

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Marija M. Stević

ODREĐIVANJE PREDIKTORA LOŠEG
ISHODA I TERAPIJSKIH POSTUPAKA
KOD PRETERMINSKHE
NOVOROĐENČADI SA
INTRAVENTRIKULARNOM
HEMORAGIJOM

-DOKTORSKA DISERTACIJA-

Beograd, 2019. godina

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE

Marija M. Stevic

DETERMINATION OF POOR OUTCOME
AND THERAPEUTIC PROCEDURES IN
PRETERM NEWBORNS WITH
INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGE

-DOCTORAL DISSERTATION-

Belgrade, 2019.

Mentor:

Prof. dr Goran Tasić

Univerzitet u Beogradu Medicinski fakultet

Komentor:

Prof. dr Dušica Simić

Univerzitet u Beogradu Medicinski fakultet

Članovi komisije:

Prof. dr Branko Milaković

Univerzitet u Beogradu Medicinski fakultet

Prof. dr Dragan Pavlović

Univerzitet u Beogradu, Fakultet za specijalnu edukaciju i rehabilitaciju

Doc. dr Ivana Budić

Univerzitet u Nišu Medicinski fakultet

REZIME

Uvod. Kod pretermanske novorođenčadi, mnogi faktori povećavaju rizik od slabog neuronskog razvoja, intaraventrikularnih krvarenja, infekcije i dovode do veće stope mortaliteta. Primarni cilj ovog istraživanja, bila je evaluacija faktora rizika koji su povezani sa lošim ishodom kod pretermanske novorođenčadi koji su imali posthemoragični hidrocefalus (PHH) i koji su bili podvrgnuti neurohirurškoj intervenciji. Sekundarni cilj je bio da se identifikuju prediktori za nastanak kasne neonatalne sepse.

Metodologija. Retrospektivno su analizirana pretermanska novorođenčad koji su podvrgnuti inserciji VP šanta ili Ommaya rezervoara, tokom desetogodišnjeg perioda u Univerzitetnoj dečjoj klinici. Prema prisustvu ili odsustvu kasne neonatalne sepse, pacijenti su podeljeni na grupu sa kasnom neonatalnom sepsom (KNS) i u grupu bez sepse ne-KNS.

Rezultati. U studiju je uključeno ukupno 74 pacijenta, u KNS grupi (35 slučajeva, 47.3%) i ne-KNS grupi (39 slučajeva, 52.7%). Koristeći multivarijantnu logističku regresiju, identifikovali smo da je ductus arteriosus persistens (OR 1.12, 95% CI 1.13-1.42, $p < 0.000$), bronhopulmonalna displazija (OR 1.29, 95% CI 1.10-1.53, $p = 0.003$), i pneumotoraks (OR 1.37, 95% CI 1.17-1.61, $p < 0.001$) nezavisni faktori rizika za letalan ishod, a da su srednja vrednost laktata >2 (OR 1.12, 95% CI 1.04-1.21, $p=0.002$), reanimacija posle rođenja (OR 1.62, 95% CI 1.36-1.92, $p=0.000$) i pol (OR 1.24, 95% CI 1.04-1.47, $p=0.015$) nezavisni faktori rizika za razvoj KNS-a.

Zaključak. Neurohirurški zahvati su relativno bezbedni kod novorođenčadi sa PHH bez KNS-a nakon rođenja. Međutim, ako je prisutna KNS, duktus arteriosus persistens, bronhopulmonalna displazija i pneumotoraks značajno povećavaju rizik za letalni ishod posle operacije. Srednja vrednost laktata >2 , reanimacija posle rođenja i pol su nezavisni faktori rizika za razvoj KNS-a kod pretermanske novorođenčadi.

Ključne reči. Kasna neonatalna sepsa, rizični faktori, pretermanska novorođenčad, posthemoragični hidrocefalus, mortalitet

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Humana reprodukcija, perinatologija i neonatologija

SUMMARY

Object. Preterm newborns, due to many factors are at increased risk for poor neural development, intraventricular hemorrhages, infections and higher rate of mortality. The primary outcome of this study was to evaluate the risk factors associated with poor outcome in preterm neonates with late onset neonatal sepsis (LONS) who had posthemorrhagic hydrocephalus (PHH) and underwent neurosurgical procedures. Secondary outcome was to identify predictors for LONS.

Methods. Preterm neonates who had undergone insertion of ventriculoperitoneal (VP) shunt or Ommaya reservoir, during the 10-year period at University Children's Hospital, were retrospectively analyzed. According to the presence or absence of late-onset neonatal sepsis (LONS), patients were divided into LONS group and non-LONS group.

Results. A total of 74 patients, were included in the study, in LONS group (35 cases, 47.3%) and non-LOS group (39 cases, 52.7%). Using multivariable logistic regression analysis we identified that the ductus arteriosus persistent (OR 1.12, 95% CI 1.13-1.42, $p < 0.000$), bronchopulmonary dysplasia (OR 1.29, 95% CI 1.10-1.53, $p = 0.003$), and pneumothorax (OR 1.37, 95% CI 1.17-1.61, $p < 0.001$) were independent preoperative risk factors for lethal outcome, and the mean value of lactate >2 (OR 1.12, 95% CI 1.04-1.21, $p=0.002$), resuscitation after birth (OR 1.62, 95% CI 1.36-1.92, $p=0.000$) and gender (OR 1.24, 95% CI 1.04-1.47, $p=0.015$) are the independent risk factors for the development of LONS.

Conclusion. Neurosurgical procedures are relatively safe in neonates with PHH without LONS after birth. However, if LONS is present, ductus arteriosus persistent, bronchopulmonary dysplasia, and pneumothorax markedly increase the risk for a lethal outcome after the operation. The mean value of lactate >2 , resuscitation after birth and gender are independent risk factors for the development of LONS in preterm infants.

Keywords. Late-onset neonatal sepsis, risk factors, preterm infants, posthemorrhagic hydrocephalus, mortality

Science field: Medicine

Specific science field: Humane reproduction, perinatology and neonatology

SADRŽAJ:

1. UVOD.....	1
1.1. Prematuritet.....	1
1.2. Epidemiologija.....	3
1.3. Prediktori preterminskog porođaja.....	4
1.4. Infekcije u trudnoći	6
1.5. Neonatalna sepsa	7
1.5.1. Faktori rizika za nastanak neonatalne sepse.....	9
1.5.2. Kasna neonatalna sepsa.....	10
1.5.3. Laboratorijski testovi i dijagnoza kasne neonatalne sepse.....	11
1.5.4. Monitoring kod kasne neonatalne sepse.....	15
1.5.5. Lečenje neonatalne sepse i septičnog šoka.....	16
1.5.6. Antibiotički tretman kod kasne neonatalne sepse	20
1.5.7. Prevencija kasne neonatalne sepse.....	21
1.6. Posthemoragični hidrocefalus kod novorođenčeta.....	22
1.6.1. Epidemiologija.....	22
1.6.2. Patofiziologija krvarenja u germinativnom matriksu.....	23
1.6.3. Klinička slika.....	24
1.6.4. Dijagnoza.....	24
1.6.5. Terapija.....	26
1.6.6. Komplikacije	29
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	30
3. MATERIJAL I METODOLOGIJA RADA.....	31
3.1. Identifikacija pacijenata i vrsta hirurške procedure	31
3.2. Definicije procedura, uslova i analiziranih faktora	32
3.3. Dokumentacija	34
3.4. Instrumenti merenja.....	34
3.5. Statistička analiza.....	35
4. REZULTATI.....	37
4.1. Individualna analiza pacijenata koji su umrli	60
5. DISKUSIJA.....	61

6. ZAKLJUČCI.....	68
7. LITERATURA.....	69

1. UVOD

1.1. Prematuritet

Živo rođene bebe pre 37 gestacione nedelje (pre 259 dana posle poslednjeg menstrualnog ciklusa majke), definišu se kao pretermimska novorođenčad (1). Najpribližnji podatak je da se u svetu svake godine rodi oko 13 miliona novorođenčadi pre navršene 37 gestacijske nedelje (2,3), dok za oko 60 miliona novorođenčedi koji se rode svake godine u svetu, ne postoje informacije o gestacionoj starosti, telesnoj težini i preživljavanju (4).

