

SEPSA I MENINGITIS U NOVOROĐENČETA

ROŽMANIĆ VOJKO, LAH-TOMULIĆ KRISTINA, GAZDIK MILJEN, AHEL VLADIMIR*

Usprkos razvoja novih generacija antibiotika kao i mjera suportivnog liječenja, novorođenačka sepsa i meningitis zbog visokog morbiditeta i mortaliteta i dalje predstavljaju značajan problem, osobito u djece niske porođajne težine. Epidemiologija novorođenačkih infekcija je kompleksna, a njihova češća pojava rezultat je nepotpuno razvijenog imunostava. U radu su istaknuta nova saznanja u svezi epidemiologije, kliničke prezentacije, dijagnostičkog pristupa kao i liječenja novorođenačeta sa sepsom i meningitisom.

Deskriptori: NOVOROĐENČE, SEPSA, MENINGITIS

Novorođenačka sepsa jest sindrom obilježen općim znakovima infekcije uz bakterijemiju u prvim danima života (1). Incidencija novorođenačke sepse, bez striktno provedene antibiotske profilakse je između 1 i 8 na 1000 živorođene djece (2). Novorođenče osobito prijevremeno rođeno uz sepsu često ima i *gnojni meningitis*. Većina infekcija u novorođenčadi javlja se unutar prvog tjedna života s pojavom simptoma već nekoliko sati nakon poroda (*rana novorođenačka sepsa*).

Rana se infekcija nerijetko manifestira kao fulminantna sepsa sa znakovima diseminirane intravaskularne koagulacije, septičkim šokom te simptomatologijom sa strane dišnog i probavnog sustava. U jedne četvrtine oboljele novorođenčadi javlja se i gnojni meningitis s još uvijek visokim mortalitetom kao i kasnim neuromentalnim posljedicama (20-50% preživjele novorođenčadi) (3). Rizik da novorođenče oboli od neonatalnog meningitisa započinje već i prije samog poroda.

Meningitis stečen intrauterino ili prolazom kroz porođajni kanal nastaje

hematogeno, transplacentalno ili aspiracijom inficiranog sadržaja za vrijeme prolaza kroz porođajni kanal. U zadnjih nekoliko godina pojavio se pojam *vrlo rane novorođenačke sepse*. Razlikuje se od rane neonatalne sepse po tome što se smatra da je ova infekcija nastala "in utero", te da je novorođenče bilo simptomatsko već prije poroda (abnormalnosti u ritmu srčane frekvencije) (Tablica 1) (4).

Kasna neonatalna sepsa karakterizirana je pojavom bolesti nakon prvog tjedna života, a većina infekcija javlja se u prva četiri tjedna (od 7 do 90 dana). Infekcija se prenosi od bolničkog osoblja, ukućana te raznim medicinskim zahvatima. U jedinicama intenzivne njege novorođenčadi navodi se učestalost nozokomijalnih infekcija u 20 do 25% novorođenčadi (2).

Pojava meningitisa češća je kod kasne neonatalne sepse i većinom nastaje metastaziranjem bakterija iz dišnog, probavnog, mokraćnog sustava te pupkovine ili kože. U vrlo male nedonoščadi česte su infekcije vrlo kasnog početka (iza 30 dana života), vezane su najčešće uz invazivno i dugotrajno liječenje (mehanička ventilacija, venepunkcija, operativni zahvati i sl.) (2).

Pojavnost konatalnih bakterijskih infekcija je različita i ovisi o nizu predisponirajućih čimbenika, među

kojima dominiraju prematuritet i niska porođajna težina. Smatra se da nekoliko čimbenika imaju jasnu povezanost s povećanim rizikom za nastanak novorođenačke infekcije. Prisustvo pojedinih čimbenika samostalno ne smatra se indikacijom za kompletnu dijagnostičku obradu i antibiotsku terapiju, ali kombinacija dvaju ili više faktora rizika znatno povećava mogućnost pojave infekcije te je stoga vrlo važno poznavati rizične faktore prisutne u perinatalnom razdoblju.

U slučaju prisustva bilo kojeg od ovih riziko faktora potreban je intenzivan nadzor novorođenčeta (i u slučaju da je novorođenče asimptomatsko) te laboratorijska obrada da bi se isključila moguća bakterijemija djeteta (Tablica 2) (5).

