мултиорганске дисфункције може се користити за предикцију неонаталне смртности. *Neonatal Sequential Organ Failure Assessment* скор (*nSOFA*) је испитиван за евалуацију присуства и прогресију мултиорганске слабости. Управо број примењених инотропних лекова улази у евалуацију овог скорa, а mortalитет је значајно већи у групи код којих је овај *nSOFA* скор >4 (447). У једној студији у којој је испитивана применљивост овог система скоровања (455) средња највиша вредност *nSOFA* скорa међу пацијентима који су имали потврђену или сумњу на рану неонаталну сепсу била је виша него код пацијената који нису третиран антибиотикима у првих 48 сати након рођења (9, IQR 4–12 vs. 0, IQR 0–1, $p < 0.001$), а логистичком регресијом је показана значајна веза између нежељених хоспиталних исхода и порођајне телесне масе, систематског инфламаторног одговора и највише вредности *nSOFA* скорa када је он мерен 72 сати након рођења.

Иако би примена *nSOFA* скорa била мало комплекснија за рану неонаталну сепсу због транзиционих промена које се виђају у првим данима живота, нарочито код превремено рођене новорођенчади, увођење оваквог или неког другог система скоровања у клиничку праксу чини се неопходним, како би се на време препознала мултиорганска дисфункција, нарочито код претерминске новорођенчади. Одсуство универзално прихватљиве *cutoff* вредности за дефинисање хипотензије код превремено рођене новорођенчади је отежавајућа околност за јасно дефинисање критеријума за започињање инотропне подршке. Неопходна је квантификација кардиоваскуларне инотропне потпоре као и веза са неонаталним mortalитетом нарочито у склопу неонаталне сепсе.

Инотропни скор, вазоактивни инотропни скор (*Vasoactive-inotropic score – VIS*) и други слични скорови се користе као мера степена кардиоваскуларне потпоре, као и тежине болести код новорођенчади која су подвргнута хируршким захватима због конгениталних срчаних мана, као и педијатријских септичних пацијената који се примају на одељење интензивне неге (456–458). Ту је показано да су ударна доза вазопресора, *VIS* и *VISmax* у директној корелацији са морбидитетом и mortalитетом.

Од 2010. до 2019. године објављено је 15 научних радова на тему валидације *VIS* скорa, од чега је 9 радова укључивало педијатријску популацију. Резултати ових студија

су показали да *VIS* може бити значајан предиктор лошег исхода. Скорашње студије су показале да *VIS* може бити значајан предиктор морталитета код пацијената са педијатријском сепсом који су хоспитализовани на педијатријској интензивној нези, без обзира на етиологију (459-461). Прва студија која је процењивала *VIS* као предиктор краткорочне прогнозе код неонаталног шока (462) показала је да вредност *VISmax* може бити корисна за предикцију исхода. *VISmax* изнад или једнака 20 (462) има сензитивност и позитивну предиктивну вредност од 81,4% за морталитет и тиме постаје користан предиктор морталитета код неонаталног септичног шока. Ова вредност (462) је дефинисана у студији као поуздана *cutoff* вредност са прихватљивом сензитивношћу, специфичношћу и позитивном и негативном предиктивном вредношћу.

У нашој студији двострука инотропна потпора била је удружена са већим ризиком од смртног исхода, што се може објаснити чињеницом да су у групи случајева била незрелија новорођенчад која су склонија већем ризику од хемодинамске дисфункције због неразвијених механизма који контролишу миоцитну активност, као и незрелог адренергичког одговора. Такође, како је у претходним испитивањима показано да су *VIS* скор и *VISmax* независни предиктори смртног исхода, могуће је да би неко даље испитивање показало и да је новорођенчад из групе случајева имала више вредности ових скорова у односу на контролну групу. Са друге стране, септични шок чешће прати Грам-негативну сепсу која је са већом учесталошћу забележена у групи случајева. Могуће је да је то био разлог потребе за чешћом применом двоструке инотропне потпоре у овој групи пацијената. Осим тога, могуће је да је тежина клиничког стања, мултиорганска дисфункција, као и тежина хипотензије била вероватно таква да је потреба за инотропном потпором била већа у групи случајева.

На крају, важно је нагласити да је наше истраживање имало нека значајна ограничења. Пре свега, наше истраживање је уницентрично. Даље, увек се може поставити питање броја испитаника. Коначно, недостају детаљнији подаци који се тичу антибиотске резистенције који би можда на потпунији начин објаснили везу између Грам-негативне бактеријемije и морталитета.

6. Закључци

- Мања телесна тежина на порођају представља значајан фактор ризика за појаву смртог исхода код новорођенчади са раном неонаталном сепсом.
- Смртни исход се значајно чешће јавља у групи новорођенчади са раном неонаталном сепсом која је узрокована Грам негативним бактеријама у односу на новорођенчад код којих је рана неонатална сепса узрокована Грам позитивним бактеријама.
- Примена двоструке инотропне терапије представља фактор ризика за појаву смртог исхода код новорођенчади са раном неонаталном сепсом.
- Примена трансфузија еритроцита током прве недеље живота представља фактор ризика за појаву смртог исхода код новорођенчади са раном неонаталном сепсом.

7. Литература

1. WHO. [www.who.int Preterm birth](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth). Доступно на <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>. Последњи пут посећено 02.Sept.2023.
2. Ohuma EO, Moller AB, Bradley E, et al. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2023;7;402(10409):1261-1271.
3. ACOG Committee Opinion No 579: Definition of term pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013 Nov;122(5):1139-1140.
4. Karen Marcante, Robert M. Kliegman, Abigail M. Schuh. *Nelson Essentials of Pediatrics*. 9th.ed. Philadelphia: Elsevier, Inc; 2023.
5. Morton SU, Brodsky D. Fetal Physiology and the Transition to Extrauterine Life. *Clin Perinatol*. 2016 Sep;43(3):395-407.
6. Cunningham F, Leveno K Bloom, Sponge, Dashe. *Williams Obstetrics*. 24th.ed. McGraw-Hill Education; 2014.
7. Finnemore A, Groves A. Physiology of the fetal and transitional circulation. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015; 44:1–7.
8. Burri PH. Fetal and Postnatal Development of the Lung. *Annu Rev Physiol*. 1984; 46:617–628.
9. Elias N, O’Brodivich H. Clearance of Fluid From Airspaces of Newborns and Infants. *Neoreviews*. 2006; 7:e88–e94.
10. Richard J Martin, Avroy A. Fanaroff, Michele C. Walsh. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine, 2-Volume Set*, 11th.ed. Philadelphia: Elsevier, Inc; 2020.
11. Gao Y, Raj JU. Regulation of the pulmonary circulation in the fetus and newborn. *Physiol Rev*. 2010; 90:1291–335.
12. Alcorn D, Adamson TM, Maloney JE, Robinson PM. Morphological effects of chronic bilateral phrenectomy or vagotomy in the fetal lamb lung. *J Anat*. 1980; 130:683–95.
13. Teitel DF, Iwamoto HS, Rudolph AM. Changes in the pulmonary circulation during birth-related events. *Pediatr Res*. 1990; 27:372–8.
14. Weir EK, Obreztchikova M, Vargese A, et al. Mechanisms of oxygen sensing: a key to therapy of pulmonary hypertension and patent ductus arteriosus. *Br J Pharmacol*. 2008;155(3):300-7.
15. Hooper SB, Siew ML, Kitchen MJ, Te Pas AB. Establishing functional residual capacity in the non-breathing infant. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2013; 18:336–343.
16. Barker PM, Gowen CW, Lawson EE, Knowles MR. Decreased sodium ion absorption across nasal epithelium of very premature infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr*. 1997; 130:373–7.
17. Platt MW, Deshpande S. Metabolic adaptation at birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2005; 10:341–350.

18. Liggins GC. The role of cortisol in preparing the fetus for birth. *Reprod Fertil Dev.* 1994;6:141–50.
19. Padbury JF, Ludlow JK, Ervin MG, et al. Effects of plasma catecholamines in fetal sheep. *Am J Physiol.* 1987; 252:E530–7.
20. Majno, G. The ancient riddle of sigma eta psi iota sigma (sepsis). *J. Infect. Dis.* 1991;163(5):937–945.
21. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: A systematic review. *Lancet Respir Med* 2018; 6:223–230.
22. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 2020;395(10219):200–211.
23. Cinel I, Dellinger RP. Advances in pathogenesis and management of sepsis. *Curr Opin Infect Dis.* 2007;20(4):345–352.
24. Workman JK, Ames SG, Reeder RW, et al. Treatment of pediatric septic shock with the surviving sepsis campaign guidelines and PICU patient outcomes. *Pediatr Crit Care Med.* 2016;17(10):e451–e458.
25. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International consensus conference on pediatric sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(1):2–8.
26. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) *JAMA.* 2016;315(8):801–810.
27. Walker SB, Conlon TW, Zhang B, et al. Clinical signs to categorize shock and target vasoactive medications in warm versus cold pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med.* 2020;21(12):1051–1058.
28. Scott L, Weiss, Mark J. et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatric Critical Care Medicine.* 2020; 21(2):p e52-e106.
29. Weiss SL, Fitzgerald JC, Balamuth F, et al. Delayed antimicrobial therapy increases mortality and organ dysfunction duration in pediatric sepsis. *Crit Care Med.* 2014;42(11):2409–2417.
30. Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, et al. Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics.* 2003;112(4):793–799.
31. Gaines NN, Patel B, Williams EA, Cruz AT. Etiologies of septic shock in a pediatric emergency department population. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(11):1203–1205.
32. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA.* 2004;292(19):2357–2365.
33. Hofer N, Zacharias E, Muller W, Resch B. Performance of the definitions of the systemic inflammatory response syndrome and sepsis in neonates. *J Perinat Med.* 2012;40(5):587–590.

34. Newman TB, Puopolo KM, Wi S, et al. Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis. *Pediatrics*. 2010;126(5):903–909.
35. Schmutz N, Henry E, Jopling J, Christensen RD. Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzinho charts revisited. *J Perinatol*. 2008;28(4):275–281.
36. Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, et al. Use of the complete blood cell count in late-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(8):803–807.
37. Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, et al. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(8):799–802.
38. Van der Meer W, van Gelder W, de Keijzer R, Willems H. Does the band cell survive the 21st century? *Eur J Haematol*. 2006;76(3):251–254.
39. Klingenberg C, Kornelisse RF, Buonocore G, et al. Culture-negative early-onset neonatal sepsis - at the crossroad between efficient sepsis care and antimicrobial stewardship. *Front. Pediatr*. 2018;6:285.
40. Hartman ME, Linde-Zwirble WT, Angus DC, Watson RS. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(7):686–693.
41. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126(3):443–456.
42. Liu L, Johnson HL, Cousens S, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012;379(9832):2151–61.
43. Barton L, Hodgman JE, Pavlova Z. Causes of death in the extremely low birth weight infant. *Pediatrics*. 1999;103(2):446–51.
44. Cohen-Wolkowicz M, Moran C, Benjamin DK, et al. Early and late onset sepsis in late preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(12):1052–6.
45. Fleischmann C, Reichert F, Cassini A, et al. Global incidence and mortality of neonatal sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Arch. Dis. Child*. 2021;106:745–752.
46. Puopolo K.M, Benitz W.E, Zaoutis T.E, Committee on Fetus and Newborn. Committee on Infectious Diseases Management of Neonates Born at $\leq 34 \frac{6}{7}$ Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics*. 2018;142:e20182896.
47. Flannery D.D, Puopolo K.M. Neonatal Early-Onset Sepsis. *Neoreviews*. 2022;23:756–770.
48. Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, et al. Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: a multicenter case-control study. *Pediatrics* 2000;105(1,pt1):21–26.
49. Schrag SJ, Farley MM, Petit S, et al. Epidemiology of invasive early-onset neonatal sepsis, 2005 to 2014. *Pediatrics*. 2016;138(6):e20162013
50. Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, et al. The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005–2008. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(11):937–941.

51. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics*. 2011;127(5):817–826
52. Lamont RF, Sobel J, Mazaki-Tovi S, et al. Listeriosis in human pregnancy: a systematic review. *J Perinat Med*. 2011;39(3):227–236.
53. Verani JR, McGee L, Schrag SJ; Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease—revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR-10):1–36.
54. Escobar GJ, Li DK, Armstrong MA, et al. Neonatal sepsis workups in infants ≥ 2000 grams at birth: A population-based study. *Pediatrics*. 2000 Aug;106(2 Pt1):256-63.
55. Mukhopadhyay S, Puopolo KM. Risk assessment in neonatal early onset sepsis. *Semin Perinatol*. 2012 Dec;36(6):408-15.
56. Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. Risk factors for early-onset group B streptococcal sepsis: estimation of odds ratios by critical literature review. *Pediatrics*. 1999;103(6):e77.
57. Puopolo KM, Draper D, Wi S, et al. Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors. *Pediatrics*. 2011;128(5):e1155-63.
58. Jackson GL, Engle WD, Sendelbach DM, et al. Are complete blood cell counts useful in the evaluation of asymptomatic neonates exposed to suspected chorioamnionitis? *Pediatrics*. 2004;113(5):1173–1180.
59. Jackson GL, Rawiki P, Sendelbach D, et al. Hospital course and short-term outcomes of term and late preterm neonates following exposure to prolonged rupture of membranes and/or chorioamnionitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(1):89–90.
60. Kiser C, Nawab U, McKenna K, Aghai ZH. Role of guidelines on length of therapy in chorioamnionitis and neonatal sepsis. *Pediatrics*. 2014;133(6):992–998.
61. Herbst A, Kallen K. Time between membrane rupture and delivery and septicemia in term neonates. *Obstet. Gynecol*. 2007; 110:612–618.
62. Wortham JM, Hansen NI, Schrag SJ, et al; Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Chorioamnionitis and culture-confirmed, early-onset neonatal infections. *Pediatrics*. 2016;137(1):e20152316.
63. Richard A. Polin, MD and the Committee on fetus and newborn. Management of Neonates with Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics* 2012; 129 (5): 1006-15.
64. Carstensen H, Christensen KK, Grennert L, et al. Early-onset neonatal group B streptococcal septicaemia in siblings. *J. Infect*. 1988; 17:201–204.
65. Faxelius G, Bremme K, Kvist-Christensen K, et al. Neonatal septicemia due to group B streptococci—perinatal risk factors and outcome of subsequent pregnancies. *J. Perinat. Med*. 1988; 16:423– 430.
66. Christensen KK, Dahlander K, Linden V, et al. Obstetrical care in future pregnancies after fetal loss in group B streptococcal septicemia. A prevention program based on bacteriological and immunological follow-up. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 1981; 12:143– 150.

67. Andi L Shane, Pablo J Sanchez, Barbara J Stoll. Neonatal sepsis. *Lancet* 2017; 390:1770-80.
68. Jiao Y, Zhang W, Ma J, et al. Early onset of neonatal listeriosis. *Pediatr Int.* 2011;53(6):1034–1037.
69. Mylonakis E, Paliou M, Hohmann EL, et al. Listeriosis during pregnancy: a case series and review of 222 cases. *Medicine (Baltimore).* 2002;81(4):260–269.
70. Kuzniewicz MW, Puopolo KM, Fischer A, et al. A quantitative, risk-based approach to the management of neonatal early-onset sepsis. *JAMA Pediatr.* 2017;171:365–371.
71. Ottolini MC, Lundgren K, Mirkinson LJ, et al. Utility of complete blood count and blood culture screening to diagnose neonatal sepsis in the asymptomatic at risk newborn. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:430–434.
72. Hashavya S, Benenson S, Ergaz-Shaltiel Z, et al. The use of blood counts and blood cultures to screen neonates born to partially treated group B Streptococcus-carrier mothers for early-onset sepsis: is it justified? *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30:840–843.
73. Auriti C, Fiscarelli E, Ronchetti MP, et al. Procalcitonin in detecting neonatal nosocomial sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97(5):F368–F370.
74. Wu TW, Tabangin M, Kusano R, et al. The utility of serum hepcidin as a biomarker for late-onset neonatal sepsis. *J Pediatr.* 2013;162(1):67–71.
75. Madan JC, Salari RC, Saxena D, et al. Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97(6):F456–F462.
76. Wynn JL, Cvijanovich NZ, Allen GL, et al. The Influence of Developmental Age on the Early Transcriptomic Response of Children with Septic Shock. *Molecular Medicine.* 2011;17(11–12):1146–1156.
77. Ng PC, Ang IL, Chiu RW, et al. Host-response biomarkers for diagnosis of late-onset septicemia and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *J Clin Invest.* 2010;120(8):2989–3000.
78. Tita AT, Landon MB, Spong CY, et al. Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes. *N Engl J Med.* 2009;360(2):111–120.
79. Mercer BM, Crouse DT, Goldenberg RL, et al. The antibiotic treatment of PPRM study: systemic maternal and fetal markers and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(2):145, e141–e149.
80. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* 2008;36(5):309–332.
81. Kermorvant-Duchemin E, Laborie S, Rabilloud M, Lapillonne A, Claris O. Outcome and prognostic factors in neonates with septic shock. *Pediatr Crit Care Med.* 2008;9(2):186–191.
82. Brocklehurst P, Farrell B, King A, et al. Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. *N Engl J Med.* 2011;365(13):1201–1211.
83. NICE. National Institute for Health Care Excellence. www.nice.org.uk. Neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment. NICE guideline [NG195]. Доступно на <https://www.nice.org.uk/guidance/ng195>. Последњи пут посећено 01.09.2023.

84. Jorgensen JH, Mirrett S, McDonald LC, et al. Controlled clinical laboratory comparison of BACTEC plus aerobic/F resin medium with BacT/Alert aerobic FAN medium for detection of bacteremia and fungemia. *J Clin Microbiol.* 1997;35:53–58.
85. Flayhart D, Borek AP, Wakefield T, et al. Comparison of BACTEC PLUS blood culture media to BacT/Alert FA blood culture media for detection of bacterial pathogens in samples containing therapeutic levels of antibiotics. *J Clin Microbiol.* 2007;45:816–821.
86. Dunne WM Jr, Case LK, Isgriggs L, et al. In-house validation of the BACTEC 9240 blood culture system for detection of bacterial contamination in platelet concentrates. *Transfusion.* 2005;45:1138–1142.
87. Nanua S, Weber C, Isgriggs L, et al. Performance evaluation of the VersaTREK blood culture system for quality control testing of platelet units. *J Clin Microbiol.* 2009;47:817–818.
88. Garcia-Prats JA, Cooper TR, Schneider VF, et al. Rapid detection of microorganisms in blood cultures of newborn infants utilizing an automated blood culture system. *Pediatrics.* 2000;105:523–527.
89. Sarkar SS, Bhagat I, Bhatt-Mehta V, et al. Does maternal intrapartum antibiotic treatment prolong the incubation time required for blood cultures to become positive for infants with early-onset sepsis? *Am J Perinatol.* 2015;32:357–362.
90. Biondi E.A, Mischler M, Jerardi K.E, et al. Pediatric Research in Inpatient Settings (PRIS) Network. Blood culture time to positivity in febrile infants with bacteremia. *JAMA Pediatr.* 2014;168:844–849.
91. Mukhopadhyay S, Taylor JA, Von Kohorn I, et al. Variation in sepsis evaluation across a national network of nurseries. *Pediatrics.* 2017;139:e20162845
92. Benitz WE, Han MY, Madan A, et al. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics.* 1998;102:E41.
93. Pourcyrus M, Bada HS, Korones SB, et al. Significance of serial C-reactive protein responses in neonatal infection and other disorders. *Pediatrics.* 1993;92:431–435.
94. Benitz WE. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol.* 2010;37:421–438.
95. Chiesa C, Pacifico L, Osborn JF, et al. Early-onset neonatal sepsis: still room for improvement in procalcitonin diagnostic accuracy studies. *Medicine (Baltimore).* 2015;94:e1230.
96. Dowling DJ, Levy O. Ontogeny of early life immunity. *Trends Immunol.* 2014;35:299–310.
97. De Man YA, Dolhain RJ, van de Geijn FE, et al. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheum.* 2008;59(9):1241–8
98. Jamieson DJ, Theiler RN, Rasmussen SA. Emerging infections and pregnancy. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:1638–1643.
99. Poole JA, Claman HN. Immunology of pregnancy. Implications for the mother. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2004;26:161–170.

100. Abdelfattah A, Wisniewski M, Schena L, Tack AJM. Experimental evidence of microbial inheritance in plants and transmission routes from seed to phyllosphere and root. *Environ Microbiol.* 2021;23:2199–2214.
101. Funkhouser LJ, Bordenstein SR. Mom knows best: the universality of maternal microbial transmission. *PLoS Biol.* 2013;11:e1001631.
102. Aagaard K, Ma J, Antony KM, et al. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med.* 2014; 6(237):237ra65.
103. Li N, van Unen V, Abdelaal T, et al. Memory CD4+ T cells are generated in the human fetal intestine. *Nat Immunol.* 2019;20: 301–312.
104. Abrahamsson TR, Wu RY, Jenmalm MC. Gut microbiota and allergy: the importance of the pregnancy period. *Pediatr Res.* 2015; 77:214–219.
105. Ege MJ, Bieli C, Frei R, et al. Prenatal farm exposure is related to the expression of receptors of the innate immunity and to atopic sensitization in school-age children. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117:817–823.
106. Weitkamp J-H, Guthrie SO, Wong HR, et al. Histological chorioamnionitis shapes the neonatal transcriptomic immune response. *Early Hum Dev.* 2016;98:1–6.
107. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, et al. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:194–202.
108. Chen ML, Allred EN, Hecht JL, et al. Placenta microbiology and histology and the risk for severe retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:7052–7058.
109. Wu YW, Colford JM. Jr. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: a meta-analysis. *JAMA.* 2000;284:1417–1424.
110. Kramer BW, Kallapur S, Newnham J, Jobe AH. Prenatal inflammation and lung development. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009; 14:2–7.
111. Kuypers E, Collins JJP, Jellema RK, et al. Ovine fetal thymus response to lipopolysaccharide-induced chorioamnionitis and antenatal corticosteroids. *PLoS ONE.* 2012;7:e38257.
112. Zipfel PF, Skerka C. Complement regulators and inhibitory proteins. *Nat Rev Immunol.* 2009;9:729–740.
113. Thiel S. Complement activating soluble pattern recognition molecules with collagen-like regions, mannan-binding lectin, ficolins and associated proteins. *Mol Immunol.* 2007;44:3875–3888.
114. Kielgast S, Thiel S, Henriksen TB, et al. Umbilical cord mannan-binding lectin and infections in early childhood. *Scand J Immunol.* 2003;57:167–172.
115. Simister NE. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine.* 2003;21:3365–3369.
116. Gitlin D, Biasucci A. Development of gamma G, gamma A, gamma M, beta IC-beta IA, C 1 esterase inhibitor, ceruloplasmin, transferrin, hemopexin, haptoglobin, fibrinogen, plasminogen, alpha 1-antitrypsin, orosomucoid, beta-lipoprotein, alpha 2-macroglobulin, and prealbumin in the human conceptus. *J Clin Invest.* 1969;48:1433–1446.