Stopa preterminskog porođaja u Americi iznosi oko 12-13%, dok u Evropi i u drugim razvijenim zemljama je između 5-9% (5). Komplikacije koje nastaju kod pretermimske novorođenčadi, predstavljaju globalni problem i vodeći su uzrok neonatalnog morbiditeta i mortaliteta (2,6). Pretermimska novorođenčad čini oko 75% perinatalnog mortaliteta gde se oko polovine razvija dugoročni morbiditet. Klasifikacija prematuriteta prema međunarodnoj klasifikaciji bolesti, podrazumeva merenje telesne težine i gestacione starosti (GN) (7). Na osnovu tih parametara, izvršena je podela pretermimskih novorođenčadi na novorođenčad sa:

- Malom telesnom masom na rođenju < 2500 gr
- Veoma malom telesnom masom na rođenju < 1500 gr
- Ekstremno malom telesnom masom na rođenju < 1000 gr
- Neverovatno malom telesnom težinom na rođenju < 600gr

Na osnovu gestacione starosti novorođenčadi prematuritet je podeljen na:

- Novorođenče rođeno pre 37 GN- Pretermimsko novorođenče
- Novorođenče rođeno pre 32 GN- Veoma pretermimsko novorođenče
- Novorođenče rođeno pre 28 GN- Ekstremno pretermimsko novorođenče

Podela novorođenčadi po gestacionoj starosi i telesnoj težini je značajna, radi razumevanja prevalence i etioloških činioca koji dovode do prematuriteta, na osnovu

kojih se prave strateški vodiči za prevenciju pretermanskog porođaja kao i strategije za lečenje pretermanskog novorođenčeta. Porođaj pre 28 gestacione nedelje se javlja kod približno 5% pretermanskih novorođenčadi, oko 15 % između 28-31 gestacione nedelje, oko 20% između 32-33 gestacione nedelje i oko 60-70% između 34-36 gestacione nedelje. Većina pretermanske novorođenčadi koja preživi neonatalni period, su u povećanom riziku od nastanka neuroloških, neurorazvojnih, gastrointestinalnih i respiratornih komplikacija. U poređenju sa terminskim novorođenčadima, pretermansko novorođenče pokazuje veću incidencu temperaturne nestabilnosti, respiratornog distresa, infekcije, apneje, nekrotičnog enterokolitisa, otežanog hranjenja, neuroloških ispada i periventrikularne leukomalacije, dok je rizik od razvoja ozbiljnih neurorazvojnih poremećaja 23% veći kod novorođenčadi koja su rođena pre 33 gestacione nedelje (8).



Slika 1.1. Pretermansko novorođenče u neonatalnoj jedinici za intenzivno lečenje

1.2. Epidemiologija

Vodeći akušerski uzroci preterminskog porođaja su:

- 1) Majčinske ili fetalne indikacije za prevremeni porođaj, koje se najčešće završavaju carskim rezom
- 2) Spontani preterminski porođaj sa intaktnom membranom
- 3) Preterminska prematurusna ruptura membrane, koja se završava vaginalnim porođajem ili carskim rezom

Oko 30-35% preterminskih porođaja je indikovano, u oko 40-45% nastaje spontani preterminski porođaj i oko 25-30% je praćeno preterminskom prematurusnom rupturom membrane. Spontani preterminski porođaj je najčešći uzrok prematuriteta kod belkinja dok je kod crnkinja najčešće dolazi do preterminske prematurusne rupture membrane (9). Multiple gestacije i in-vitro fertilizacija, su povezane sa visoko razvijenom reproduktivnom tehnologijom, i takođe su uzročnik povećanog broja preterminskih porođaja (10).

Preterminski porođaj je definisan regularnim kontrakcijama materice praćenim cervikalnim promenama pre 37 gestacijske nedelje. Patogeneza prevremenog porođaja još uvek nije dovoljno jasna. Preterminski porođaj predstavlja ranu idiopatsku aktivaciju normalnog porođajnog procesa koji rezultira patološkim insultom. Različite teorije pokušavaju da objasne pokretače porođajnog procesa koje se odnose na: smanjenje nivoa progesterona, oksitocinsku inicijaciju i decidualnu aktivaciju. Fetalni kortizol stimuliše placentalnu 17 alfa hidroksilaznu aktivnost, čime se snižava sekrecija progesterona i povećava produkcija estrogena. Preokret u odnosu progesteron-estrogen, dovodi do povećanja nivoa prostaglandina, inicirajući kaskadne promene koje rezultiraju porođajem (11). Smatra se da progesteronski antagonist kao što je RU486 igra važnu ulogu u započinjanju porođajnog procesa, dok progesteronski agensi preveniraju nastanak prevremenog porođaja. RU486 utiče na lokalno smanjenje koncentracije progesterona ili smanjenjem broja receptora dolazi do indukcije porođajnog procesa (11, 12).

Obzirom da oksitocin koji se nalazi u intravenskoj krvi, povećava intenzitet i frekvencu uterušnih kontrakcija, igra značajnu ulogu u započinjanju porođajnog procesa. Još jedan od značajnih uzročnika porođajnog procesa je i inicijacija implikacije inflamatorne decidualne aktivnosti (11). Decidualna aktivacija je deo fetalnog parakrinog sistema, verovatno kroz lokalizovano smanjenje koncentracije progesterona. U mnogim slučajevima ranog prevremenog porođaja, decidualna aktivacija se javlja u kontekstu intrauterinog krvarenja ili okultne intrauterine infekcije.

1.3. Prediktori pretermiskog porođaja

Pretermiski porođaj je sindrom iniciran multiplim mehanizmima, kao što je infekcija ili inflamacija, uteroplacentna ishemija ili hemoragija, preterana distenzija uterusa, stres i drugi imunološki procesi (13). Različiti rizični faktori dovode do stimulacije sistemske inflamacije ili infekcije, povećavajući broj pretermiskih novorođenčadi koji su povezani sa multiplim rizičnim faktorima (14). Određen broj majčinskih i fetalnih karakteristika su povezane sa prevremenim porođajem kao što su demografske karakteristike, istorija trudnoće, nutritivni status, fiziološke karakteristike, infekcije, kontrakcije materice, dužina cerviksa, genetski i biološki markeri (15). Precizan mehanizam prevremenog porođaja ne može se utvrditi u većini slučajeva, zato se istražuju različiti faktori da bi se definisao potencijalni uzročni faktor. Definisanje faktora rizika kao prediktora prevremenog porođaja je značajno zbog preventivnog delovanja u smislu smanjenja broja prevremenih porođaja.

Demografski faktori su značajni za nastanak prevremenog porođaja, iako je mehanizam delovanja još uvek nepoznat, ustanovljeno da je stopa prevremenog porođaja kod crkinja viša (16-18%) nego kod belkinja (5-9%). Od ostalih demografskih faktora od značaja su godine starosti trudnice (jako mlade ili starije), nizak socio-ekonomski i edukativni status (16,17). U povećanom riziku od pretermiskog porođaja su i trudnice koje su prethodno imale prevremeni porođaj, smatra se da je mogućnost da sledeći porođaj bude prevremen čak 2,5 puta veća (18). Nutritivni status trudnice se određuje Bodi Mas Indeksom (BMI) (19), tako da kod trudnica sa niskim ili visokim BMI, kao i kod dijabetesa u trudnoći, hipertenzije, oboljenja štitne žlezde i preeklampsije češći je

spontani prevremeni porođaj. Ustanovljeno je da je kod trudnica sa niskim vrednostima gvožđa, cinka i folne kiseline češći spontani prevremeni porođaj nego kod trudnica sa normalnim vrednostima (20). Nedostatak nutritivnih elemenata dovodi do smanjenja ukupnog krvnog volumena, čime se smanjuje protok krvi kroz uterus, što inicira prevremeni porođaj (20). Pretermiski porođaj se dešava kod 15-20% trudnica sa multiplim gestacijama. Oko 60% blizanaca se rodi prevremeno od kojih oko 40% porođaj nastaje zbog preterminske prematurusne rupture membrane. Mehanizam nastanka prevremenog porođaja se objašnjava velikom distenzijom uterusa, koji dovodi do kontrakcije materice i preterminske prematurusne rupture membrane čime se indicira početak porođaja (13).