Epidemiologija i patogeneza

U preantibiotskoj eri najčešći uzročnici novorođenačke sepse su bila dva Gram pozitivna mikroorganizama: beta hemolitički streptokok grupe A i *staphylococcus aureus*. Sredinom prošlog stoljeća (1940-1960) gram negativne bakterije, poglavito *E. coli* postaju najčešći uzročnici novorođenačke sepse. Zadnjih tridesetak godina prošlog stoljeća kao i na početku novog milenija najčešći uzročnik novorođenačke sepse i meningitisa u razvijenim zemljama postaje beta

*Klinička Bolnica Rijeka

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. sc. Vojko Rožmanić
Klinika za dječje bolesti
51000 Rijeka, Istarska 43
E-mail: vojko.rozmanic@medri.hr

hemolitički streptokok grupe B (SBG) (*Streptococcus agalactiae*).

Prema najnovijim revidiranim smjernicama iz 2002. godine koje je izdao američki federalni Centar za kontrolu i prevenciju bolesti (Centers for Disease Control and Prevention-CDC), 10 do 30% roditelja kolonizirano je sa SGB (vagina ili rektum) (6). U slučaju da je roditelj kolonizirana s SGB, 50% novorođenčadi je također kolonizirano, a 2% ih razvije novorođenačku sepsu.

Intrauterina infekcija fetusa nastaje zbog ascendiranja SGB iz vagine kolonizirane majke koja je obično asimptomatska. Aspiracija fetusa inficirane amnijske tekućine može dovesti do pobačaja, neonatalne pneumonije ili sepse. Novorođenče se također može zaraziti sa SGB prolaskom kroz porođajni kanal. Kolonizacija žene SGB u vrijeme poroda glavni je riziko faktor za razvoj rane neonatalne sepse novorođenčeta. Vertikalna transmisija SGB s majke na fetus javlja se već u trenutku puknuća plodovih ovoja. Uzimanje kulture s područja vagine i rektuma kasno u gestaciji može otkriti žene kolonizirane SGB u trenutku poroda i koje su u povećanom riziku da prenese infekciju na dijete (7).

Infekcija uzrokovana SGB nastupa najčešće prvog tjedna života, rjeđe nakon prvog tjedna života. Novorođenčad s invazivnom SGB infekcijom obično se prezentiraju sepsom ili pneumonijom, rjeđe meningitisom, osteomijelitisom ili septičkim artritisom. Većina inficirane

Tablica 1.

Rana i vrlo rana novorođenačka sepsa

Table 1

Early and very early onset of neonatal sepsis

KARAKTERISTIKE	VRLO RANA NEONATALNA SEPSA	RANA NEONATALNA SEPSA
Pojava simptoma	<12 h	>24 h i <3 dana
Prisustvo riziko-faktora sa strane majke	Gotovo uvijek	Često
Mjesto infekcije	Genitalni trakt majke	Genitalni trakt majke
Klinička prezentacija	Fulminantna multisistemska bolest, pneumonija, šok	Široki spektar: od multisistemske bolesti do asimptomatske bakterijemije
Mortalitet (%)	<10	15-50

djece je asimptomatska kod poroda, da bi unutar 24 h razvili simptome (tahipneja, letargija).

U 30% novorođenčadi sa sepsom mogu se i razviti klinički znakovi gnojnog meningitisa (nemir, plač, lokalizirane ili generalizirane konvulzije, povraćanje, napeta i izbočena fontanela). Prema istraživanjima iz sedamdesetih godina prošlog stoljeća smrtnost kao i sekvele uzrokovane sa SGB iznosila je gotovo 25 do 50% (8, 9). Zahvaljujući velikom napretku u neonatalnoj skrbi smrtnost zbog SGB novorođenačke sepse je 1990 godine iznosila oko 4% (10). U novorođenčadi s meningitisom mortalitet iznosi oko 6%, a neurološke sekvele se razvijaju u 15 do 30% djece koja su prebolila SGB meningitis (11).

Ostali uzročnici novorođenačke sepse i meningitisa novorođenčadi do tri mjeseca su *Listeria monocytogenes*, *Enterococcus spp.*, *Escherichia coli* i

druge gram negativne bakterije (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*) te *Staphylococcus aureus* (osobito MRSA-na metcilin rezistentni stafilokok) i *Staphylococcus epidermidis* (12, 13). SBG je u razvijenim zemljama najčešći uzročnik rane novorođenačke sepse *E. coli*, *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus aureus* su ostali rjeđi uzročnici rane novorođenačke sepse.

Kasna novorođenačka sepsa u razvijenim zemljama je najčešće uzrokovana gram negativnim bakterijama (*E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*) a u zemljama u razvoju koagulaza-negativnim stafilokokima (*Staphylococcus epidermidis*) i kandidom (*Candida albicans*).

Listeria monocytogenes rijedak je uzročnik novorođenačke sepse. Čovjek se inficira putem probavnog trakta, ali moguća je i infekcija putem oštećene kože. Novorođenčad, trudnice i imunokompromitirane osobe u povećanom su riziku od obolijevanja od listerioze.