117. Christiane A. Gleason, Taylor Sawyer. *Avery's Diseases of the Newborn, 11th.ed.* Philadelphia: Elsevier, Inc; 2023.
118. Hilgendorff A, Schmidt R, Bohnert A, et al. Host defence lectins in preterm neonates. *Acta Paediatr.* 2005;94:794–799.
119. Swierzko AS, Szala A, Cedzynski M, et al. Mannan-binding lectin genotypes and genotype-phenotype relationships in a large cohort of Polish neonates. *Hum Immunol.* 2009;70:68–72.
120. Malm J, Bennhagen R, Holmberg L, Dahlbäck B. Plasma concentrations of C4b-binding protein and vitamin K-dependent protein S in term and preterm infants: low levels of protein S-C4b-binding protein complexes. *Br J Haematol.* 1988;68:445–449.
121. Melissari E, Nicolaidis KH, Scully MF, Kakkar VV. Protein S and C4b-binding protein in fetal and neonatal blood. *Br J Haematol.* 1988;70:199–203.
122. Moalic P, Gruel Y, Body G, et al. Levels and plasma distribution of free and C4b-BP-bound protein S in human fetuses and full-term newborns. *Thromb Res.* 1988;49:471–480.
123. Fernández JA, Estellés A, Gilabert J, et al. Functional and immunologic protein S in normal pregnant women and in full-term newborns. *Thromb Haemost.* 1989;61:474–478.
124. Girardi G, Salmon JB. The role of complement in pregnancy and fetal loss. *Autoimmunity.* 2003;36:19–26.
125. Girardi G, Yarilin D, Thurman JM, et al. Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction. *J Exp Med.* 2006;203:2165–2175.
126. Lassiter HA. The role of complement in neonatal hypoxic-ischemic cerebral injury. *Clin Perinatol.* 2004;31:117–127.
127. Mollnes TE, Castellheim A, Lindenskov PH, et al. The role of complement in meconium aspiration syndrome. *J Perinatol.* 2008;28:S116–S119.
128. Schlapbach LJ, Aebi C, Fisch U, et al. Higher cord blood levels of mannose-binding lectin-associated serine protease-2 in infants with necrotising enterocolitis. *Pediatr Res.* 2008;64:562–566.
129. Schultz SJ, Aly H, Hasanen BM, et al. Complement component 9 activation, consumption, and neuronal deposition in the posthypoxic-ischemic central nervous system of human newborn infants. *Neurosci Lett.* 2005;378:1–6.
130. Levy O. Antimicrobial proteins and peptides: anti-infective molecules of mammalian leukocytes. *J Leukoc Biol.* 2004;76:909–925.
131. Battersby AJ, Khara J, Wright VJ, et al. Antimicrobial proteins and peptides in early life: ontogeny and translational opportunities. *Front Immunol.* 2016;7:309.
132. Klose CS, Artis D. Innate lymphoid cells as regulators of immunity, inflammation and tissue homeostasis. *Nat Immunol.* 2016;17:765–774.
133. Cerwenka A, Lanier LL. Natural killer cells, viruses and cancer. *Nat Rev Immunol.* 2001;1:41–49.

134. Georgeson GD, Szony BJ, Streitman K, et al. Natural killer cell cytotoxicity is deficient in newborns with sepsis and recurrent infections. *Eur J Pediatr*. 2001;160:478–482.
135. Kadowaki N, Antonenko S, Ho S, et al. Distinct cytokine profiles of neonatal natural killer T cells after expansion with subsets of dendritic cells. *J Exp Med*. 2001;193:1221–1226.
136. Dominguez E, Madrigal JA, Layrisse Z, Cohen SB. Fetal natural killer cell function is suppressed. *Immunology*. 1998;94: 109–114.
137. Christensen RD. Hematopoiesis in the fetus and neonate. *Pediatr Res*. 1989;26:531–535.
138. Levy O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Nat Rev Immunol*. 2007;7:379–390.
139. Henneke P, Berner R. Interaction of neonatal phagocytes with group B streptococcus: recognition and response. *Infect Immun*. 2006;74:3085–3095.
140. Hill HR. Biochemical, structural, and functional abnormalities of polymorphonuclear leukocytes in the neonate. *Pediatr Res*. 1987;22:375–382.
141. Carr R. Neutrophil production and function in newborn infants. *Br J Haematol*. 2000;110:18–28.
142. Yost CC, Cody MJ, Harris ES, et al. Impaired neutrophil extracellular trap (NET) formation: a novel innate immune deficiency of human neonates. *Blood*. 2009;113:6419–6427.
143. Kollmann TR, Levy O, Montgomery RR, Goriely S. Innate immune function by Toll-like receptors: distinct responses in newborns and the elderly. *Immunity*. 2012;37:771–783.
144. Spits H. Development of alphabeta T cells in the human thymus. *Nat Rev Immunol*. 2002;2:760–772.
145. Perry JSA, Hsieh C-S. Development of T-cell tolerance utilizes both cell-autonomous and cooperative presentation of self-antigen. *Immunol Rev*. 2016;271:141–155.
146. Blom B, Res PC, Spits H. T cell precursors in man and mice. *Crit Rev Immunol*. 1998;18:371–388.
147. Spencer J, Dillon SB, Isaacson PG, MacDonald TT. T cell subclasses in fetal human ileum. *Clin Exp Immunol*. 1986;65: 553–558.
148. Sallusto F. Heterogeneity of human CD4(+) T cells against microbes. *Annu Rev Immunol*. 2016;34:317–334.
149. Zhu J, Yamane H, Paul WE. Differentiation of effector CD4 T cell populations. *Annu Rev Immunol*. 2010;28:445–489.
150. Crotty S. T follicular helper cell differentiation, function, and roles in disease. *Immunity*. 2014;41:529–542.
151. Vanden Driessche K, Persson A, Marais BJ, et al. Immune vulnerability of infants to tuberculosis. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:781320.
152. Matta P, Sherrod SD, Marasco CC, et al. In utero exposure to histological chorioamnionitis primes the exometabolomic profiles of preterm CD4+ T lymphocytes. *J Immunol*. 2017;199:3074–3085.

153. Ohkura N, Kitagawa Y, Sakaguchi S. Development and maintenance of regulatory T cells. *Immunity*. 2013;38:414–423.
154. Dirix V, Vermeulen F, Mascart F. Maturation of CD4⁺ regulatory T lymphocytes and of cytokine secretions in infants born prematurely. *J Clin Immunol*. 2013;33:1126–1133.
155. Chen JW, Rice TA, Bannock JM, et al. Autoreactivity in naïve human fetal B cells is associated with commensal bacteria recognition. *Science*. 2020;369:320–325.
156. Meffre E. The establishment of early B cell tolerance in humans: lessons from primary immunodeficiency diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1246:1–10.
157. Samuels J, Ng Y-S, Coupillaud C, et al. Human B cell tolerance and its failure in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1062:116–126.
158. Stiehm ER, Fudenberg HH. Serum levels of immune globulins in health and disease: a survey. *Pediatrics*. 1966;37:715–727.
159. Avrech OM, Samra Z, Lazarovich Z, et al. Efficacy of the placental barrier for immunoglobulins: correlations between maternal, paternal and fetal immunoglobulin levels. *Int Arch Allergy Immunol*. 1994;103:160–165.
160. Cederqvist LL, Ewool LC, Litwin SD. The effect of fetal age, birth weight, and sex on cord blood immunoglobulin values. *Am J Obstet Gynecol*. 1978;131:520–525.
161. Edenharter G, Bergmann RL, Bergmann KE, et al. Cord blood- IgE as risk factor and predictor for atopic diseases. *Clin Exp Allergy*. 1998;28:671–678.
162. Dias M.L, O’Connor K.M, Dempsey E.M, et al. Targeting the Toll-like receptor pathway as a therapeutic strategy for neonatal infection. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2021;321:R879–R902.
163. Ng P.C, Li K, Wong R.P, et al. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine responses in preterm infants with systemic infections. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal*. 2003;88:F209–F213.
164. Tang X.D, Ji T.T, Dong J.R, et al. Pathogenesis and Treatment of Cytokine Storm Induced by Infectious Diseases. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22:13009.
165. Drossou V, Kanakoudi F, Diamanti E, et al. Concentrations of main serum opsonins in early infancy. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal*. 1995;72:F172–F175.
166. Koenig J.M, Stegner J.J, Schmeck A.C, et al. Neonatal neutrophils with prolonged survival exhibit enhanced inflammatory and cytotoxic responsiveness. *Pediatr. Res*. 2005;57:424–429.
167. Wang Q, Li X., Tang W, et al. Differential Gene Sets Profiling in Gram-Negative and Gram-Positive Sepsis. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2022;12:801232.
168. Sies H, Berndt C, Jones D.P. Oxidative Stress. *Annu. Rev. Biochem*. 2017;86:715–748.
169. Parra-Llorca A, Pinilla-Gonzalez A, Torrejón-Rodríguez L, et al. Effects of Sepsis on Immune Response, Microbiome and Oxidative Metabolism in Preterm Infants. *Children (Basel)*. 2023 Mar 22;10(3):602.
170. Reczek C.R., Chandel N.S. ROS-dependent signal transduction. *Curr. Opin. Cell Biol*. 2015;33:8–13.