Kod trudnica koje su izložene psihološkom i socijalnom stresu 2 puta je češća incidenca za nastanak prevremenog porođaja (21). Tačan mehanizam nastanka još uvek je nepoznat, ali je ustanovljeno da kortikotropin oslobađajući hormon igra značajnu ulogu u inicijaciji porođaja (22). Trudnica koje su izložene stresu imaju povišen nivo serumske koncentracije inflamatornih markera kao što je C-reaktivni protein, aktivacijom inflamatornog procesa objašnjava se povišen rizik od preterminskog porođaja (23). Opojne droge, alkohol i nikotin su takođe značajni prediktori prevremenog porođaja. Nikotin i ugljen monoksid su snažni vazokonstriktori koji smanjuju krvni protok u materici a samim tim je i oštećuju (24).

Klinička depresija za vreme trudnoće se javlja kod 16% trudnica, a kod više od 35% trudnica se registruju znaci depresivnog simptoma (25). Klinička depresija je najčešće povezana sa konzumiranjem droga i alkohola, čija međusobna povezanost doprinosi nastanku prevremenog porođaja (26). Hirurške intervencije kod trudnica u drugom ili trećem trimestru takođe mogu dovesti do prevremenih kontrakcija. Vaginalno krvarenje nastaje zbog abrupcije placente ili placente previe takođe su povezani sa visokim rizikom od prevremenog porođaja (21).

1.4. Infekcije u trudnoći

Intrauterine infekcije su česte u trudnoći, izolovane su u preko 50% pretermijskih novorođenčeta koji su rođeni pre 28 gestacione nedelje, gde je stopa morbideta i mortaliteta jako visoka i pored kontinuirane tokolitičke terapije (27). Mikrobnii endotoksini i proinflatorni citokini kao što su interleukin 8, interleukin 1 beta i tumor nekrotični factor (TNF) alfa, stimulišu prostaglandine i druge medijatore inflamacije. Prostaglandini direktno stimulišu kontrakcije materice degradacijom ekstracelularnog matriksa na fetalnoj membrani ploda (13,27). Mikrobiološke studije sugerišu da su intrauterine infekcije uzrok oko 25-40% preranih porođaja (27).

Horioamnionitis je udružena komplikacija trudnoće koja je povezana sa značajnim materinskim, perinatalnim i dugoročnim neželjenim efektima. Horioamnionitis ili intra-amnionska infekcija je akutna inflamacija horiona placente i membrane najčešće uzrokovana ascendentnom polimikrobnom infekcijom rupturirane membrane. Može nastati i kod intaktne membrane gde se najčešće izoluje *Ureaplasma species* i *Mikoplasma hominis* iz donjeg dela genitalnog trakta.

Mikroorganizmi ulaze u amnionsku šupljinu:

- 1) Ascendentnim putem preko vagine i grlića materice
- 2) Hematogenom diseminacijom preko placente
- 3) Akcidentalnom introdukcijom za vreme invazivnih procedura
- 4) Retrogradnim putem preko falopijeve tube

Najčešći put ulaska infekcije je ascendentnim putem za vreme drugog trimestra kada dolazi do asimptomatske kolonizacije mikroorganizma pre porođaja (28). Najozbiljniji stadijum ascendentne infekcije je fetalna infekcija. Mikrobna invazija dovodi do infekcije amniona i često je povezana sa intra-amnionskom inflamacijom i fetalnim inflamatornim odgovorom (29). Porođaji koji nastaju između 21-24 gestacijske nedelje, najčešće su povezani sa horioamnionitisom u poređenju sa oko 10% koji se dešavaju između 35-36 gestacione nedelje.

Fetalni inflamatorni odgovor je direktno povezan sa prevremenim porođajem, fetalnim oboljenjem, intraventrikularnom hemoragijom III ili IV stepena, dugoročnim neurološkim posledicama kao što je cerebralna, paraliza, periventrikularna leukomalacija i hronično plućno oboljenje (30). Od drugih mikroorganizma koji su povezani sa prevremenim porođajem i fetalnom inflamacijom, najčešće se spominju trihomonas, hlamidija, gonoreja, malarija, sifilis i beta streptokokus. Od značaja su ekstrauterine ili sistemske infekcije trudnice koje takođe igraju značajnu ulogu u pretermnskom porođaju. Dokazana je povezanost između infekcije urinarnog trakta trudnice, bakterijske vaginoze, peridontalnih bolesti sa pretermnskim porođajem i malom porođajnom telesnom težinom novorođenčeta (31).

Frekvencija neonatalne sepsa je smanjena za više od 80% intrapartalnom primenom antibiotika (32). Najčešće se koristi intravenska primena ampicilina svakih 6 sati i gentamicina svakih 8 sati, ukoliko se planira carski rez u terapiju se uljučuje klindamicin svakih 8 sati ili metronidazol (32). Od suporativne terapije koriste se antipiretici (acetaminofen). Veoma je važno koristiti antipiretike ukoliko trudnica ima temperature jer je dokazano da temperature dovodi do neonatalne acidoze, tahikardije i encefalopatije (33).

1.5. Neonatalna sepsa

Sepsa je sindrom sistemskog inflamatornog odgovora (SIRS) izazvan infekcijom i javlja se kod oko 3000 novorođenčadi u svetu svakog dana (2). Nastaje vertikalnom transmisijom od majke - rana neonatalna sepsa, gde se simptomi vide u prva 3 dana života ili kao kasna neonatalna sepsa, koja nastaje horizontalnom transmisijom posle porođaja, gde se simptomi vide posle 72h od rođenja, sa najvišom incidencom između 10-22 dana (34,35). Predstavlja gubitak homeostaze između inflamacije, koagulacije i fibrinolize. Pretermnska novorođenčad su najvulnerabilnija u pedijatrskoj populaciji sa najvišom incidencom morbiditeta i mortaliteta uzrokovanim sepsom.

Teška sepsa komplikovana sindromom multiple organske disfunkcije (MODS) je glavni uzrok smrti u jedinicama intenzivnog lečenja sa stopom mortaliteta većom od 60%. Neonatalna sepsa može da progredira u septički šok praćen kardiovaskularnom

disfunkcijom, hipotenzijom i hipoperfuzijom i pored adekvatne nadoknade tečnosti i primene inotropa (36).

Incidenca septičkog šoka je još uvek nepoznata. Grupa autora u studiji koja je obuhvatila 3800 novorođenčadi koji su primljeni u neonatalnu jedinicu za intenzivno lečenje, opisuju da se septički šok se javio kod 1,3% novorođenčadi sa stopom mortaliteta od 71% kod novorođenčadi ekstremno male telesne težine <1000g (37). Ishod pacijenata obolelih od sepse nije determinisan samo infekcijom već i intenzitetom imunog odgovora. Masivna inflamatorna reakcija koja nastaje kao rezultat sistemskog oslobađanja citokina je u osnovi razvoja MODS-a. Kliničke posledice ove inflamatorne reakcije su nazvane sindromom sistemskog inflamatornog odgovora (SIRS). Tako da SIRS I MODS predstavljaju veoma slične ali ne i identične procese. Oba su izazvana istim kliničkim triggerima i istim inflamatornim medijatorima. SIRS predstavlja faktor rizika za razvoj MODS-a. Osnovna razlika između ova dva pojma je više objašnjena funkcijom vremenskog toka: SIRS opisuje proces dok MODS opisuje ishod procesa. MODS je javlja u oko 30% pacijenata koji su oboleli od sepse. Ovaj procenat najviše zavisi od osnovnog oboljenja koje je dovelo do teške sepse i MODS-a.

Neonatalni imuni sistem predstavlja adekvatnu zaštitu od infekcije kod većine novorođenčadi, ali oslabljen imuni sistem kod pretermijske novorođenčadi doprinosi većoj osetljivosti na infektivna agense (38,39). Imuni sistem predstavlja prvu liniju odbrane od invazije mikroorganizama, i odbrane kada nastane infekcije. Dramatični progres u molekularnoj kategorizaciji poslednjih nekoliko decenija, doprineo je otvaranju novih terapijskih pristupa u lečenju sepse kod adultnih pacijenata dok kod novorođenčadi još uvek nije kompletna (40). U kontekstu povećane incidence pretermijskih novorođenčadi sa potencijalnim razvojem neuro-razvojnih oštećenja kod pacijenata koji su imali sepsu, potrebno je još istraživanja da bi došlo do medicinskog progressa u prevenciji i terapiji (41).