Trudnice mogu oboljeti od listerioze u trećem trimestru te takva trudnoća može rezultirati septičkim abortusom. Kolonizirana majka može također prenijeti infekciju na novorođenče. Trudnica se obično zarazi putem inficirane hrane. Inkubacija nakon konzumacije inficirane hrane može biti od 11 do 70 dana (obično 30 dana). Bolest obično započne kao gripa s febrilitetom, tresavicom, mijalgijom,

Tablica 2.

Riziko-faktori za perinatalno stečenu novorođenačku bakterijsku infekciju

Table 2

Risk factors for perinatal acquired neonatal bacterial infection

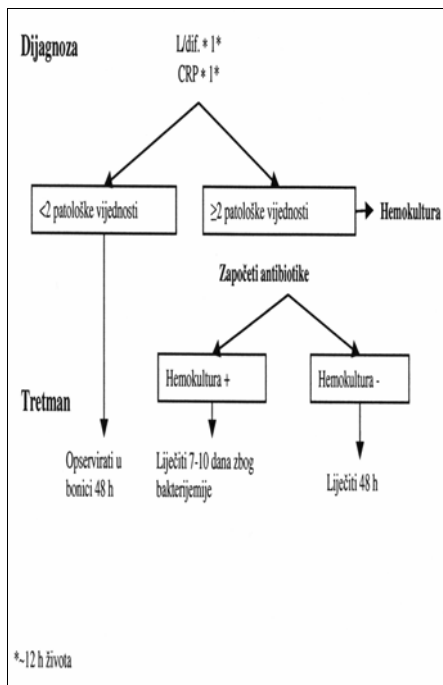
Sa strane majke	Sa strane djeteta
Prolongirana ruptura plodovih ovoja >18-24 h	Prematuritet
Prerano prsnuće plodovih ovoja <37 tjed.	Niska porođajna težina (<2500g)
Febrilitet majke >39 st C	Muški spol
Intraamnijska infekcija	5 min. Apgar <6
Majčina kolonizacija s SGB	Multipla gestacija
SGB bakterijurija	
Prethodno dijete s invazivnom SGB bolešću	
Majčina urinarna infekcija na porodu	

glavoboljom. Simptomi mogu biti i vrlo blagi. Obično placenta postaje mjesto proliferacije bakterija što rezultira amnionitisom.

Novorođenče zaraženo listerijom može kod poroda ispoljavati simptome diseminirane listerioze (granulomatosis infantiseptica) s mikroapscesima po čitavom tijelu, naročito u slezeni i jetri. Smrt nastupa obično nekoliko sati nakon poroda. Ako infekcija nastupi kratko prije poroda, kod novorođenčeta simptomi mogu biti rana neonatalna sepsa, pneumonija, kasna neonatalna sepsa ili meningitis. Mortalitet je vrlo visok i iznosi od 50-100%.

Staphylococcus epidermidis (koagulaza negativni stafilokok) je među češćim uzročnicima kasne neonatalne sepse. Riziko faktori za infekciju s koagulaza negativnim stafilokokom su:

- prematuritet;
- centralni venski kateteri;
- parenteralna prehrana lipidima;



Slika 1. Evaluacija asimptomatskog novorođenčeta, ≥ 35 tjedna gestacije s > 1 riziko faktorom za neonatalnu sepsu

Figure 1 Evaluation of asymptomatic newborn, ≥ 35 week of gestation with > 1 risk factor for neonatal sepsis

Tablica 3. Cerebrospinalni likvor u zdrave novorođenčadi

Table 3 Cerebrospinal fluid values in the healthy newborn infant

	L	PMN	Proteini	Glukoza
Terminsko	7° * ± 13 4*	0,8° ± 6,2 0*	64° ± 24	51° ± 13
Nedonošeno	4° ± 3 6*	6 ± 15%	150 ± 56	61 ± 34

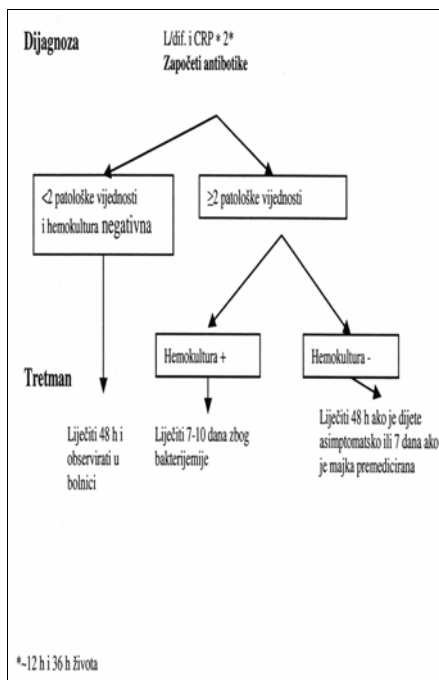
L-leukociti, PMN-polimorfonukleari
° SD (srednja vrijednost)
* medijan
Ref. 13, 16, 17

- mehanička ventilacija.
- komplikacije perzistentne infekcije stafilokokom su:
- infektivni endokarditis;
- nekrotizirajući enterokolitis (NEC);
- pneumonija;
- meningitis.