171. Cebula M, Schmidt E.E, Arnér E.S.J. TrxR1 as a potent regulator of the Nrf2-Keap1 response system. *Antioxid. Redox Signal.* 2015;23:823–853.
172. Marinho H.S, Real C, Cyrne L, et al. Hydrogen peroxide sensing, signaling and regulation of transcription factors. *Redox Biol.* 2014;2:535–562.
173. Zambrano S, De Toma I, Piffer A, et al. NF- κ B oscillations translate into functionally related patterns of gene expression. *eLife.* 2016;5:e09100.
174. Vento M, Aguar M, Escobar J, et al. Antenatal steroids and antioxidant enzyme activity in preterm infants: Influence of gender and timing. *Antioxid. Redox Signal.* 2009;11:2945–2955.
175. Torres-Cuevas I, Parra-Llorca A, Sánchez-Illana A, et al. Oxygen and oxidative stress in the perinatal period. *Redox Biol.* 2017;12:674–681.
176. Kuligowski J, Torres-Cuevas I, Quintás G, et al. Assessment of oxidative damage to proteins and DNA in urine of newborn infants by a validated UPLC-MS/MS approach. *PLoS ONE.* 2014;9:e93703.
177. Pinilla-Gonzalez A, Lara-Cantón I, Torrejón-Rodríguez L, et al. Early molecular markers of ventilator-associated pneumonia in bronchoalveolar lavage in preterm infants. *Pediatr. Res.* 2022;7:1–7.
178. Kuligowski J, Escobar J, Quintás G, et al. Analysis of lipid peroxidation biomarkers in extremely low gestational age neonate urines by UPLC-MS/MS. *Anal. Bioanal. Chem.* 2014;406:4345–4356.
179. Kuligowski J, Aguar M, Rook D, et al. Urinary Lipid Peroxidation Byproducts: Are They Relevant for Predicting Neonatal Morbidity in Preterm Infants? *Antioxid. Redox Signal.* 2015;23:178–184.
180. Stark A, Smith PB, Hornik CP, et al. Medication Use in the Neonatal Intensive Care Unit and Changes from 2010 to 2018. *J Pediatr.* 2022 Jan;240:66-71.e4.
181. Agyeman PKA, Schlapbach LJ, Giannoni E, et al. Epidemiology of blood culture-proven bacterial sepsis in children in Switzerland: a population-based cohort study. *Lancet Child Adolesc. Health.* 2017;1:124–133.
182. Flannery DD, Ross RK, Mukhopadhyay S, et al. Temporal trends and center variation in early antibiotic use among premature infants. *JAMA Netw. Open.* 2018;1:e180164.
183. Giannoni E, Dimopoulou V, Klingenberg C, et al. Analysis of antibiotic exposure and early-onset neonatal sepsis in Europe, North America, and Australia. *JAMA Netw. Open.* 2022;5 (11):e2243691.
184. Stocker M, Klingenberg C, Navér L, et al. Less is more: Antibiotics at the beginning of life. *Nat Commun.* 2023 Apr 27;14(1):2423.
185. Reyman M, van Houten MA, Watson RL, et al. Effects of early-life antibiotics on the developing infant gut microbiome and resistome: a randomized trial. *Nat. Commun.* 2022;13 (1):893.
186. Dydensborg Sander S, Nybo Andersen AM, Murray JA, et al. Association between antibiotics in the first year of life and celiac disease. *Gastroenterology.* 2019;156 (8):2217–2229.

187. Clarke SLN, Mageean KS, Maccora I, et al. Moving from nature to nurture: a systematic review and meta-analysis of environmental factors associated with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol. Oxf. Engl.* 2022;61 (2):514–530.
188. VanEvery H, Franzosa EA, Nguyen LH, Huttenhower C. Microbiome epidemiology and association studies in human health. *Nat. Rev. Genet.* 2023;24:109–124.
189. Radjabzadeh D, Bosch JA, Uitterlinden AG, et al. Gut microbiome-wide association study of depressive symptoms. *Nat. Commun.* 2022;13 (1):7128.
190. Jessica H. Piantino, Michael D. Schreiber, et al. Culture Negative Sepsis and Systemic Inflammatory Response Syndrome in Neonates. *Neoreviews.*2013;14 (6): e294–e305.
191. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, et al; NICHD Neonatal Research Network. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2009;123(1):58–66.
192. Alexander VN, Northrup V, Bizzarro, MJ. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* 2011;159(3):392–397.
193. Ting JY, Synnes A, Roberts A, et al; Canadian Neonatal Network Investigators. Association between antibiotic use and neonatal mortality and morbidities in very low-birth-weight infants without culture-proven sepsis or necrotizing enterocolitis. *JAMA Pediatr.* 2016;170(12):1181–1187.
194. Ting JY, Roberts A, Sherlock R, et al. Duration of Initial Empirical Antibiotic Therapy and Outcomes in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* 2019;143(3):e20182286.
195. Mukhopadhyay S, Puopolo KM, Hansen NI, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Impact of Early-Onset Sepsis and Antibiotic Use on Death or Survival with Neurodevelopmental Impairment at 2 Years of Age among Extremely Preterm Infants. *J Pediatr.* 2020;221:39-46.e5.
196. Karen M, Puopolo, William E, Benitz, et al. Management of Neonates Born at ≥ 35 0/7 Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics.* 2018 Dec;142(6):e20182894.
197. Escobar GJ, Puopolo KM, Wi S, et al. Stratification of risk of early-onset sepsis in newborns ≥ 34 weeks' gestation. *Pediatrics.* 2014;133(1):30–36.
198. Neonatal Early-Onset Sepsis Calculator. www.neonatalespsiscalculator.kaiserpermanente.org. Probability of Neonatal Early-Onset Sepsis Based on Maternal Risk Factors and Infant's Clinical Presentation.
Доступно на:
<https://neonatalespsiscalculator.kaiserpermanente.org/InfectionProbabilityCalculator.aspx>.
Последњи пут посећено 05.12.2023.
199. Shakib J, Buchi K, Smith E, et al. Management of newborns born to mothers with chorioamnionitis: is it time for a kinder, gentler approach? *Acad Pediatr.* 2015;15:340–344.
200. Warren S, Garcia M, Hankins C. Impact of neonatal early-onset sepsis calculator on antibiotic use within two tertiary healthcare centers. *J Perinatol.* 2017;37:394–397.
201. Sherwin CM, Medlicott NJ, Reith DM, Broadbent RS. Intravenous drug delivery in neonates: lessons learnt. *Arch Dis Child.* 2014;99(6):590–594.

202. Linakis MW, Roberts JK, Lala AC, et al. Challenges Associated with Route of Administration in Neonatal Drug Delivery. *ClinPharmacokinet*. 2016;55(2):185–196.
203. O'Brien F, Clapham D, Krysiak K, et al. Making Medicines BabySize: The Challenges in Bridging the Formulation Gap in NeonatalMedicine. *Int J Mol Sci*. 2019;20(11):2688.
204. Peterson RG, Simmons MA, Rumack BH, Levine RL, Brooks JG. Pharmacology of furosemide in the premature newborn infant. *J Pediatr*. 1980;97(1):139–143.
205. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, et al. Developmental pharmacology—drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med*. 2003;349(12):1157–1167.
206. Choonara I. Educational Paper: Aspects of clinical pharmacology in children—pharmacovigilance and safety. *European journal of pediatrics*. 2013;172(5):577–580.
207. Friis-Hansen B. Body water compartments in children: changes during growth and related changes in body composition. *Pediatrics*. 1961;28:169–181.
208. Friis-Hansen B. Body composition during growth. In vivo measurements and biochemical data correlated to differential anatomical growth. *Pediatrics*. 1971;47(1):264–274.
209. Ziegler EE, O'Donnell AM, Nelson SE, Fomon SJ. Body composition of the reference fetus. *Growth*. 1976;40(4):329–341.
210. Friis-Hansen B. Water distribution in the foetus and newborn infant. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1983;305:7–11.
211. Allegaert K, Mian P, Van den Anker J. Developmental pharmacokinetics in neonates: maturational changes and beyond. *Curr Pharm Des*. 2017;23(38):5769–5778.
212. Blake MJ, Castro L, Leeder JS, et al. Ontogeny of drug metabo-lizing enzymes in the neonate. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2005; 10(2):123–138.
213. Flint RB, Roofthoof DW, van Rongen A, et al. Exposure to acetaminophen and all its metabolites upon 10, 15, and 20 mg/kg intravenous acetaminophen in very-preterm infants. *Pediatr Res*. 2017;82(4):678–684.
214. Hines RN. Developmental expression of drug metabolizing enzymes: impact on disposition in neonates and young children. *Int J Pharm*. 2013;452(1–2):3–7.
215. Knibbe CA, Krekels EH, van den Anker JN, et al. Morphine glucuronidation in preterm neonates, infants and chil-dren younger than 3 years. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(6):371–385.
216. Smits A, Kulo A, de Hoon JN, Allegaert K. Pharmacokinetics of drugs in neonates: pattern recognition beyond compound. *Curr Pharm Des*. 2012;18:3119–3146.
217. Bhongsatiern J, Stockmann C, Yu T, et al. Renal Function Descriptors in Neonates: Which Creatinine-Based Formula Best Describes Vancomycin Clearance? *J Clin Pharmacol*. 2016;56(5):528–540.
218. Cristea S, Krekels EHJ, Rostami-Hodjegan A, et al. The Influence of Drug Properties and Ontogeny of Transporters on Pediatric Renal Clearance through Glomerular Filtration and Active Secretion: a Simulation-Based Study. *AAPS J*. 2020;22(4):87.

219. Rhodin MM, Anderson BJ, Peters AM, et al. Human renal function maturation: a quantitative description using weight and postmenstrual age. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(1):67–76.
220. Allegaert K, Smits A, van Donge T, et al. Renal Precision Medicine in Neonates and Acute Kidney Injury: How to Convert a Cloud of Creatinine Observations to Support Clinical Decisions. *FrontPediatr*. 2020;8:366.
221. Yaffe S, Aranda J. Neonatal and pediatric pharmacology: therapeutic principles in practice. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
222. Johnson TN, Jamei M, Rowland-Yeo K. How Does In Vivo Biliary Elimination of Drugs Change with Age? Evidence from In Vitro and Clinical Data Using a Systems Pharmacology Approach. *DrugMetab Dispos*. 2016;44(7):1090–1098.
223. Lam J, Baello S, Iqbal M, et al. The ontogeny of P-glycoprotein in the developing human blood-brain barrier: implication for opioid toxicity in neonates. *Pediatr Res*. 2015;78(4):417–421.
224. Leeder JS, Kearns GL. Interpreting pharmacogenetic data in the developing neonate: the challenge of hitting a moving target. *ClinPharmacol Ther*. 2012;92(4):434–436.
225. Allegaert K, van den Anker J. Neonatal drug therapy: The first frontier of therapeutics for children. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;98(3):288–297.
226. Green D. Ontogeny and the Application of Pharmacogenomics to Pediatric Drug Development. *J Clin Pharmacol*. 2019;59(1): S82–S86.
227. Van den Anker JN, Hop WC, Schoemaker RC, et al. Ceftazidime pharmacokinetics in preterm infants: effect of postnatal age and postnatal exposure to indomethacin. *Br J Clin Pharmacol*. 1995;40:439–443.
228. Bradley JS, Dudley MN, Drusano GL. Predicting efficacy of anti-infectives with pharmacodynamics and Monte Carlo simulation. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(11):982–992.
229. Lodise TP, Drusano GL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics: optimal antimicrobial therapy in the intensive care unit. *Crit Care Clin*. 2011;27(1):1–18.
230. Belen Rivas A, Arruza L, Pacheco E, et al. Adverse drug reactions in neonates: a prospective study. *Arch Dis Child*. 2016;101(4):371–376.
231. Thaden JT, Ericson JE, Cross H, et al. Survival benefit of empirical therapy for *Staphylococcus aureus* bloodstream infections in infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:1175–1179.
232. Downie L, Armiento R, Subhi R, et al. Community-acquired neonatal and infant sepsis in developing countries: efficacy of WHO's currently recommended antibiotics—systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2013;98(2):146–154
233. Muller-Pebody B, Johnson AP, Heath PT, et al. Empirical treatment of neonatal sepsis: are the current guidelines adequate? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96(1):F4–F8.
234. Stockmann C, Spigarelli MG, Campbell SC, et al. Considerations in the pharmacologic treatment and prevention of neonatal sepsis. *Paediatr Drugs*. 2014;16(1):67–81.
235. Baltimore RS. Neonatal sepsis: epidemiology and management. *Paediatr Drugs*. 2003;5(11):723–740