1.5.1. Faktori rizika za nastanak neonatalne seapse

* *Faktori rizika od strane majke:*

- majke starije od 30 godina
- višestruke trudnoće
- ruptore plodovih ovojaka > 24 sata
- nekontrolisana trudnoća
- pretermijski porođaj
- horioamnionitis
- rektovaginalna kolonizacija bakterija
- terapija u toku trudnoće (kortikosteroidi ili tokolitični agensi)
- urinarna infekcija
- temperatura u toku trudnoće

* *Faktori rizika u sobi za porodaje*

- prematuritet < 37 gestacione nedelje
- niska porođajna telesna težina $\leq 2500\text{g}$
- 5-minutni Abgar skor < 5minuta
- reanimacija novorođenčeta
- muška novorođenčad

* *Neonatalni faktori rizika*

- vaskularna kateterizacija
- neutropenija
- intubacija i mehanička ventilacija pluća
- otežan enteralni unos
- hiperalimentacija

- patološka stanja gastrointestinalnog trakta
- lekovi (H2 blokatori, inhibitori protonske pumpe, postnatalna primena steroida i cefalosporina)
- smanjenje serumske IgG koncentracije
- produžen boravak u bolnici

1.5.2. Kasna neonatalna sepsa

Kasna neonatalna sepsa je ozbiljan uzročnik morbiditeta i mortaliteta u neonatalnom uzrastu. Kasna neonatalna sepsa nastaje posle trećeg dana života i javlja se kod oko 10% novorođenčadi, kod >25% novorođenčadi sa malom telesnom masom (<1500g) koji su hospitalizovani u jedinici za neonatalnu intenzivnu negu. Smrtni ishod kod novorođenčadi koji razviju kasnu neonatalnu sepsu je oko 18% u odnosu na 7% koji nisu imali sepsu.

Epidemiološki, predominantni uzročnik kasne neonatalne sepse je stafilokokus koagulaza negativan patogen sa incidencom 53.2%-77.9% u razvijenim zemljama, u zemljama u razvoju 33.5%-47.4%, koga prate gram negativne bakterije i gljivične infekcije (34,35,42-44). Anderson-Barri (45) je ukazivao da CoNS sepsa izaziva moćan inflamatorni odgovor koji dovodi do povećane incidence bronhopulmonalne displazije (BPD) kod novorođenčadi. Rizik od neurorazvojnih posledica, kao što su kognitivno i psihomotorno oštećenje, cerebralna paraliza i oštećenje vida, ne zavise od vrste patogena, što ukazuje na to da je CoNS sposobna za dugoročno štetno dejstvo na domaćina, posebno kod najvulnerabilnijih novorođenčadi sa telesnom težinom <1000g (46).

Kasna neonatalna sepsa povezana je sa procedurama i kontaminacijom koja nastaje u neonatalnoj jedinici za intenzivno lečenje. Značajni faktori rizika su: mehanička ventilacija, centralni venski ili umbilikalni kateter, produžena parenteralna ishrana, hirurške intervencije i produžena hospitalizacija (34,35,42-44,47-49). Zaražena novorođenčad duže borave u bolnici gde različiti tretmani i invazivne procedure koje se primenjuju, dovode do povećanog rizika za nastanak novih infekcija. Novorođenčad koja su imali sepsu su u povećanom riziku za nastanak kasnih neurorazvojnih oštećenja, kognitivnih i motornih oštećenja, sa vizuelnim deficitom i cerebralnom paralizom (47).

Učestalost bakterijskih infekcija kod novorođenčadi je različita i zavisi od više predisponirajućih faktora, među kojima dominiraju prematuritet i niska porođajna telesna težina. Prisustvo pojedinih faktora rizika samostalno ne smatra se indikacijom za kompletnu dijagnostičku obradu i antibiotsku terapiju, dok kombinacija dva ili više faktora rizika znatno povećava mogućnost od nastanka infekcije.

1.5.3. Laboratorijski testovi i dijagnoza kasne neonatalne sepsse

Biomarker predstavlja karakteristiku koja je pokazatelj normalnih bioloških ili patoloških procesa, koji objektivno meri i procenjuje farmakološki odgovor na primenjenu terapiju. Imajući u vidu činjenicu da je sepsa udružena sa visokom stopom morbiditeta i mortaliteta, što ranije uspostavljanje dijagnoze, izolovanje patološkog agensa i adekvatna terapija značajno smanjuju morbiditet i mortalitet kod pacijenata koji su oboleli od sepsse.

Definitivna dijagnoza sepsse se potvrđuje izolacijom patogenih bakterija iz normalno sterilnih sredina u telu, i tada se radi o dokazanoj sepsi. Treba voditi računa o tome da je hemokultura kod jedne trećine novorođenčadi sa sepsom sterilna. Stoga se sepsa smatra kliničkom prezentacijom teške infekcije sa razvojem sistemskog odgovora na infekciju koji može, ali ne mora biti praćen pozitivnom hemokulturom. Zbog mogućnosti da u značajnom broju slučajeva izostane izolacija uzročnika, onda se na osnovu kliničke slike i laboratorijskih odstupanja postavlja dijagnoza moguće ili verovatne sepsse.

Verovatna neonatalna sepsa podrazumeva postojanje znakova SIRS-a (respiratorni distres, apnoične krize, povećane potrebe za arteficialnom mehaničkom ventilacijom ili povećanom inspiratornom frakcijom kiseonika, usporeno kapilarno punjenje >3 sekundi, povraćanje, loše tolerisanje enteralnog unosa, poremećaj svesti i konvulzije. Dok moguća neonatalna sepsa podrazumeva postojanje nespecifičnih kliničkih znakova u odsustvu elemenata sistemskog inflamatornog odgovora (SIRS). U slučaju moguće ili verovatne neonatalne sepsse neophodno je uzimanje uzoraka za bakteriološku analizu (brisevi, hemokultura, urinokultura) i što pre započeti antibiotsku terapiju.

Kod teških kliničkih slika, cilj je da se inicijalnom terapijom obuhvate svi mogući izazivači sepse pa se u tim slučajevima ide sa kombinovanom terapijom koja se u daljem toku koriguje prema dospelim nalazima-deeskalaciona terapija. Izolacija bakterija iz hemokulture može da se reflektuje asimptomatskom bakterijemijom ili kontaminacijom. Dodatni dijagnostički testovi bazirani na evaluaciji imunog odgovora često pomažu u takvim situacijama.

Za hemokulturu uzima se arterijska ili venska krv posle kratkotrajne dezinfekcije područja u trajanju od 5-10 sekundi (50). Kod novorođenčadi se uzima uzorak krvi iz intravenskog ili umbilikalnog katetera, gde se često sa vrha katetera ili braunile izoluje kolonizacija *Stafilokokus koagulaza* negativne bakterije, koja je uzrok bakterijemije (51). Volumen krvi koji se uzima za analizu još nije precizno definisan. Smatra se da je volumen od 0.2-0.5 ml suficijentan ako treba da se izoluju kolonije *Ešerihije koli* kao potencijalnog uzročnika sepse (52). Prospektivna komparacija malog uzorka 0.2 ml i velikog 2 ml krvi, pokazala je senzitivnost 96% i specifičnost 99% (53). Stoga se preporučuje uzimanje 1 ml krvnog volumena za hemokulturu kod novorođenčadi, obzirom da su anaerobni mikroorganizmi retko implicirani kod sepse (54).

Iskustvo sa manuelnom metodom je pokazalo da 96% hemokultura koje su uzete pre započete antibiotske terapije bile su pozitivne posle 48 sati i 98% posle 72 sata (55). Kod novorođenčadi koji su asimptomatska a sumnja se da imaju neonatalnu sepsu, negativan nalaz hemokulture posle 36 sati inkubacije je suficijentan da isključi postojanje sepse, stoga se preporučuje empirijska antibiotska terapija. Kod novorođenčadi kojima je rađena autopsija, 18-33% su imali negativne nalaze hemokulture (56). Ovaj podatak nam govori o tome da je oko 20% hemokultura lažno negativno.