Dijagnostički pristup

Znaci neonatalne sepse su obično nespecifični; simptomi koji mogu biti znakovi infekcije su respiratorni distress, letargija, hipotonija, povraćanje, abdominalna distenzija, neobjašnjiva žutica, febrilitet, hipotermija, hipoglikemija, apnea, konvulzije, šok, petehije ili purpura. Kod visoko rizične asimptomatske novorođenčadi potrebno je učiniti tzv. "sepsa screening" i prema tome odlučiti da li učiniti dalje lumbalnu punkciju. Sepsa screening je naziv koji se odnosi na grupu laboratorijskih nalaza koji pomažu u identificiranju novorođenčadi s infekcijom (bijela krvna slika i CRP).

Ako se u dva navrata (nakon 12 i 24 h od poroda), nađe uredan broj neutrofila te uredne vrijednosti CRP-a možemo s velikom sigurnošću isključiti sepsu (R. Polin, usmeno priopćenje, Salzburg medical seminars, AAF, 2003) (Slike 1, 2 i 3).



Slika 2. Evaluacija asimptomatskog novorođenčeta, < 35 tjedna gestacije s > 1 riziko faktorom za neonatalnu sepsu

Figure 2 Evaluation of asymptomatic newborn, < 35 week of gestation with > 1 risk factor for neonatal sepsis

Tablica 4.
CSL u gnojnom i aseptičnom meningitisu

Table 4
Cerebrospinal fluid values

	Gnojni meningitis	Aseptički meningitis
Izgled	Zamućen	Bistar
Pleocitoza	1000-10000	20-1000
PMN	90%	Limfociti
Bjelančevine	Iznad 1g/l	Normalne vrijednosti
ŠUL/ŠUK	Ispod 50%	Normalne vrijednosti
Laktati	Iznad 3,5 mmol/l	Normalne vrijednosti
TNF-alfa	Povišeni	Normalne vrijednosti
IL-1, IL-6, IL-8	Povišeni	Povišeni (Normalne vrijednosti)
Razmaz	+	Negativan
Kultura	+	Negativan
Latex	+ (-)	Negativan

Ref. (14, 18, 19, 20, 21)

Radi vrlo nespecifičnih simptoma, u neonatalnom razdoblju za postavljanje dijagnoze sepse veliku važnost imaju određeni laboratorijski nalazi poglavito CRP i broj leukocita. C-reaktivni protein, reaktant akutne faze upale, zauzima vrlo važno mjesto. Normalne vrijednosti u novorođenčeta su <1,0 mg/dl. CRP postaje povišen za otprilike

6-8 h.

Povišeni CRP 12 do 24 h nakon pojave znakova sepse ima pozitivnu prediktivnu vrijednost od samo 7-43%, ali negativnu prediktivnu vrijednost od 97-99,5% te je stoga CRP vrlo koristan u isključivanju sepse (14). Normalni broj leukocita, normalan odnos nezrelih i zrelih neutrofila te CRP ne mogu u prvih nekoliko sati nakon poroda isključiti sepsu u novorođenčeta. Broj leukocita ili CRP postaju značajni kod novorođenčeta tek nakon 12 do 24 h te je u tim slučajevima potrebno svakako uzeti hemokulturu. Nažalost, senzitivnost hemokulture nije visoka i iznosi i u boljim laboratorijima oko 50%. Intrapartalno davanje kemoprofilakse kod majke još više pridonosi negativnim hemokulturama.

S obzirom da do 30% novorođenčadi s neonatalnom sepsom razvije neonatalni meningitis, u svakom septičkog djeteta indicirana je lumbalna punkcija. Kontraindicirana je u slijedećim slučajevima:

- dijete klinički nestabilno (kardiorespiratorna nestabilnost);
- povišen intrakranijski tlak (klinički ili neuroslikovni znakovi);
- ako postoji hemoragijska dijateza;
- promjene na koži ledima (piodermija, celulitis, erizipel).

Često se postavlja pitanje da li je potrebno učiniti lumbalnu punkciju kod svakog asimptomatskog djeteta koji dolazi iz visoko rizičnog okoliša? Jedan od najznačajnijih radova o tome je retrospektivna studija koju je proveo Wiswell (15). Studija je provedena na 43. novorođenčadi s meningitisom od kojih je čak 7 bilo asimptomatsko, a 12 ih je imalo negativne hemokulture. Ovi rezultati govore u prilog tome da visoko rizičnu, asimptomatsku novorođenčad treba lumbalno punktirati da bi se što prije započelo liječenje. Iako se neonatalni meningitis može pojaviti u asimptomatske djece, većina novorođenčadi je simptomatska, ali bez ispoljavanja neuroloških simptoma.