236. Hornik CP, Benjamin DK, Smith PB, et al. Electronic health records and pharmacokinetic modeling to assess the relationship between ampicillin exposure and seizure risk in neonates. *J Pediatr*. 2016; 178:125–129.e121
237. Andrews JI, Diekema DJ, Hunter SK, et al. Group B streptococci causing neonatal bloodstream infection: antimicrobial susceptibility and serotyping results from SENTRY centers in the Western Hemisphere. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(4):859–862.
238. Fluegge K, Supper S, Siedler A, et al. Antibiotic susceptibility in neonatal invasive isolates of *Streptococcus agalactiae* in a 2-year nationwide surveillance study in Germany. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(11):4444–4446.
239. Darmstadt GL, Batra M, Zaidi AK. Parenteral antibiotics for the treatment of serious neonatal bacterial infections in developing country settings. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(1):S37–S42.
240. Kristich C, Rice L, Arias C. Enterococcal Infection - Treatment and Antibiotic Resistance. In: Gilmore M, Clewell D, Ike Y, et al, eds. *Enterococci: from Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection*. Boston: Massachusetts Eye and Ear Infirmary; 2014
241. Friedman S, Shah V, Ohlsson A, et al. Neonatal *Escherichia coli* infections: concerns regarding resistance to current therapy. *Acta Paediatr*. 2000;89(6):686–689.
242. Bizzarro MJ, Dembry LM, Baltimore RS, et al. Changing patterns in neonatal *Escherichia coli* sepsis and ampicillin resistance in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Pediatrics*. 2008;121(4):689–696.
243. Bergin SP, Thaden J, Ericson JE, et al. Neonatal *Escherichia coli* bloodstream infections: clinical outcomes and impact of initial antibiotic therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(9):933–936.
244. Alarcon A, Peña P, Salas S, et al. Neonatal early onset *Escherichia coli* sepsis: trends in incidence and antimicrobial resistance in the era of intrapartum antimicrobial prophylaxis. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(4):295–299.
245. Hyde TB, Hilger TM, Reingold A, et al. Trends in incidence and antimicrobial resistance of early-onset sepsis: population-based surveillance in San Francisco and Atlanta. *Pediatrics*. 2002;110(4):690–695.
246. Terrone DA, Rinehart BK, Einstein MH, et al. Neonatal sepsis and death caused by resistant *Escherichia coli*: possible consequences of extended maternal ampicillin administration. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(6 Pt 1):1345–1348.
247. Espaze EP, Reynaud AE. Antibiotic susceptibilities of *Listeria*: in vitro studies. *Infection*. 1988;16(suppl 2):S160–S164.
248. Spanggaard MH, Hønge BL, Schønheyder HC, et al. Short-term gentamicin therapy and risk of renal toxicity in patients with bacteraemia. *Scand J Infect Dis*. 2011;43(11–12):953–956.
249. Heideking M, Lander F, Hufnagel M, et al. Antibiotic susceptibility profiles of neonatal invasive isolates of *Escherichia coli* from a 2-year nationwide surveillance study in Germany, 2009–2010. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32(9):1221–1223.
250. Touw DJ, Westerman EM, Sprij AJ. Therapeutic drug monitoring of aminoglycosides in neonates. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(2):71–88.

251. Musiime GM, Seale AC, Moxon SG, et al. Risk of gentamicin toxicity in neonates treated for possible severe bacterial infection in low- and middle-income countries: systematic review. *Trop Med IntHealth*. 2015;20(12):1593–1606.
252. Zimmerman E, Lahav A. Ototoxicity in preterm infants: effects of genetics, aminoglycosides, and loud environmental noise. *J Perinatol*. 2013;33(1):3–8.
253. Descotes J, Evreux JC. Cardiac depressant effects of some recent aminoglycoside antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. 1981;7: 197–200.
254. Gergawy M, Vollrath B, Cook D. The mechanism by which aminoglycoside antibiotics cause vasodilation of canine cerebral arteries. *Br J Pharmacol*. 1998;125: 1150–1157.
255. Gotanda K, Yanagisawa T, Satoh K, Taira N. Are the cardiovascular effects of gentamicin similar to those of calcium antagonists? *Jpn J Pharmacol*. 1988;47: 217–227.
256. Humes HD, Sastrasinh M, Weinberg JM. Calcium is a competitive inhibitor of gentamicin-renal membrane binding interactions and dietary calcium supplementation protects against gentamicin nephrotoxicity. *J Clin Invest*. 1984;73: 134–147.
257. Vucovich MM, Cotton RB, Shelton EL, et al. Aminoglycoside-mediated relaxation of the ductus arteriosus in sepsis-associated PDA. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;307(5):H732-40.
258. Chong E, Reynolds J, Shaw J, et al. Results of a two-center, before and after study of piperacillin-tazobactam versus ampicillin and gentamicin as empiric therapy for suspected sepsis at birth in neonates ≤ 1500 g. *J Perinatol*. 2013;33: 529–532.
259. Korang SK, Safi S, Nava C, et al. Antibiotic regimens for early-onset neonatal sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;5(5):CD013837.
260. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adults patients: 2004 update. *Crit Care Med* 2004; 32:1928194.
261. Simma B, Fritz MG, Trawöger R, et al. Changes in left ventricular function in shocked newborns. *Intensive Care Med*. 1997; 23:982986.
262. Walther FJ, Siassi B, Ramadan NA, et al. Cardiac output in newborn infants with transient myocardial dysfunction. *J Pediatr*. 1985; 107:781785.
263. Ferdman B, Jureidini SB, Gale G, et al. Severe left ventricular dysfunction and arrhythmias as complications of gram-positive sepsis: Rapid recovery in children. *Pediatr Cardiol*. 1998; 19:482486.
264. Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, et al. Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock. *Pediatrics*. 1998;102:e19.
265. Deep A, Goonasekera CD, Wang Y, et al. Evolution of haemodynamics and outcome of fluid-refractory septic shock in children. *Intensive Care Med*. 2013; 39:16021609.
266. Linder N, Lubin D, Hernandez A, et al. Duration of vancomycin treatment for coagulase-negative *Staphylococcus* sepsis in very low birth weight infants. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 76:58–64.
267. Rohatgi S, Dewan P, Faridi MMA, et al. Seven versus 10 days antibiotic therapy for culture-proven neonatal sepsis: A randomised controlled trial. *J Paediatr Child Health*. 2017; 53:556–562.

268. Chowdhary G, Dutta S, Narang A. Randomized controlled trial of 7-day vs. 14-day antibiotics for neonatal sepsis. *J Trop Pediatr.*2006; 52:427–432.
269. Egan JR, Festa M, Cole AD, et al. Clinical assessment of cardiac performance in infants and children following cardiac surgery. *Intensive Care Med.*2005; 31:568–573.
270. Ranjit S, Kissoon N. Bedside echocardiography is useful in assessing children with fluid and inotrope resistant septic shock. *Indian J Crit Care Med.*2013;17:224–230.
271. Ranjit S, Aram G, Kissoon N, et al. Multimodal monitoring for hemodynamic categorization and management of pediatric septic shock: A pilot observational study. *Pediatr Crit Care Med.*2014; 15:e17–e26.
272. Razavi A, Newth CJL, Khemani RG, et al. Cardiac output and systemic vascular resistance: Clinical assessment compared with a noninvasive objective measurement in children with shock. *J Crit Care.*2017;39:6–10.
273. Lee BH, Inui D, Suh GY, et al. Fever and Antipyretic in Critically ill patients Evaluation (FACE) Study Group: Association of body temperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: Multi-centered prospective observational study. *Crit Care.*2012;16:R33.
274. Walter EJ, Hanna-Jumma S, Carraretto M, et al. The pathophysiological basis and consequences of fever. *Crit Care.*2016;20:200.
275. Van Puffelen E, Vanhorebeek I, Joosten KFM, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill, term neonates: A preplanned secondary subgroup analysis of the PEPaNIC multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health.*2018;2:505–515.
276. Van Puffelen E, Hulst JM, Vanhorebeek I, et al. Outcomes of delaying parenteral nutrition for 1 week vs initiation within 24 hours among undernourished children in pediatric intensive care: A subanalysis of the PEPaNIC randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.*2018; 1:e182668.
277. Verstraete S, Verbruggen SC, Hordijk JA, et al. Long-term developmental effects of withholding parenteral nutrition for 1 week in the paediatric intensive care unit: A 2-year follow-up of the PEPaNIC international, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med.*2019;7:141–153.
278. Misra M, Pacaud D, Petryk A, et al.; Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society: Vitamin D deficiency in children and its management: Review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics.*2008; 122:398–417.
279. Valentine SL, Bembea MM, Muszynski JA, et al. Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative (TAXI); Pediatric Critical Care Blood Research Network (BloodNet), and the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Consensus Recommendations for RBC Transfusion Practice in Critically Ill Children From the Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative. *Pediatr Crit Care Med.* 2018;19(9):884-898.
280. Curley A, Stanworth SJ, Willoughby K, et al; PlaNeT2 MATISSE Collaborators: Randomized trial of platelet-transfusion thresholds in neonates. *N Engl J Med.*2019; 380:242–251.
281. Church GD, Matthay MA, Liu K, et al. Blood product transfusions and clinical outcomes in pediatric patients with acute lung injury. *Pediatr Crit Care Med.*2009;10:297–302.

282. Karam O, Lacroix J, Robitaille N, et al. Association between plasma transfusions and clinical outcome in critically ill children: A prospective observational study. *Vox Sang.*2013; 104:342–349.
283. Nguyen TC, Han YY, Kiss JE, et al. Intensive plasma exchange increases a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs-13 activity and reverses organ dysfunction in children with thrombocytopenia-associated multiple organ failure. *Crit Care Med.*2008; 36:2878–2887.
284. Carcillo JA, Berg RA, Wessel D, et al.; *Eunice Kennedy Shriver* National Institute of Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Network.: A multicenter network assessment of three inflammation phenotypes in pediatric sepsis-induced multiple organ failure. *Pediatr Crit Care Med.*2019;20:1137–1146.
285. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al. American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. *Crit Care Med.*2017;45:1061–1093.
286. Pham T, Brochard LJ, Slutsky AS. Mechanical ventilation: State of the art. *Mayo Clin Proc.*2017; 92:1382–1400.
287. Aubier M, Viïres N, Syllie G, et al. Respiratory muscle contribution to lactic acidosis in low cardiac output. *Am Rev Respir Dis.*1982;126:648–652.
288. Cheifetz IM. Invasive and noninvasive pediatric mechanical ventilation. *Respir Care* 2003; 48:442–453; discussion 453–458.
289. Pammi M, Haque KN. Pentoxifylline for treatment of sepsis and necrotising enterocolitis in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews.*2023;6:CD004205.
290. Heath PT, Okike IO. Neonatal bacterial meningitis: an update. *Paediatr Child Health.* 2010;20:526–530.
291. Okike IO, Johnson AP, Henderson KL, et al. Incidence, etiology, and outcome of bacterial meningitis in infants aged <90 days in the United Kingdom and Republic of Ireland: prospective, enhanced, national population-based surveillance. *Clin Infect Dis.*2014;59:e150–e157.
292. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. To tap or not to tap: high likelihood of meningitis without sepsis among very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2004;113:1181–1186.
293. Heath PT, Okike IO, Oeser C. Neonatal meningitis: can we do better? *Adv Exp Med Biol.*2011;719:11–24.
294. Gaschignard J, Levy C, Romain O, et al. Neonatal bacterial meningitis: 444 cases in 7 years. *Pediatr Infect Dis J.*2011;30:212–217.
295. Johnson CE, Whitwell JK, Pethe K, et al. Term newborns who are at risk for sepsis: are lumbar punctures necessary? *Pediatrics.*1997;99:E10.
296. Mecredy RL, Wiswell TE, Hume RF. Outcome of term gestation neonates whose mothers received intrapartum antibiotics for suspected chorioamnionitis. *Am J Perinatol.*1993;10:365–368.
297. Ray B, Mangalore J, Harikumar C, et al. Is lumbar puncture necessary for evaluation of early neonatal sepsis? *Arch Dis Child.*2006;91:1033–1035.