Od drugih kultura koje se uzimaju kod novorođenčadi je kultura cerebrospinalne tečnosti. Incidenca bakterijskog meningitisa je oko 0.25 na 1000 živo rođene dece (57). Hemokultura je pozitivna kod 15-50% novorođenčadi sa dijagnostikovanim bakterijskim meningitisom (58), dok je istraživanje grupe autora, pokazalo da je negativan nalaz hemokulture bio kod 38% novorođenčadi sa meningitisom (59). Kod oko 13% novorođenčadi sa dijagnostikovanom ranom sepsom ima i meningitis (60). Uzimanje cerebrospinalnog uzorka kod novorođenčeta sa suspektom sepsom je kontraverzno, obzirom da su mnoge studije pokazale veoma malu incidencu meningitisa kod novorođenčadi sa ranom neonatalnom sepsom. Schwersenski (61) prikazuje seriju od 712

novorođenčadi, gde je meningitis dokazan samo kod 1 ispitanika. Kod 203 novorođenčadi sa respiratornim distresom lumbalna punkcija je uspešno izvedena i kod nijednog ispitanika nije dijagnostikovao meningitis (62).

Uzimanje trahealnog aspirata je korisna suplementarna dijagnostička procedura uz nalaz hemokulture za dokazivanje neonatalne sepse kod novorođenčadi. Sherman (63) je kod 320 novorođenčadi koji nisu bili intubirani i imali su perinatalni rizični faktor za nastanak infekcije, sa abnormalnim radiološkim snimkom, identifikovao 25 novorođenčeta sa Gram pozitivnim bakterijama u trahealnom aspiratu. Od 25 novorođenčeta sa pozitivnim trahealnim aspiratom, pozitivan nalaz hemokulture je imalo 14%. Kod intubirane novorođenčadi u prvih 12 sati života, pozitivan nalaz trahealnog aspirata je evidentiran kod 6.5% ispitanika (64), stoga kultura trahealnog aspirata uzeta u prvih 12 sati života, pruža korisne dijagnostičke informacije. Treba imati na umu da traheja postaje veoma brzo kolonizovana posle intubacije (65), tako da uzimanje trahealne kulture posle prolongirane mehaničke ventilacije nije korisno.

Od 280 ispitanika koji su rođeni pre 35 gestacione nedelje, kultura urina je uzeta u prvih 24 sata života, pozitivan nalaz je nađen samo kod 1 ispitanika (66). Od 349 novorođenčadi čija je telesna težina na rođenju bila manja od 1500g, a urinokultura je uzeta u prvih 24 sata života, pozitivan nalaz nije nađen ni kod jednog ispitanika (67).

Od ostalih testova koji se koriste za dokazivanje infekcije novorođenčadi su bris aksile, bris ugla oka, pupka, nazofarngosa koji su u normalnim uslovima sterilni, međutim kod novorođenčadi pod povećanim rizikom su često naseljeni patogenim mikroorganizmima. Nalazi ovih kultura imaju mali pozitivni prediktivni značaj za identifikaciju kauzativnog agensa koji je uzročnik neonatalne sepse kod novorođenčadi.

Hematološke analize koje se uzimaju kod novorođenčadi sa bakterijskom sepsom pružaju brzu opservaciju pomoću detekcije abnormalnosti belih krvnih zrnaca, pre nego što je rezultat hemokulture gotov. Normalan hematološki nalaz kod novorođenčadi sa kliničkom slikom sepse koji su multifaktorijalno bili izloženi majčinskim rizicima za nastanak sepse, ne treba da utiče na inicijaciju upotrebe antimikrobne terapije. Antibiotička terapija kod novorođenčadi treba da traje dok se infekcija ne isključi pomoću drugih metoda.

Kod terminskih i kasnih preterminskih novorođenčadi koji su asimptomatski a koji su bili izloženi multiplim materinskim faktorima rizika za nastanak sepse, treba uraditi

kompletnu dijagnostičku evaluaciju i preuzeti empirijski tretman u smislu smanjenja mortaliteta i morbiditeta (68). Greenberg i Yodar su našli da je senzitivnost i negativni prediktivni hematološki skor manji kada su analize uzete 1-7 sata života u odnosu 12-24 sata života (69). Ottolini (70) je prikazao hematološku analizu kod 1665 asimptomatskih novorođenčadi, rođenih pre 35 gestacione nedelje koji su bili izloženi multiplim majčinskim rizičnim faktorima. Samo je kod 7 ispitanika od 454 koji su imali abnormalne hematološke analize (Leukociti >30.000 ili $<5.000/\text{mm}^3$, apsolutni broj neutrofila $<1.500/\text{mm}^3$, ili odnos nezrelih i zrelih neutrofila >0.2) razvili klinički znaci sepse.

Dobro izučavani biomarkeri neonatalne sepse su CRP, elastaza alfa-1 proteza inhibitor, CD 64, prokalcitonin, interleukin 6 i TNF alfa. Oni su korisni biomarkeri za isključivanje infekcije zato što imaju visoku negativanu prediktivnu preciznost.

Interleukin 6 koji se oslobađa granulocitnom stimulacijom, stimuliše jetru da produkuje C reaktivni protein (CRP). Serumski nivo CRP-a počinje da raste 6-8 sati od početka infekcije, dok posle 2-3 dana od početka infekcije postiže najviši nivo (71). Zbog ovog odloženog odgovora organizma, senzitivnost povećane vrednosti CRP-a od vremena evaluacije do suspektne sepse je nizak. Iskustvo autora pokazuje da je kod 1000 ispitivanih novorođenčadi, pozitivna hemokultura registrovana kod 35%, dok su povišene vrednosti CRP-a ($\geq 10\text{mg/L}$) registrovane kod 39% ispitanika (72). Nekoliko manjih serija pokazalo je stepen senzitivnosti od 29-90% (73), a slični rezultati su dobijeni u novijim istraživanjima (74,75). Pošto većina novorođenčadi sa kasnom neonatalnom sepsom nije identifikovana merenjem serumskog CRP nivoa, ne bi trebalo uzimati nivo CRP-a u inicijalnoj evaluaciji kod novorođenčeta. Pourcyros (76) je pokazao da povećane vrednosti CRP-a 12-24 sata od početka infekcije kod 92% ispitanika kada su uzročnici infekcije bile gram-negativne bakterije, i kod 64% kada su uzročnici bili gram pozitivne bakterije. Pad vrednosti CRP-a na normalan nivo, indikuje da je dužina i izbor antibiotskog tretmana adekvatan. Perzistentan, normalan nivo CRP je u snažnoj korelaciji sa nestankom infekcije, tako da se uzima kao veoma bezbedan parametar kada se odlučuje o prekidu antibiotske terapije.

Vrednost prokalcitonina (PCT) je potencijalna alternative CRP-u za dijagnostiku neonatalne sepse. PCT produkuje jetra i makrofagi, čija vrednost raste 4-6 sati posle ekpozicije bakterijskim produktima (77). Zbog bržeg odgovora u vidu rapidne elevacije vrednosti PCT, ovaj marker je atraktivna alternative za detekciju neonatalne sepse. Autori

smatraju da je senzitivnost PCT markera kao ranog detektora sepse 100% (78). Chiesa (79) je kod 120 ispitivanih novorođenčadi našao senzitivnost 92.6% i specifičnost 97.5% PCT koncentracije za detekciju neonatalne sepse. Rana iskustva sa novorođenčadima pokazala su spontano povećanje vrednosti PCT u prvim danima života (80). Sasche (81) je dokazao da je najviše povećanje PCT kod zdrave novorođenčadi 24-36 sati posle rođenja posle čega je vrednost PCT pada na normalni nivo. Umereno povećanje PCT u poređenju sa CRP-om, može biti tretirano kao nisko specifično kod novorođenčadi sa kliničkim znacima verovatne sepse ili kod onih koji nisu inficirani. Povećane vrednosti PCT-a su nađene kod novorođenčadi sa respiratornim distres sindromom, asfiksijom, intrakranijalnom hemoragijom, hemodinamskom nestabilnošću, pneumotoraksom i reanimiranih novorođenčadi (82,83). Stoga je pozitivna prediktivna vrednost PCT-a limitirana mnogim neinfektivnim uzrocima kod bolesne novorođenčadi, tako da se povišena vrednost PCT-a ne treba da opravdava nastavak primene antimikrobne terapije kod pacijenata koji nemaju jasne kliničke znake sepse.