Danas se smatra da više od 15 stanica u cerebrospinalnom likvoru predstavlja visoku sumnju da se radi o meningitisu, a 20 i više stanica vjerojatni meningitis u novorođenčeta (Tablica 3). Stariji podaci koji govore o tome da broj stanica u zdravog novorođenčeta može biti i do 32, treba promatrati sa skepsom. Vrijednosti glukoze u CSL trebale bi iznositi 70-80% od koncentracije glukoze u krvi. Svaka vrijednost proteina koja je veća od 100 mg/dl također treba promatrati s oprezom.

Kod promatranja CSL u novorođenčadi s meningitisom treba promatrati istovremeno sva tri parametra (stanice, proteine, glukoze). Postoji vrlo



Slika 4.a
Sonografski znakovi ventrikulitisa uz ventrikulomegaliju. Na koronarnom presjeku vide se gotovo sve sonografske promjene u bakterijskom meningitisu: promjena konfiguracije i veličine postraničnih komora, pojačan eperiventrikularne i ventrikularne ehogenosti, te stvaranje ventrikularnih tračaka i detritusa nadnu komora.

Figure 4a
Sonographic findings in ventriculitis and ventricular enlargement. On coronal view we can see almost all the ultrasound abnormalities of bacterial meningitis: the alteration of configuration and size of lateral ventricles, periventricular and ventricular hyperechogenicity, the formation of ventricular bands and detritus in the floor of the lateral ventricles.



Slika 4.b
Sonografski znakovi ventrikulitisa uz ventrikulomegaliju. Na parasagitalnom presjeku vidljiva je značajna ventrikulomegalija uz pojačan eperiventrikularne i ventrikularne ehogenosti osobito u desnoj postraničnoj komori.

Figure 4b
Sonographic findings in ventriculitis and ventricular enlargement. On parasagittal view, there is a significant ventricular enlargement especially in the right lateral ventricle with increased echogenicity periventricularly and ventricularly especially in the right lateral ventricle.



Slika 5.
Apsces mozga u novorođenčeta s kasnom novorođenačkom sepsom. Neurosonografski nalaz ukazuje na apsces mozga u desnoj hemisferi. Zidovi apscesa su ehogeniji dok je apscesna šupljina ispunjena debrismom.

Figure 5
Brain abscesses in infant with late neonatal sepsis. Brain sonograms show brain abscess in the right hemisphere. The walls of the abscesses are echogenic, and the cavities are filled with debris.

mala vjerojatnost da će u meningitisu sve tri vrijednosti biti uredne. U razlikovanju aseptičkog od bakterijskog meningitisa može poslužiti i određivanje laktata i citokina (TNF alfa, Interleukina /IL-1 i IL-8/). Rožmanić i sur. navode senzitivnost i specifičnost određivanja laktata u CSL od 93% (18). Visoke vrijednosti TNF alfa te IL-1, IL-6 i IL-8 nađene su u bakterijskom (19). Na tablici 4. prikazane su razlike CSL u gnojnom i aseptičnom meningitisu (14, 18-21)

Razvitak molekularne biologije i imunokemije omogućuje korištenje brojnih tehnika za dokazivanje uzročnika iz CSL (21):

- Aglutinacijski postupci
- Imunoflorescentna tehnika
- EIA postupak
- Plinska kromatografija
- Genske probe (tehnika DNA hibridizacije)
- Lančana reakcija polimerazom.

Najčešće rane komplikacije novorođenačkog bakterijskog meningitisa su difuzni edem mozga, ventrikulitis, fokalne nekroze, apsces mozga i dr. (22, 23). Neurosonografija je

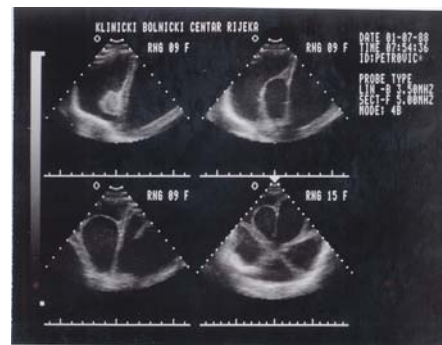
metoda izbora u otkrivanju ranih komplikacija (Slike 4, 5 i 6).