298. Fielkow S, Reuter S, Gotoff SP. Cerebrospinal fluid examination in symptom-free infants with risk factors for infection. *J Pediatr*.1991;119:971–973.
299. Schwersenski J, McIntyre L, Bauer CR. Lumbar puncture frequency and cerebrospinal fluid analysis in the neonate. *Am J Dis Child*.1991;145:54–58.
300. Hendricks-Munoz KD, Shapiro DL. The role of the lumbar puncture in the admission sepsis evaluation of the premature infant. *J Perinatol*.1990;10:60–64.
301. Eldadah M, Frenkel LD, Hiatt IM, et al. Evaluation of routine lumbar punctures in newborn infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 1987;6:243–246.
302. Weiss MG, Ionides SP, Anderson CL. Meningitis in premature infants with respiratory distress: role of admission lumbar puncture. *J Pediatr*.1991;119:973–975.
303. Visser VE, Hall RT. Lumbar puncture in the evaluation of suspected neonatal sepsis. *J Pediatr*.1980;96:1063–1067.
304. Hoque MM, Ahmed AS, Chowdhury MA, et al. Septicemic neonates without lumbar puncture: what are we missing? *J Trop Pediatr*. 2006;52:63–65.
305. Ansong AK, Smith PB, Benjamin DK, et al. Group B streptococcal meningitis: cerebrospinal fluid parameters in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Early Hum Dev*. 2009;85:S5–S7.
306. Smith PB, Garges HP, Cotton CM, et al. Meningitis in preterm neonates: importance of cerebrospinal fluid parameters. *Am J Perinatol*.2008;25:421–426.
307. Garges HP, Moody MA, Cotten CM, et al. Neonatal meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters? *Pediatrics*.2006;117: 1094–1100.
308. Polin RA, Harris MC. Neonatal bacterial meningitis. *Semin Neonatol*.2001;6:157–172.
309. Ku LC, Boggess KA, Cohen-Wolkowicz M. Bacterial meningitis in infants. *Clin Perinatol*. 2015;42(1):29–45.
310. Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, et al. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of Gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002–2003. *Pediatr Infect Dis J*.2005; 24(7):635–639.
311. Adams-Chapman I, Stoll BJ. Neonatal infection and long-term neurodevelopmental outcome in the preterm infant. *Cur Opin Infect Dis*.2006;19:290–297.
312. Doctor BA, Newman N, Minich NM, et al. Clinical outcomes of neonatal meningitis in very-low birth-weight infants. *Clin Pediatr (Phila)*.2001;40:473–480.
313. Weisman LE, Merenstein GB, Steenbarger JR. The effect of lumbar puncture position in sick neonates. *Am J Dis Child*.1983;137:1077–1079.
314. Teele DW, Dashefsky B, Rakusan T, et al. Meningitis after lumbar puncture in children with bacteremia. *N Engl J Med*.1981;305:1079–1081.
315. Bergman I, Wald ER, Meyer JD, et al. Epidural abscess and vertebral osteomyelitis following serial lumbar punctures. *Pediatrics*.1983;72:476–480.
316. Addy DP. When not to do a lumbar puncture. *Arch Dis Child*.1987;62:873–875.

317. Slack J. Coning and lumbar puncture. *Lancet*. 1980;2:474–475.
318. Potgieter S, Dimin S, Lagae L, et al. Epidermoid tumours associated with lumbar punctures performed in early neonatal life. *Dev Med Child Neurol*. 1998;40:266–269.
319. McIntyre P, Isaacs D. Lumbar puncture in suspected neonatal sepsis. *J Paediatr Child Health*. 1995;31:1–2.
320. Adams-Chapman I, Bann CM, Das A, et al. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants with *Candida* infection. *J Pediatr*. 2013;163:961–7e3.
321. Kanegaye JT, Soliemanzadeh P, Bradley JS. Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. *Pediatrics*. 2001;108:1169–1174.
322. Feldman WE. Effect of prior antibiotic therapy on concentrations of bacteria in CSF. *Am J Dis Child*. 1978;132:672–674.
323. Wiswell TE, Baumgart S, Gannon CM, et al. No lumbar puncture in the evaluation for early neonatal sepsis: will meningitis be missed? *Pediatrics*. 1995;95:803–806.
324. Srinivasan L, Harris MC, Shah SS. Lumbar puncture in the neonate: challenges in decision making and interpretation. *Semin Perinatol*. 2012;36:445–45.
325. Byington CL, Kendrick J, Sheng X. Normative cerebrospinal fluid profiles in febrile infants. *J Pediatr*. 2011;158:130–134.
326. Kestenbaum LA, Ebberson J, Zorc JJ, et al. Defining cerebrospinal fluid white blood cell count reference values in neonates and young infants. *Pediatrics*. 2010;125:257–264.
327. Nascimento-Carvalho CM, Moreno-Carvalho OA. Normal cerebrospinal fluid values in full-term gestation and premature neonates. *Arq Neuropsiquiatr*. 1998;56:375–380.
328. Ahmed A, Hickey SM, Ehrett S, et al. Cerebrospinal fluid values in the term neonate. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15:298–303.
329. Shah SS, Ebberson J, Kestenbaum LA, et al. Age-specific reference values for cerebrospinal fluid protein concentration in neonates and young infants. *J Hosp Med*. 2011;6:22–27.
330. Bonadio WA, Stanco L, Bruce R, et al. Reference values of normal cerebrospinal fluid composition in infants ages 0 to 8 weeks. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11:589–591.
331. Srinivasan L, Shah SS, Padula MA, et al. Cerebrospinal fluid reference ranges in term and preterm infants in the neonatal intensive care unit. *J Pediatr*. 2012;161:729–734.
332. Greenberg RG, Smith PB, Cotten CM, et al. Traumatic lumbar punctures in neonates: test performance of the cerebrospinal fluid white blood cell count. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:1047–1051.
333. Schreiner RL, Kleiman MB. Incidence and effect of traumatic lumbar puncture in the neonate. *Dev Med Child Neurol*. 1979;21:483–487.
334. Bonadio WA, Smith DS, Goddard S, et al. Distinguishing cerebrospinal fluid abnormalities in children with bacterial meningitis and traumatic lumbar puncture. *J Infect Dis*. 1990;162:251–254.

335. Mazor SS, McNulty JE, Roosevelt GE. Interpretation of traumatic lumbar punctures: who can go home? *Pediatrics*. 2003;111:525–528.
336. Benitz, William E, Brian Smith. *Neonatology Questions and Controversies: Infectious Disease and Pharmacology*, 1st ed. Philadelphia: Elsevier Inc;2019.
337. Petersdorf RG, Swarner DR, Garcia M. Studies on the pathogenesis of meningitis. II. Development of meningitis during pneumococcal bacteremia. *J Clin Invest*.1962;41:320–327. 96.
338. Weed LH, Wegeforth P, Ayer JB, et al. The production of meningitis by release of cerebrospinal fluid: During an experimental septicemia: preliminary note. *JAMA*. 1919;72:190–193.
339. Pray LG. Lumbar puncture as a factor in the pathogenesis of meningitis. *Am J Dis Child*. 1941;62: 295–308.
340. Eng RH, Seligman SJ. Lumbar puncture-induced meningitis. *JAMA*.1981;245:1456–1459.
341. Williams J, Lye DC, Umapathi T. Diagnostic lumbar puncture: minimizing complications. *Intern Med J*.2008;38:587–591.
342. Harper JR, Lorber J, Hillas Smith G, et al. Timing of lumbar puncture in severe childhood meningitis. *Br Med J (Clin Res Ed)*.1985;291:651–652.
343. Davies PA, Rudd PT. Neonatal meningitis. *Clin Devel Med*.1994;132:83.
344. Richard Polin, Mervin C. Yoder. *Workbook in Practical Neonatology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier,Inc;2015.
345. Adler MD, Comi AE, Walker AR. Acute hemorrhagic complication of diagnostic lumbar puncture. *Pediatr Emerg Care*.2001;17:184–188.
346. Cromwell LD, Kerber C, Ferry PC. Spinal cord compression and hematoma: an unusual complication in a hemophiliac infant. *AJR Am J Roentgenol*.1977;128:847–849.
347. Tubbs RS, Smyth MD, Wellons JC, et al. Intramedullary hemorrhage in a neonate after lumbar puncture resulting in paraplegia: a case report. *Pediatrics*. 2004;113:1403–1405.
348. Sun S, Vangvanichyakorn K, Aranda Z, et al. Harmful effect of lumbar puncture in newborn infants. *Pediatr Res*.1981;15:684.
349. Fiser DH, Gober GA, Smith CE, et al. Prevention of hypoxemia during lumbar puncture in infancy with preoxygenation. *Pediatr Emerg Care*.1993;9:81–83.
350. Gleason CA, Martin RJ, Anderson JV, et al. Optimal position for a spinal tap in preterm infants. *Pediatrics*.1983;71:31–35.
351. Evans RW. Complications of lumbar puncture. *Neurol Clin*.1998;16:83–105.
352. Estcourt LJ, Ingram C, Doree C, et al. Use of platelet transfusions prior to lumbar punctures or epidural anaesthesia for the prevention of complications in people with thrombocytopenia. *Cochrane Database Syst Rev*.2016;(12):Cd011980.
353. Wald ER. Risk factors for osteomyelitis. *Am J Med*.1985;78:206–212.