Hepcidin doprinosi odbrani domaćina lišavajući mikrobe da se vezuju za molekul gvožđa i kroz direktnu antimikrobnu aktivnost na bakterije i viruse. Serumaska koncentracija hepcidina je značajno povećana kod novorođenčadi kod kojih je dokazana bakterijska infekcija. Hepcidin postiže najvišu vrednost 6 sati posle interleukina 6, dok CRP postiže najvišu vrednost 24-48 sati posle inflamatornog stimulansa (84-86). Monocitna HLA-DR ekspresija može takođe da bude prediktivni biomarker za prognozu kasne neonatalne sepse (87).

1.5.4. Monitoring kod kasne neonatalne sepse

Različite tehnike monitoringa kao što su ehokardiografija (FE) i spektrometrija u opsegu bliskom infracrvenom spektru (NIRS) mogu pomoći u razumevanju fizioloških promena koji nastaju kod bolesnika u sepsi i septičnom šoku. FE se efikasno koristi za procenu kardiak autputa, periferne vaskularne rezistence, i protoka kroz organe kao odgovor na primenjeni volumen kristaloida, koloida i vazoaktivnih lekova (88,89). FE može takođe da se koristi kao zamena markera za protok kroz Venu kavu superior (90), čime se sugeriše da može biti optimalni marker za praćenje cerebralnog krvnog protoka od 40 ml/kg/minuti ili više (91). Prolongirano smanjenje protoka u V. kavi superior,

dovodi do neurorazvojnog oštećenja kod preterminske novorođenčadi (92). U odsustvu FE za monitoring protoka u V. kavi superior, kapilarni refil veći od 4 sekundi, u kombinaciji serumskom koncentracijom laktata većom od 4 mmol/L, ima specifičnost od 97% za identifikaciju preterminske novorođenčadi sa jako malom telesnom težinom sa niskim protokom kroz V. kavu superior (93). NIRS se koristi kao neinvazivni monitor perfuzije oko organa (94) i često se koristi kod novorođenčadi sa urođenim srčanim manama (95). Kombinacija FE i NIRS-a u konjukciji sa tradicionalnim merenjima (MAP-a, periferne saturacije krvi kiseonikom SaO₂, kapilarnim refilom i praćenjem satne diureze), uz intermitentnu laboratorijsku evaluaciju tkivne perfuzije kao što je pH, mešana venska saturacija, merenje nivoa laktata i baznog ekscesa, mogao bi biti idealan monitoring ozbiljnosti septičkog šoka i odgovora na terapiju.

1.5.5. Lečenje neonatalne sepse i septičnog šoka

Danas postoje preporuke za lečenje sepse i septičkog šoka kod adultnih pacijenata (96), dece i terminske novorođenčadi (97), ali nažalost još uvek ne postoji takav konsenzus za lečenje preterminske novorođenčadi. Kao sva urgentna stanja u neonatologiji, lečenje sepse i septičnog šoka kod novorođenčeta počinje uspostavljanjem prohodnosti disajnog puta, disanjem i obezbeđenjem adekvatnog cirkulatornog volumena. Kod septične novorođenčadi, često se susrećemo sa apnejom ili ozbiljnim respiratornim distres sindromom što rezultira ranom intubacijom (98). Nakon uspostavljanja sigurnog disajnog puta i podešavanja parametra mehaničke ventilacije u cilju obezbeđenja adekvatnog plućnog volumena postiže zadovoljavajuća gasna razmena.



Slika 1.2. Intubirano novorođenče na kardio-respiratornom monitoringu

Administracijom antibiotika i praćenjem kardiovaskularne disfunkcije postiže se dobar početak u lečenju neonalne sepsa. Neposredno posle rođenja može da se koristi umbilikalni venski kateter za nadoknadu tečnosti, ali posle nekog vremena treba koristiti druge periferne ili centralne vene za nadoknadu tečnosti, intravensku administraciju antibiotika ili presora.

Normalizacijom pH i arterijske saturacije kiseonikom povećava se srčana kontraktilnost čime se unapređuje tkivna oksigenacija čime se smanjuje se rizik od nastanka plućne hipertenzije kod novorođenčeta. Novorođenčad sa plućnom hipertenzijom se inhaliraju azot oksidom (NO) i visoko frekventnom osilatornom mehaničko ventilacijom pluća (HFMV) (99). Egzogeno administracija surfaktanta kod novorođenčadi sa ozbiljnom pneumonijom, redukuje potrebu za ekstrakorporalnom membranoznom oksigenacijom (ECMO), koja je inače indikovana kod novorođenčadi čija je telesna težina veća od 2 kilograma (100).

Konvencionalni pristup pacijentu sa sepsom ili septičkim šokom uključuje borbu protiv uzročnika, hemodinamsku, respiratornu potporu i prevenciju komplikacija. Pored

rane agresivne antibiotske terapije nekada je potrebno hirurško uklanjanje fokusa infekcije, uz ostalu substitucionu i suporativnu terapiju. Monitoring septičnog novorođenčeta odnosi se na praćenje parametara metaboličkog stanja kao što je vrednost laktata, bazni deficit, pH, periferna saturacija kiseonikom, srednja vrednost arterijskog pritiska, kapilarno punjenje <2 sekunde, normalni pulsevi bez razlike između perifernih i centralnih, diureza veća od 1 ml/kg/h (101).

Smatra se da srednji arterijski pritisak (MAP), kapilarno punjenje i diureza nisu pouzdani parametri za praćenje sistemskog krvnog protoka kod novorođenčadi sa ekstremno malom telesnom težinom (102). Za razliku od terminskog novorođenčeta, hipotenzija i septični šok još uvek nisu jasno definisani kod preterminskog novorođenčeta (103). Nizak srednji arterijski pritisak (MAP) je loš indikator sistemskog krvnog protoka i neadekvatne tkivne perfuzije i oksigenacije (104).

Primena dopamina i dobutamina kod novorođenčadi u septičnom šoku koji su hipotenzivni, nisu pokazali signifikantan napredak na kratkoročni i dugoročni ishod (105,106). Upravo iz tih razloga mnogi neonatalozi izbegavaju lečenje hipotenzije ukoliko je MAP >30mmHg, posebno u prva 3 dana života, čime se postiže bolja autoregulacija cerebralnog krvnog protoka (107).

Preporuka za lečenje hipotenzije kod septičnog preterminskog novorođenčeta je inicijalno davanje bolusa kristaloida. Kod terminskog novorođenčeta i starije deca, ide se agresivnom volumenskom ekspanzijom (20-40 ml/kg) (105), čime se ne povećava rizik od nastanka plućnog edema i akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS-a), dok se kod preterminske novorođenčadi preporučuju pojedinačni bolusi (10-20 ml/kg na svakih 30-60 minuta) (108), zbog opasnosti za nastanak intrakranijalne hemoragije koja je povezana sa rapidnom volumnom ekspanzijom (109).

Tokom prvih 48 sati hemodinamsko stanje se brzo menja, tako da je nekada potrebna primena inotropa, vazopresora i vazodilatatora da bi se održao normalan srčani indeks-CI (3,3-6,0 l/min/m²) i sistemska vaskularna rezistenca (Dopamin, Noradrenalin, Na-nitroprusid, Enoksimon i Milrinon). Kod pacijenata koji su rezistentni na noradrenalin, sa uspehom se može davati vazopresin. Njegov nivo rano opada, u početnoj fazi šoka i primena se može smatrati hormonskom nadoknadom.