Liječenje

Liječenje sepse i gnojnog meningitisa provodi se pretežno na odjelima intenzivnog liječenja i sastoji se od simptomatskog, suportivnog i uzročnog liječenja. Prvih 48 do 72 sata bolesti je najkritičnije vrijeme kada se i češće javljaju rane komplikacije kao i smrtni ishod. Potrebno je stoga dijete s razvijenom kliničkom slikom meningitisa zaprimiti u Jedinicu intenzivnog liječenja gdje postoji mogućnost monitoringa vitalnih funkcija kao i primjena mjera intenzivnog liječenja. Osnovni postupci uključuju liječenje šoka i povišenog intrakranijalnog tlaka, kontrolu konvulzija te održavanje normalne hidracije i elektrolitnog balansa.

Cilj liječenja je postići baktericidnu koncentraciju odgovarajućeg antibiotika u CSL da bi se što je prije moguće sterilizirao likvor. Kod biranja antibiotika treba razmišljati o penetraciji u CSL, što ovisi o vrsti antibiotika, koncentraciji antibiotika, te aktivnosti u inficiranom likvoru. Koncentracija antibiotika u likvoru ovisno o tome o kojem se antibiotiku radi, iznosi 10-30% koncentracije u serumu. Stoga za liječenje gnojnog meningitisa treba odabrati baktericidni antibiotik prema kojem je uzročnik osjetljiv i koji dobro prolazi u likvor. Inicijalna antibiotska terapija kod novorođenčeta kod kojeg ne znamo o kojem se uzročniku radi je *ampicilin i aminoglikozid (gentamicin)* ili ampicilin i cefotaksim.

Ampicilin je lijek izbora za liječenje SGB, listerije i većine enterokoka. Uz sumnju ili dokazani meningitis doza ampicilina mora se udvostručiti. Drugi beta laktamski antibiotici dobro djeluju protiv SGB, ali samo ampicilin dobro pokriva i Listeriju i enterokoke. Cefalosporini treće generacije (cefotaksim i ceftazidim) odlično djeluju protiv SGB i gram negativnih organizama. Neki podaci govore da se rezistencija gram negativnih organizama rapidno razvija ukoliko se cefotaksim redovito koristi. Ceftazidim je efektivan kao i cefotaksim, ali je bolje čuvati ga kao rezervni antibiotik za *P. Aeruginosa*.



Slika 6.
Hidrocefalus kao posljedica novorođenačkog meningitisa. Na koronarnom presjeku vidi se izrazito uvećanje postraničnih komora uz odsustvo moždanogparenchima te membrane i septa u postraničnim komorama.

Figure 6
Hydrocephalus as a result of bacterial meningitis. On coronal view, there is severe enlargement of the lateral ventricles, absence of the brainparenchyma with membranes and bands in ventricles.

Ceftriakson se ne koristi kod novorođenčadi, jer uzrokuje odvajanje albumina od bilirubina i povećava rizik od nastanka kernikterusa. Sepsa kod novorođenčeta liječi se 10 dana a u slučaju meningitisa tri tjedna

Listeria monocytogenes je vrlo osjetljiva na ampicilin a u kombinaciji s gentamicinom pojačava se djelovanje. Pošto listerija ulazi u tkiva, preporučaju se visoke doze ampicilina (200 mg/kg/dan) u trajanju 2 tjedna za sepsu i 3 tjedna za meningitis. Zamjena za majke preosjetljive na ampicilin je trimetoprim-sulfometoksazol. Smatra se da u vrijeme liječenja listerioze treba prekinuti liječenje anemije željezom, jer je željezo jedan od faktora rasta za listeriju

Kod sepse s kasnijim početkom gdje postoji mogućnost stafilokokne infekcije (*staphylococcus aureus, staphylococcus epidermidis*) treba ampicilin zamijeniti s vankomicinom. U slučaju perzistentne bakterijemije, kombinacija vankomicina i rifampina vjerojatno ima najbolji terapijski učinak. U slučaju da je kateter uzrok infekcije, potrebno je davanje antibiotika kroz taj kateter te u slučaju da kultura i dalje ostaje pozitivna potrebno je odstraniti kateter.

Uz sumnju na infekciju *pseudomonasom* daje s ceftazidim ili imipenem (karbapenem) u kombinaciji s aminoglikozidom (1). Deksametazon

ako se daje u ranoj fazi bolesti je pokazao kliničko poboljšanje kod infekcija CNS-a uzrokovanih s H. Influenzae, te pneumokoknog meningitisa. Nejasno je da li pokazuje ikakav pozitivan učinak kod novorođenčadi s meningitisom. Loši prediktori u novorođenačkom meningitisu su prisustvo konvulzija te trajanje konvulzija više od 72 h, koma, leukopenija ili potreba za inotropnim lijekovima.