354. Findlay L, Kemp FH. Osteomyelitis of the spine following lumbar puncture. *Arch Dis Child*.1943;18: 102–105.
355. Feinbloom RI, Halaby FA. Acute pyogenic spondylitis in infancy: a case report to emphasize the potential risk in lumbar puncture. *Clin Pediatr*.1966;5:683–684.
356. Riordan FA, Cant AJ. When to do a lumbar puncture. *Arch Dis Child*.2002;87:235–23.
357. NICE. National Institute for Health Care Excellence. www.nice.org.uk.Meningitis (bacterial) and meningococcal septicaemia in under 16s: recognition, diagnosis and management.NICE guideline [CG102]. Доступно на <https://www.nice.org.uk/guidance/cg102>. Последњи пут посећено 05.08.2023
358. Heath PT, Nik Yusoff NK, Baker CJ. Neonatal meningitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*.2003;88: 173–178.
359. Rapkin RH. Repeat lumbar punctures in the diagnosis of meningitis. *Pediatrics*.1974;54:34–37.
360. Fischer GW, Brenz RW, Alden ER, et al. Lumbar punctures and meningitis. *Am J Dis Child*.1975;129:590–592.
361. Heckmatt JZ. Coliform meningitis in the newborn. *Arch Dis Child*.1976;51:569–575.
362. Puopolo KM, Lynfield R, Cummings JJ; Committee on Fetus and Newborn; Committee on Infectious Diseases. Management of infants at risk for group B Streptococcal disease. *Pediatrics*. 2019;144(2):e20191881.
363. Prevention of group B Streptococcal early-onset disease in newborns: ACOG committee opinion, number 797. *Obstet Gynecol*. 2020;135(2):e51–e72
364. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B Streptococcal disease: a public health perspective. *MMWR Recomm Rep*. 1996;45(RR-7):1–24.
365. Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B Streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep*. 2002;51(RR-11):1–22
366. Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, et al; Active Bacterial Core Surveillance Team. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B Streptococcal disease in neonates. *N Engl J Med*.2002;347(4):233–239.
367. Yow MD, Mason EO, Leeds LJ, et al. Ampicillin prevents intrapartum transmission of group B streptococcus. *JAMA*.1979;241(12):1245–1247.
368. Boyer KM, Gadzala CA, Kelly PD, Gotoff SP. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B Streptococcal early-onset disease: III, interruption of mother-to-infant transmission. *J Infect Dis*.1983;148(5):810–816.
369. Puopolo KM, Madoff LC, Eichenwald EC. Early-onset group B Streptococcal disease in the era of maternal screening. *Pediatrics*. 2005;115(5):1240–1246.
370. Van Dyke MK, Phares CR, Lynfield R, et al. Evaluation of universal antenatal screening for group B Streptococcal. *N Engl J Med*. 2009;360(25):2626–2636.

371. Turrentine MA, Colicchia LC, Hirsch E, et al. Efficiency of screening for the recurrence of antenatal group B Streptococcus colonization in a subsequent pregnancy: a systematic review and meta-analysis with independent patient data. *Am J Perinatol.* 2016;33(5):510–517.
372. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and management of penicillin allergy: a review. *JAMA.* 2019;321(2):188–199.
373. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 712: Intrapartum Management of Intraamniotic Infection. *Obstet Gynecol.* 2017;130(2):e95–e101.
374. Jumah DS, Hassam MK. Predictors of mortality outcome in neonatal sepsis. *The Medical Journal of Basrah University.* 2007;25(1):11–18.
375. Gan M.Y, Lee W.L, Yap B.J, et al. Contemporary Trends in Global Mortality of Sepsis Among Young Infants Less Than 90 Days: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Pediatr.* 2022;10:890767.
376. Turhan EE, Gürsoy T, Ovalı F. Factors which affect mortality in neonatal sepsis. *Turk Pediatri Ars.* 2015 Sep 1;50(3):170–5.
377. Benjamin DK, DeLong E, Cotten CM, et al. Mortality following blood culture in premature infants: increased with gram-negative bacteremia and candidemia, but not gram-positive bacteremia. *J Perinatol.* 2004;24:175–80.
378. Liang L, Kotadia N, English L, et al. Predictors of Mortality in Neonates and Infants Hospitalized With Sepsis or Serious Infections in Developing Countries: A Systematic Review. *Front. Pediatr.* 2018;6:277.
379. Kolesnichenko S.I, Kadyrova I.A, Lavrinenko A.V, et al. Mortality Risk Factors of Early Neonatal Sepsis During COVID-19 Pandemic. *Infect. Drug Resist.* 2022;15:6307–6316.
380. Stoll B.J, Hansen N, Fanaroff A.A, et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N. Engl. J. Med.* 2002;347:240–247.
381. Ohls RK. Why, when and how should we provide red cell transfusions to neonates? In: Ohls RK, Yoder MC, eds. *Hematology, Immunology and Infectious Disease: Neonatology Questions and Controversies.* 1st ed. Philadelphia: Elsevier, Inc; 2008.
382. Baskurt OK, Gelmont D, Meiselman HJ. Red blood cell deformability in sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998;157 (2):421–7.
383. Bateman RM, Jagger JE, Sharpe MD, et al. Erythrocyte deformability is a nitric oxide-mediated factor in decreased capillary density during sepsis. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001;280(6):H2848–H56.
384. Oliveira YP, Pontes-de-Carvalho LC, Couto RD, Noronha-Dutra AA. Oxidative stress in sepsis. Possible production of free radicals through an erythrocyte-mediated positive feedback mechanism. *Braz J Infect Dis.* 2017;21 (1):19–26.
385. Piagnerelli M, Boudjeltia KZ, Brohee D, et al. Alterations of red blood cell shape and sialic acid membrane content in septic patients. *Crit. Care Med.* 2003;31 (8):2156–62.
386. Piagnerelli M, Boudjeltia K.Z, Brohee D, et al. Modifications of red blood cell shape and glycoproteins membrane content in septic patients. *Adv. Exp. Med. Biol* 2003;510:109–14.
387. Piagnerelli M, Boudjeltia K.Z, Rapotec A, et al. Neuraminidase alters red blood cells in sepsis. *Crit. Care Med.* 2009;37(4):1244–50.

388. Piagnerelli M, Zouaoui Boudjeltia K, Gulbis B, et al. Anemia in sepsis: The importance of red blood cell membrane changes. *TATM*.2007;9:143–149.
389. Simonson S.G, Welty-Wolf K, Huang Y.T, et al. Altered mitochondrial redox responses in gram negative septic shock in primates. *Circ. Shock*.1994;43:34–43.
390. Mofarrah M, Sigala I, Guo Y, et al. Autophagy and skeletal muscles in sepsis. *PLoS ONE*.2012;7 (10):e47265.
391. Carre J.E, Orban J.C, Re L, et al. Survival in critical illness is associated with early activation of mitochondrial biogenesis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2010;182:745–751.
392. Pinto B.B, Dyson A, Umbrello M, et al. Improved survival in a long-term rat model of sepsis is associated with reduced mitochondrial calcium uptake despite increased energetic demand. *Crit. Care Med*.2017;45: e840–e848.
393. Bateman R.M, Sharpe M.D, Jagger J.E, Ellis C.G. Sepsis impairs microvascular autoregulation and delays capillary response within hypoxic capillaries. *Crit. Care*.2015;19: 389.
394. Ellis C.G, Bateman R.M, Sharpe M.D, et al. Effect of a maldistribution of microvascular blood flow on capillary O₂ extraction in sepsis. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2002;282: H156–164.
395. Lam C, Tyml K, Martin C, Sibbald W. Microvascular perfusion is impaired in a rat model of normotensive sepsis. *J. Clin. Investig*.1994;94:2077–2083.
396. Sakr Y, Dubois M.J, De Backer D, et al. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit. Care Med*. 2004;32:1825–1831.
397. Balagopalakrishna C, Manoharan P.T, Abugo O.O, Rifkind, J.M. Production of superoxide from hemoglobin-bound oxygen under hypoxic conditions. *Biochemistry*.1996;35:6393–6398.
398. Rogers S.C, Said A, Corcuera D, et al. Hypoxia limits antioxidant capacity in red blood cells by altering glycolytic pathway dominance. *FASEB J*.2009;23:3159–3170.
399. Spinella P.C, Tucci M, Fergusson D.A, et al. Effect of Fresh vs Standard-issue Red Blood Cell Transfusions on Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Critically Ill Pediatric Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*.2019;322:2179–2190.
400. Keir AK, Yang J, Harrison A, et al. Temporal changes in blood product usage in preterm neonates born at less than 30 weeks' gestation in Canada. *Transfusion*. 2015;55(6):1340-1346.
401. De Halleux V, Truttmann A, Gagnon C, Bard H. The effect of blood transfusion on the hemoglobin oxygen dissociation curve of very early preterm infants during the first week of life. *Semin Perinatol*. 2002;26(6):411-5.
402. Widness JA. Pathophysiology of anemia during the neonatal period, including anemia of prematurity. *Neoreviews*. 2008;9(11):e520.
403. Rosebraugh MR, Widness JA, Nalbant D, et al. A mathematical modeling approach to quantify the role of phlebotomy losses and need for transfusions in neonatal anemia. *Transfusion*. 2013;53(6):1353-1360.
404. Counsilman CE, Heeger LE, Tan R, et al. Iatrogenic blood loss in extreme preterm infants due to frequent laboratory tests and procedures. *J Matern Fetal Neonatal*. 2019:1-6.

405. Mimica AF, dos Santos AM, da Cunha DH et al. A very strict guideline reduces the number of erythrocyte transfusions in preterm infants. *Vox Sang.* 2008;95(2):106–11.
406. Crawford T.M, Andersen C.C, Hodyl N.A, et al. The contribution of red blood cell transfusion to neonatal morbidity and mortality. *J. Paediatr. Child Health.* 2019;55:387–392.
407. Ali N. Red blood cell transfusion in infants and children-Current perspectives. *Pediatr. Neonatol.* 2018;59:227–230.
408. Dos Santos AM, Guinsburg R, de Almeida MF, et al. Brazilian Network on Neonatal Research. Factors associated with red blood cell transfusions in very-low-birth-weight preterm infants in Brazilian neonatal units. *BMC Pediatr.* 2015;4(15):113
409. Miller L.D, Oski F.A, Diaco J.F, et al. The affinity of hemoglobin for oxygen: Its control and in vivo significance. *Surgery.*1970;68:187–194.
410. Watkins G.M, Rabelo A, Pizak L.F, Sheldon G.F. The left shifted oxyhemoglobin curve in sepsis: A preventable defect. *Ann. Surg.*1974;180:213–220.
411. Weisel R.D, Vito L, Dennis R.C, et al. Myocardial depression during sepsis. *Am. J. Surg.*1977;133:512–521.
412. Myburgh J.A, Webb R.K, Worthley L.I. The P50 is reduced in critically ill patients. *Intensive Care Med.*1991;17:355–358.
413. Ibrahim Eel D, McLellan S.A, Walsh T.S. Red blood cell 2,3-diphosphoglycerate concentration and in vivo P50 during early critical illness. *Crit. Care Med.* 2005;33:2247–2252.
414. Morgan T.J, Koch D, Morris D, et al. Reduced red cell 2,3-diphosphoglycerate concentrations in critical illness without decreased in vivo P50. *Anaesth. Intensive Care* 2001;29:479–483.
415. Christensen RD, Baer VL, Del Vecchio A, et al. Unique risks of red blood cell transfusions in very-low-birth-weight neonates: associations between early transfusion and intraventricular hemorrhage and between late transfusion and necrotizing enterocolitis. *J Matern Fetal Neonatal.* 2013;26(2):S60-S63.
416. Christensen RD, Baer VL, Lambert DK, et al. Association, among very-low-birthweight neonates, between red blood cell transfusions in the week after birth and severe intraventricular hemorrhage. *Transfusion.*2014;54(1):104-108.
417. La Gamma EF, Blau J. Transfusion-related acute gut injury: feeding, flora, flow, and barrier defense. *Semin Perinatol.* 2012;36(4):294-305.
418. Dani C, Poggi C, Gozzini E, et al. Red blood cell transfusions can induce proinflammatory cytokines in preterm infants. *Trans-fusion.* 2017;57(5):1304–1310.
419. Dos Santos AM, Guinsburg R, de Almeida MF, et al. Red blood cell transfusions are independently associated with intra-hospital mortality in very low birth weight preterm infants. *J Pediatr.* 2011;159(3):371-376.e1-e3.
420. Shah P, Cannon DC, Lowe JR, et al. Effect of blood transfusions on cognitive development in very low birth weight infants. *JPerinatol.* 2021;41(6):1412-1418.
421. Vu PT, Ohls RK, Mayock DE, et al. Transfusions and neurodevelopmental outcomes in extremely low gestation neonates enrolled in the PENUT trial: a randomized clinical trial. *Pediatr Res.*2021;90(1):109-116.