Dopamin generalno predstavlja prvu liniju vazoaktivnih lekova koji se koriste kod lečenju hipotenzije u septičkom šoku, sa startnom dozom od 5-10 µg/kg (110). Infuzija

adrenalina i noradrenalina kod refraktornog šoka kod novorođenčadi je ispitivana u vrlo malim serijama. Utvrđeno je da terapijska primena noradrenalina kod novorođenčadi koji su u sepsi, dovodi do povećanja arterijskog pritiska i smanjenja nivoa laktata u perifernim tkivima (111). Primena malih doza adrenalina sa malim dozama dopamina, dovodi do povećanja arterijskog pritiska, cerebralnog krvnog protoka i povećanja cerebralne oksigenacije kod preterminske novorođenčadi sa jako malom porođajnom težinom (112). Kod preterminske novorođenčadi sa depresijom miokardne funkcije, bolja hemodinamska stabilnost se postiže infuzijom dobutamina nego dopamina (113). Dobutamin posebno u visokim dozama može da poveća miokardnu oksigenaciju β 1 adrenergičnom stimulacijom. Dobutamin isto tako pokazuje i hronotropsku aktivnost što može dovesti do tahikardije i smanjenja kardiak autputa, što zahteva korekciju doze. Milrinon je fosfodiesterazni inhibitor koji se koristi u lečenju pedijatrijskih pacijenata (114), ali još uvek nema studija za njegovu primenu u septičkom šoku kod novorođenčadi. Drugi alternativni agens za tretman septičkog šoka je vazokonstriktor agrinin-vazopresin koji je analog terlipresinu (115). Kod 6 preterminskih pacijenata sa septičnim šokom, agrinin-vazopresin je poboljšao vrednost MAP-a i diurezu (116).

Preterminska novorođenčad imaju relativnu adrenalnu insuficijenciju što doprinosi hemodinamskoj nestabilnosti i hipotenziji (117). U kliničkoj praksi, primena hidrokortizola je treća linija agensa koji se daje za lečenje neonatalnog šoka posle nadoknade intravaskularnog volumena i primene dopamina (118). Uloga kortizola kod preterminske i terminske novorođenčadi se ostvaruje povećanjem arterijske tenzije i smanjenjem srčane frekvence (118,119). Pre tretmana hidrokortizola, preporučuje se prethodna provera serumske koncentracije kortizola.

Izbegavanje hipotermije i hipoglikemije kod novorođenčadi u septičnom šoku je značajno. Preporučuje se primena 10% glukoznih rastvora, gde koncentracija glukoze treba da bude 4-6 mg/kg/min, uz česti monitoring vrednosti glikemije. Korekcija signifikantne koagulopatije i anemije ($Hb \leq 10g/L$), putem transfuzije koncentrovanih eritrocita i sveže smrznute plazme, doprinosi povećanju arterijskog pritiska (120). Važno je obezbediti adekvatan unos proteina i kalorija kod septičnog novorođenčeta. Preterminska novorođenčad imaju manju mišićnu masu i manju energetske rezervu što dovodi do većih nutritivnih potreba nego kod terminskih novorođenčadi (121). Ranije se mislilo da je povećanje nivoa serumskih triglicerida u sepsi (122), uz oslobađanja

slobodnih radikala povezano sa kontinuiranom infuzijom intralipida, dok nove studije pokazuju da administracija intralipida kod novorođenčadi sa infekcijom, ne dovodi do povišenih vrednosti triglicerida (123,124). Odnosom ugljenih hidrata i lipda 3:1, povećava se iskoristljivost masti i smanjuje se nivo slobodnih radikala (125). Preporučeni dnevni unos proteina trebao bi da bude 2-3g/kg/dan, koji ne dovodi do azotemije, hiperamonijemije i metaboličke acidoze (125). Monitoringom bubrežne i jetrine funkcije unapređuje se efikasnost terapije u cilju što bolje tkivne perfuzije i određivanju doza lekova praćenjem bubrežne ekskrecije.



Slika 1.3. Neinvazivan oblik mehaničke ventilacije kod pretermiskog novorođenčeta

1.5.6. Antibiotički tretman kod kasne neonatalne sepsse

Udruženo sa potencijalnim negativnim ishodom koji je udružen sa nedostatkom izolovanog uzročnika sepsse, daje se inicijalno empirijski antibiotski tretman. Preporučena prva linije odbrane odnosi se na upotrebu flukloksacilina (ili ampicilina) u kombinaciji sa gentamicinom (126,127). Nacionalni podaci iz Velike Britanije pokazali su da najveći broj mikroorganizama (95%-98%) su senzitivni na gentamicin+flukloksacilin i gentamicin+amoksicilin, tako da je empirijska upotreba antibiotika adekvatna kod najvećeg broja novorođenčadi koji su oboleli od kasne neonatalne sepsse (128). Kod

dokazavne infekcije gde je *Stafilokokus kogulaza* negativna bakterija uzročnik, indikovana je upotreba Vankomicina, za ostale kauzativne uzročnike, upotreba antibiotika se određuje na osnovu antibiograma (128). Najveći problem predstavljaju multirezistentni sojevi, posebno u razvijenim zemljama. Dužina trajanja primene antibiotika predstavlja drugi značajan problem. Brz prestanak primene antibiotika generalno može da se koristi ukoliko je hemokultura negativna posle 36-48h, gde novorođenčad ne pokazuju kliničku sliku evidentne sepsse ili druge neonatalne infekcije (129,130). Isto tako nije opravdana ni dugotrajna antibiotska terapije jer dovodi do nepotrebnog izlaganja kod mnogih novorođenčadi (131).

1.5.7. Prevencija kasne neonatalne sepsse

U cilju prevencije kasne neonatalne sepsse, preporučuje se korišćenje kožnog antiseptika za dezinfekciju ruku osoblja, izbegavati femoralni venski pristup, ukloniti nepotrebne katetere. Kod 1/3 preterminske novorođenčadi intravaskularni kateteri nisu povezani sa kasnom neonatalnom sepsom, tako da drugi faktori prevencije igraju značajnu ulogu kao što je prenatalna upotreba steroida, redukcija asistiranog mehaničke ventilacije, rana aplikacija kontinuiranog pozitivnog pritiska, rana administracija surfaktanta i optimalna strategija ishrane (130). Suplementacija selena kao vitalnog antioksidansa u dozi od 10 μ g/dan redukuje prvu epizodu kasne neonatalne sepsse kod novorođenčadi (131).

1.6. Posthemoragični hidrocefalus kod novorođenčeta

Pretermnska novorođenčad su u povećanom riziku za razvoj perinatalnih komplikacija, koje obuhvataju intraventrikularnu hemoragiju germinativnog matriksa (IVH) sa razvojem posthemoragijskog hidrocefalusa (PHH). PHH je progresivna dilatacija moždanih komora nakon peri-intraventrikularne hemoragije mozga, praćena znacima povišenog intrakranijalnog pritiska. IVH je najčešće dijagnostikovana lezija mozga i jedna od najozbiljnijih komorbiditeta prematuriteta. Oko 15%-20% novorođenčati sa telesnom težinom manjom od 1500g će razviti IVH (132).

1.6.1. Epidemiologija

Perinatalni ishod je značajno unapređen poslednjih par decenija. Novije studije pokazuju da je ishod preživljavanja 92% za novorođenčad koja su rođena pre 28 gestacione nedelje (133), od kojih 16% razvije IVH. Incidenca IVH kod novorođenčadi koja su rođena pre 22 gestacione starosti je oko 30%, dok se incidenca smanjuje 10 puta (3%) za novorođenčad rođenu posle 28 gestacione nedelje, gde 2% razvija ventrikulomegaliju (134). Vassilyadi i autori opisuju da je kod novorođenčadi telesne težine <1500g, koji su razvili IVH, kod polovine ispitanika je došlo do ventrikularne dilatacije, 25% je imalo neprogresivnu IVH sa dilatacijom, dok je 25% imalo progresivnu IVH (135). Du Plessis je predstavio stepen IVH, gde je pokazano da se Gradus I javlja kod 48% ispitanika, Gradus II 18%, Gradus III 15% i Gradus IV 19%. Stopa mortaliteta je bila 20%, IVH se razvila kod 22% pacijenata, 25% pacijenata je zahtevalo permanentni šant (136). Poslednjih decenija je 3 puta opao broj novorođenčadi koji zahtevaju hiruršku intervenciju za ventrikulo peritonealni (VP) šant.