Prevenција

Prije davanja antibiotika intrapartalno, incidencija invazivne SGB bolesti bila je oko 2-3% na 1000 živorođene djece (24, 25). Preventivnim mjerama od 1990 godine incidencija invazivne SGB bolesti je u SAD-a značajno snižena (0,5/1000 živorođene djece) (26). Prema CDC, indikacije za davanje antibiotika intrapartalno:

- Prethodno dijete s invazivnom GBS bolesti
- GBS bakteriurija tijekom trudnoće
- Pozitivna GBS kultura tijekom trudnoće (osim ako se ne planira porod carskim rezom, a nije došlo do prsnuća plodovih ovoja)
- Nepoznati GBS status (nije učinjena kultura)
- Porod prije 37. tjedna gestacije
- Prsnuće plodovih ovoja u trajanju više od 18 h
- Febrilitet majke >38,0 °C.

Do sad nije dokazana rezistencija GBS na penicilin ili ampicilin, tako da se ovi lijekovi svakako preporučuju kao intrapartalna profilaksa (78-83). U slučaju alergije majke na penicilin, cefazolin se preporučuje kao lijek izbora.

Preporuke prevencije SGB bolesti kod novorođenčadi (CDC, 2002):

- kod svih trudnica preporuča se učiniti skrining vaginalne i rektalne kolonizacije SGB između 35. i 37. tjedna gestacije. U trenutku poroda ili puknuća plodovih ovoja preporuča se davanje intraportalne profilakse svim trudnicama koje su SGB

nosio. Kolonizacija tijekom prethodne trudnoće nije indikacija za davanje intraportalne profilakse u slijedećim trudnoćama. Skrining za detekciju SGB determinira potrebu za profilaksom u zadnjoj trudnoći;

- Žene kod kojih je izoliran SGB iz urina u bilo kojoj koncentraciji tijekom trudnoće, trebale bi primiti intraportalnu profilaksu jer su te trudnice s velikom vjerojatnošću kolonizirane SGB i postoji povećan rizik da se porodi dijete s ranom neonatalnom sepsom uzrokovanom SGB. Kod žena s SGB bakterijurijom nije potrebno učiniti skrining između 35. i 37. tjedna;
- Žene koje su rodile već dijete s invazivnom SGB bolešću, trebale bi primiti intraportalnu profilaksu, i kod tih žena također skrining nije potreban;
- Ako rezultat SGB kulture nije poznat u trenutku poroda, intraportalna profilaksa daje se svim trudnicama sa slijedećim riziko faktorima: gestacija ispod 37. tjedna, ruptura plodovih ovoja koja traje dulje od 18 sati, febrilitet majke više ili jednako 38 °C. Kod žena koje imaju dokazani negativni rezultat kulture, intraportalna kemoprofilaksa ne treba se provesti, iako postoje ovi nabrojani riziko faktori;
- Žene kolonizirane s SGB, kod kojih se planira sekcija prije prsnuća plodovih ovoja, podložne su niskom riziku da rode dijete s SGB bolešću, te se kod tih žena ne preporuča rutinsko davanje intraportalne kemoprofilakse;
- Za intraportalnu kemoprofilaksu preporuča se davanje penicilina G (5000000 jed. iv. inicijalno, nakon toga 2,5000000 jed. svaka 4 h do poroda). Alternativni lijek je ampicilin (2 g iv. inicijalno, nakon toga 1 g iv. svaka 4 h do poroda);
- Kod žena kod kojih postoji sumnja na alergiju na penicilin, daje se cefazolin, inicijalno 2 g iv, nakon toga 1 g iv. svakih 8 h do poroda. Kod žena kod kojih postoji mogućnost anafilaktične reakcije na penicilin, daju se klindamicin (900 mg do poroda svakih 8 h) ili

eritromicin (500 mg iv. svakih 6 h do poroda).

Zaključno, novorođenačka sepsa i meningitis i dalje ostaju devastirajuće bolesti u kojoj se liječenje nije znatnije mijenjalo zadnjih 20 godina. Smanjenje incidencije novorođenačke sepse i meningitisa svakako će uslijediti u slučaju:

- intervencija koje smanjuju incidenciju rane neonatalne sepse
- rane identifikacije inficirane novorođenčadi
- boljeg razumijevanja mehanizama odgovornih za moždano oštećenje.