422. Ohls RK, Kamath-Rayne BD, Christensen RD, et al. Cognitive outcomes of preterm infants randomized to darbepoetin, erythropoietin, or placebo. *Pediatrics*. 2014;133(6):1023-1030.
423. Ohls RK, Cannon DC, Phillips J, et al. Preschool assessment of preterm infants treated with darbepoetin and erythropoietin. *Pediatrics*. 2016;137(3):e20153859.
424. Remy KE, Hall MW, Cholette J, Juffermans NP, Nicol K, Doctor A, et al. Pediatric Critical Care Blood Research Network (Blood Net). Mechanisms of red blood cell transfusion-related immunomodulation. *Transfusion*. 2018;58(3):804-815.
425. Wang D, Cortes-Puché I, Sun J, et al. Transfusion of older stored blood worsens outcomes in canines depending on the presence and severity of pneumonia. *Transfusion*. 2014; 54:1712–24.
426. Remy KE, Natanson C, Klein HG. The influence of the storage lesion(s) on pediatric red cell transfusion. *Curr Opin Pediatr* 2015;27:277–85.
427. Flegel WA, Natanson C, Klein HG. Does prolonged storage of red blood cells cause harm? *Br J Haematol* 2014;165:3–16.
428. Hod EA, Spitalnik SL. Stored red blood cell transfusions: iron, inflammation, immunity, and infection. *Transfus Clin Biol* 2012;19:84–9.
429. Hallmaier-Wacker LK, Andrews A, Nsonwu O, et al. Incidence and aetiology of infant Gram-negative bacteraemia and meningitis: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2022;107(11):988–94.
430. Raymond SL, Stortz JA, Mira JC, et al. Immunological Defects in Neonatal Sepsis and Potential Therapeutic Approaches. *Front Pediatr*. 2017;5:14.
431. Soon Min Lee. Blood Culture Proven Early Onset Sepsis and Late Onset Sepsis in Very-Low-Birth-Weight Infants in Korea *J Korean Med Sci*. 2015;30(1):S67-S74.
432. Nordberg V, Iversen A, Tidell A, et al. A decade of neonatal sepsis caused by gram-negative bacilli—a retrospective matched cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(9):1803-1813.
433. Thatrimontrichai A, Premprat N, Janjindamai W, et al. Risk Factors for 30-Day Mortality in Neonatal Gram-Negative Bacilli Sepsis. *Am. J. Perinatol*. 2020;37:689–694
434. Hornik CP, Fort P, Clark RH, et al. 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):S69-74.
435. Peters L, Olson L, Khu D.T.K, et al. Multiple antibiotic resistance as a risk factor for mortality and prolonged hospital stay: A cohort study among neonatal intensive care patients with hospital-acquired infections caused by gram-negative bacteria in Vietnam. *PLoS ONE*. 2019;14:e0215666.
436. Thatrimontrichai A, Tonjit P, Janjindamai W, et al. Risk Factors Associated With 30-Day Mortality Among Neonates With *A. baumannii* Sepsis. *Pediatr. Infect. Dis. J*. 2021;40:1111–1114.
437. Wen S.C.H, Ezure Y, Rolley L, et al. Gram-negative neonatal sepsis in low- and lower-middle-income countries and WHO empirical antibiotic recommendations: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2021;18:e1003787.

438. Schelonka R.L, Chai M.K, Yoder B.A, et al. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *J. Pediatr.*1996;129:275–278.
439. Nizet V, Klein J.O. Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 7th.ed. Philadelphia:Elsevier,Inc.2011.
440. Mertens R, Peschgens T, Granzen B, Heimann G. Diagnosis and stage-related treatment of disseminated intravascular coagulation in meningococcal infections. *Klin Padiatr.*1999;211(2):65-9.
441. Balfanz JR, Nesbit ME Jr, Jarvis C, Krivit W. Overwhelming sepsis following splenectomy for trauma. *J Pediatr.*1976;88(3):458-60.
442. Shubin H, Weil MH, Carlson RW. Bacterial shock. *Am Heart J.*1977;94(1):112-4.
443. Lees NW. The diagnosis and treatment of endotoxic shock. *Anaesthesia.*1976;31(7):897-909.
444. Peter G, Singer DB. Respiratory distress and shock in term neonate. *J Pediatr.*1980;96(5):946-9.
445. Weil MH. Progress in the bedside management of shock. *The Journal of Trauma.* 1969;9(2):154-156.
446. Wynn J.L, Kelly M.S, Benjamin D.K, et al. Timing of Multiorgan Dysfunction among Hospitalized Infants with Fatal Fulminant Sepsis. *Am. J. Perinatol.*2017;34:633–639.
447. Wynn J.L, Polin R.A. A neonatal sequential organ failure assessment score predicts mortality to late-onset sepsis in preterm very low birth weight infants. *Pediatr. Res.*2020;88:85–90.
448. Giesinger RE, McNamara PJ. Hemodynamic instability in the critically ill neonate: An approach to cardiovascular support based on disease pathophysiology. *Semin Perinatol.*2016;40(3): 174–188.
449. Rozé JC, Tohier C, Maingueneau C, et al. Response to dobutamine and dopamine in the hypotensive very preterm infant. *Arch Dis Child.*1993;69(1):59-63.
450. Greenough A, Emery EF. Randomized trial comparing dopamine and dobutamine in preterm infants. *Eur J Pediatr.*1993;152(11):925-7.
451. Klarr JM, Faix RG, Pryce CJ, Bhatt-Mehta V. Randomized, blind trial of dopamine versus dobutamine for treatment of hypotension in preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr.*1994;125(1):117-22.
452. Goh G.L, Lim C.S.E, Sultana R, et al. Risk Factors for Mortality From Late-Onset Sepsis Among Preterm Very-Low-Birthweight Infants: A Single-Center Cohort Study From Singapore. *Front. Pediatr.*2022;9:801955.
453. Youssef M.R.L. Clinical Risk Index for Babies (CRIB II) Scoring System in Prediction of Mortality in Premature Babies. *J. Clin. Diagn. Res.*2015;9:SC08–SC11.
454. Harsha S.S. SNAPPE-II (Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension-II) in Predicting Mortality and Morbidity in NICU. *J. Clin. Diagn. Res.*2015;9:SC10–SC12

455. Berka I, Korček P, Janota J, Straňák Z. Neonatal Sequential Organ Failure Assessment (nSOFA) Score within 72 Hours after Birth Reliably Predicts Mortality and Serious Morbidity in Very Preterm Infants. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(6):1342.
456. Butts RJ, Scheurer MA, Atz AM, et al. Comparison of maximum vasoactive inotropic score and low cardiac output syndrome as markers of early postoperative outcomes after neonatal cardiac surgery. *Pediatr Cardiol*.2012;33(4):633–638.
457. Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, et al. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med*.2010;11(2):234–238.
458. Gaies MG, Jeffries HE, Niebler RA, et al. Vasoactive-inotropic score is associated with outcome after infant cardiac surgery: an analysis from the Pediatric Cardiac Critical Care Consortium and Virtual PICU System Registries. *Pediatr Crit Care Med*.2014;15(6): 529–537.
459. McIntosh AM, Tong S, Deakyne SJ, et al. Validation of the vasoactive-inotropic score in pediatric sepsis. *Pediatr Crit Care Med*.2017;18:750–7.
460. Haque A, Siddiqui NR, Munir O, et al. Association between vasoactive-inotropic score and mortality in pediatric septic shock. *Indian Pediatr*.2015;52:311–3.
461. Musick MA, Loftis LL, Kennedy CE. Comparing vasoactive-inotropic score reporting strategies in the PICU relative to mortality risk. *Pediatr Crit Care Med*.2018;19: 1130–6.
462. Demirhan S, Topcuoglu S, Karadag N, et al. Vasoactive inotropic score as a predictor of mortality in neonatal septic shock. *J Trop Pediatr*.2022;68(6):fmac100.

Биографија

Др Марија Јовичић (рођена Јанковић) рођена је 31.10.1979. године у Београду. Медицински факултет Универзитета у Београду уписала је школске 1998/1999 године, где је и дипломирала 2006. године. Специјализацију из области Педијатрије уписала је школске 2010/2011 године. Специјалистички испит из педијатрије положила је 2014. године.

Од фебруара 2008. године до новембра 2014. године радила је као лекар опште медицине у Дому здравља Земун, а потом од јула наредне године, као специјалиста педијатрије у служби педијатрије. Од јула 2015. године запослена је у Институту за неонатологију у Београду на пословима специјалисте педијатрије на Одељењу полуинтензивне и интензивне неонаталне неге.

Докторске академске студије, смер Клиничка и експериментална фармакологија, уписала је на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Активно се бави научноистраживачким радом. Аутор је неколико научних радова из области педијатрије који су објављени у часописима од међународног и националног значаја. Учесник је већег броја научних конгреса и конференција.

Најзначајније референце:

1. **Jovičić M**, Milosavljević MN, Folić M, Pavlović R, Janković SM. Predictors of Mortality in Early Neonatal Sepsis: A Single-Center Experience. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(3):604.doi: 10.3390/medicina59030604.
2. **Jovicic M**, Folic M, Jankovic S. Early Onset Neonatal Sepsis. *Ser J Exp Clin Res*. 2019; doi:10.2478/sjecr-2019-0041
3. Janković S, Bojović D, Vukadinović D, Daglar E, **Janković M**, Laudanović D, Lukić V, Misković V, Potpara Z, Projović I, Cokanović V, Petrović N, Folić M, Savić V. Risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis. *Vojnosanit Pregl*. 2010;67(10):819-24.doi: 10.2298/vsp1010819j.

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

"Предиктори смртог исхода код ране неонаталне сепсе"

представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,

У Крагујевцу, 15.01.2024. године,


потпис аутора

Образац 2


**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под насловом:

"Предиктори смртог исхода код ране неонаталне сенсе"

истоветне.

У Крагујевцу, 15.01.2024. године,


потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, МАРИЈА ЈОВИЋИЋ

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

"Предиктори смртог исхода код рапе неонаталне сепсе"

и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајнодоступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам¹

¹Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

у Крагујевцу, 15.07.2024 године,


попис аутора

²Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org/>