LITERATURA

1. Mardešić D. Sepsa i meningitis novorođenčeta. U. Pedijatrija. ur. D. Mardešić. Školska knjiga, Zagreb 2000; 369-75.
2. Juretić E. Konatalne bakterijske infekcije novorođenčeta. Gynaecol Perinatol 2003; 12/suppl.: 91-6.
3. Polin RA, Haris MC. Neonatal bacterial meningitis. Semin Neonatol 2001; 6: 157-72.
4. Kaftan H, Kinney JS. Early onset neonatal bacterial infections. Semin Perinatol 1998; 22: 17.
5. Eichenwald EC. Perinatally transmitted neonatal bacterial infections. Inf Dis Clin North Am 1997; 11: 226.
6. Schrang S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Preventive of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. MMWR Recomm Rep 2002; 51: 1-22.
7. Boyer KM, Gadzala CA, Kelly PD, Burd LI, Gotoff SP. Selective intrapartum prophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. Predictive value of prenatal cultures. J Infect Dis 1983; 148: 802-9.
8. Baker CJ, Barrett FF, Gordon RC, Yow MD. Suppurative meningitis due to streptococci of Lancefield group B: A study of 33 infants. J Pediatr 1973; 82: 724-9.
9. Franciosis RA, Knostman JD, Zimmerman RA. Group B streptococcal neonatal and infant infections. J Pediatr 1973; 82: 707-18.
10. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, et. al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. N Engl J Med 2000; 342: 15-20.
11. Polin, usmeno priopćenje, Salzburg medical seminars, 2003.

12. Barišić N, Presečki Ž, Žurga B, Čačić M, Balabanić-Kamauf B. Novorođenačka sepsa i meningitis uzrokovani rezistentnom *Klebsiellom pneumoniae* u jedinicama za intenzivnu njegu. *Pediatr Croat* 1996; 40: 65-71.
13. Rožmanić V, Lah-Tomulić T. Akutne infekcije središnjeg živčanog sustava. U: *Urgentna stanja u dječjoj neurologiji*. Ur. Paučić-Kirinčić E. Skripta-Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka 2003; 19-30.
14. Gerdes JS. Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis. *Perinatol* 1991; 18: 361-81.
15. Wiswell TE, et al. No lumbar puncture in the evaluation for neonatal sepsis: Will meningitis be missed. *Pediatrics* 1995; 95: 803-6.
16. Ahmed A, Hickey SM, Ehret S, et al. Cerebrospinal fluid values in the term infant. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 298-303.
17. Rodriguez AF, Kaplan SL, Mason EO. Cerebrospinal fluid values in the very low birth weight infant. *J Pediatr* 1990; 116: 971-4.
18. Rožmanić V, Paučić-Kirinčić E, Franulović J, Gazdik M, Ahel V, Zubović I. Laktati u cerebrospinalnom likvoru u djece s infekcijom središnjeg živčanog sustava. *Medicina* 1989; 25: 99-105.
19. Dulkerian SJ, Kilpatrick L, Costarino AT, Mccawley L, Fein J, Corcoran L, Zirin S, Harris MC. Cytokine elevations in infants with bacterial and aseptic meningitis. *J Pediatr* 1995; 126: 872-6.
20. Šterk-Kuzanović. Mikrobiološka dijagnostika bakterijskih meningitisa. *Pediatr Croat* 1998; 42 (Supl 1): 11-5.
21. Vukelić D. Meningoencefalomijelitis. *Pediatr Croat* 1998; 42 (Supl 1): 17-22.
22. Rožmanić V, Ahel V, Gazdik M, Fučkar Ž. Otkrivanje ranih komplikacija novorođenačkog meningitisa pomoću ultrazvuka. *Radiol. Iugo* 1989; 23: 235-40.
23. Rožmanić V, Ahel V, Dessardo S, Flajšman-Raspor S, Franulović J, Gazdik M. Sonographic detection of multiple brain abscesses in a newborn with IgA deficiency. *J Clin Ultrasound* 2001; 29: 479-81.
24. Baker CJ, Edwards MS. Group B streptococcal infections. In: Remington J, Klein JO, eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1990; 742-811.
25. Zangwill KM, Schuchat A, Wenger JD. Group B streptococcal disease in the United States, 1990: report from multistate active surveillance system. In: *CDC surveillance summaries*. Vol 41: *MMWR*. 1992; 41: 25-32.
26. Schuchat A, Hilger T, Zell E, et al. Active bacterial core surveillance of the emerging infections program network. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 92-9.

Summary

NEONATAL SEPSIS AND MENINGITIS IN NEWBORN INFANT

V. Rožmanić, K. Lah-Tomulić, M. Gazdik, V. Ahel

Despite advances in the use of new antimicrobial therapy and progressive methods of supportive care, neonatal sepsis and meningitis remains a major source of morbidity and mortality, especially in the very low birth weight neonate. The epidemiology of neonatal infections is complex; however, they are in large part secondary to developmentally immature host defense mechanisms. This review highlights the literature over the past decade and deals with the epidemiology, clinical presentation, diagnosis and the therapeutic strategies in newborn with sepsis and meningitis.

Descriptors: NEWBORN, SEPSIS, MENINGITIS