1.6.2. Patofiziologija krvarenja u germinativnom matriksu

Pretermiska novorođenčad su jako osetljiva na cerebrovaskularne promene koje su udružene sa jedinstvenom konstelacijom patofizioloških faktora. Razvoj IVH je multifaktorijalni, i obuhvata kompleksne kombinacije vaskularne i anatomske nezrelosti koji u kombinaciji sa hemodinamskim faktorima rezultiraju rupturom krvnih sudova germinativnog matriksa mozga. Kod pretermiske novorođenčadi zbog nezrelosti autoregulacije cerebralnog pritiska, dolazi do povećane senzitivnosti na fluktuacije u cerebralnom krvnom protoku i povećane verovatnoće za nastanak hipertenzije, što dovodi do rupture fragilnih krvnih sudova mozga. Pretermiska novorođenčad otežano održavaju adekvatan cerebralni perfuzioni pritisak, posebno prilikom adaptacije na ekstrauterini život u prvom danu života kada dominira hipotenzija i smanjeni kardiak output (137). Tip i stepen hemodinamkog insulta koji produkuje oštećenje, kod pretermiskog novorođenčeta još uvek nije karakterizovan. U jednom istraživanju, autori su ispitivali korelaciju srednjeg pritiska arterijske krvi novorođenčeta sa rezultatima tehnike spektroskopije u opsegu bliskom infracrvenom spektru (NIRS) kod pretermiskog novorođenčeta koji su rođeni pre 30 nedelje gestacione starosti i koji su imali manje od 1,500g. Merenja su vršena od prvih 12 sati posle rođenja do prvih 5 dana od rođenja, istraživanje je pokazalo da je neonatalni ishod sa novorođenčadi sa lošom autoregulacijom cerebralnog pritiska je kao kod pacijenata koji su oboleli od IVH (138).

Prenatalni klinički faktori povezani su sa rizikom za nastanak IVH i lošeg nerorazvojnog ishoda. Takođe bolesna novorođenčad mogu da imaju oštećen vazo-aktivni odgovor na povećanje CO₂. Verhagen i autori su pokazali da je kod pretermiske novorođenčadi sa IVH manja regionalna cerebralna tkivna oksigenacija i veću ekstrakcija frakcione tkivne oksigenacije za vreme prvih 2 nedelja od rođenja (139).

1.6.3. Klinička slika

Kliničkom slikom dominiraju kardio-respiratorni poremećaji kao što su aritmije, apnea, bradikardija, hiper-hipoventilacija, praćene toničko-kloničkim grčevima, konvulzijama, decerebracionom rigidnošću, hipotermijom i komom, gde čak i agresivna neurohirurška intervencija retko može da pokaže dobru prognozu.

Saltatorni sindrom se razvija satima, potom pogoršanje prestaje da bi se ponovo javilo nakon nekoliko sati. Isprekidan tok saltatornog sindroma može trajati danima. Najčešće se ogleda u mišićnoj hipotoniji, poremećajem svesti, ograničenosti spontanih i provociranih pokreta, abnormalnim poplitealnim uglom, abnormalnosti pogleda i pokreta očnih jabučica sa otežanim disanjem.

Nemi sindrom je izražen blagim znacima koji se gotovo ne registruju. IVH se može samo dijagnostikovati ultrazvukom. Najčešće pad vrednosti hemoglobina (Hb) pobuđuje sumnju sa se radi o IVH.

1.6.4. Dijagnoza

IVH se dijagnostikuje na osnovu kliničke slike i kranijalnom ultrasonografijom. Kranijalna ultrasonografija ima limitiran potencijal u predviđanju neurorazvojnog ishoda u odnosu na nuklearnu magnetnu rezonancu (NMR). Najčešće korišćena skala za opisivanje stepena IVH je klasifikacija po Papileu (140), koja je vremenom blago modifikovana (141). Stepen I IVH odnosi se na restrikciju subepidermalnog prostora, gde su komore minimalno zahvaćene (zahvaćenost ventrikularnog prostora <10%). Stepen II, odnosi se na krvarenje u komorama do 50%. Stepen III, krvarenje >50% sa ventrikularnom dilatacijom. IV stepen se odnosi na ekstenzivno krvarenje sa parenhimalnom zahvaćenošću. Udruženo sa terminalnom venskom okluzijom i venskim infarktima koji dovode do sekundarnog krvarenja- periventrikularni hemoragijski infarkti (PHVD) (136).

Kompjuterizovana tomografija (CT) se često koristi za dijagnostiku IVH kod pretermijske novorođenčadi i trebao bi da bude prvi dijagnostički postupak kod

dijagnostikovanja hidrocefalusa. Za praćenje prirodne evolucije hidrocefalusa kao i postoperativnog toka bolesti, CT je metoda izbora.



Slika 1.4. CT endokranijum deteta sa posthemoragičnim hidrocefalusom

Nuklearna magnetna rezonanca (NMR) pruža dobre informacije prvih nekoliko dana od početka hemoragije, ukoliko je pacijent stabilan i sposoban za transport. NMR pruža mnogo više informacija i detalja i za sada nema poznatih neželjenih štetnih efekata po pacijenta.

Pozitronska emisiona tomografija (PET) ne koristi se rutinski za dijagnostiku IVH kod novorođenčadi. Pruža korisne informacije o prirodi periventrikularnog hemoragičnog

infarkta, i ovom metodom je moguće sagledati metabolizam glukoze u moždanom parenhimu.

Tehnika spektroskopije u opsegu bliskom infracrvenom spektru (NIRS) u cilju detekcije identifikacije pacijenata sa IVH, jos uvek nije adaptirana.

Lumbalna punkcija može da pruži značajne podatke u dijagnostici PIVH. Kod intrakranijalnog krvarenja, nalaz likvora u početku pokazuje povećan broj eritrocita uz proteinorahiju, dok se kasnije uočava ksantohromija likvora uz pad glikorahije. Vrednosti proteinorahije su u korelaciji sa težinom PIVH.

1.6.5. Terapija

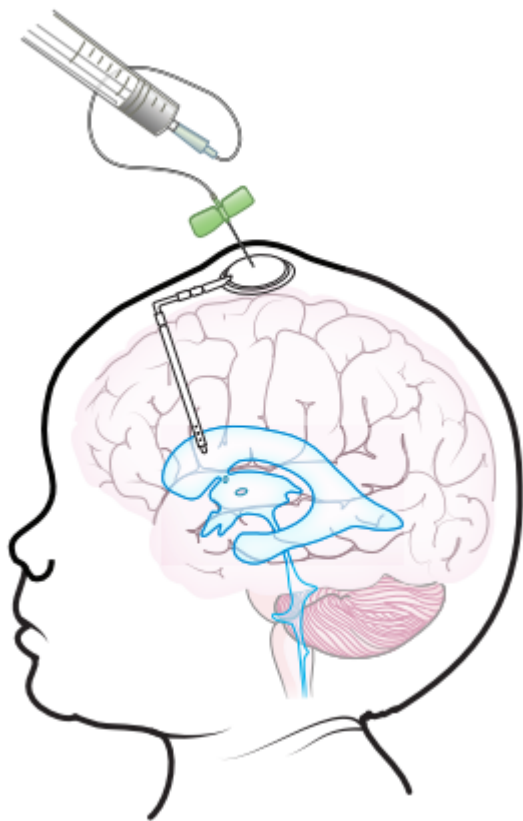
Nehirurški tretman

Oralna upotreba lekova se efikasno koristi kod starije dece i odraslih koji imaju idiopatsku intrakranijalnu hipertenziju (psudotumor cerebri). Dok studije koje su rađene kod preterminske novorođenčadi sa IVH, pokazale su da standardna upotreba acetazolamina i furozemida ne smanjuje potrebu za insercijom permanentnog šanta i povećava morbiditet i mortalitet (142, 143). Stoga, oralna upotreba medikamenata se ne preporučuje za tretiranje simptomatske PIVH.

Hirurški tretman

Potkožni rezervoar sa ventrikularnim kateterom (Ommaya rezervoar)

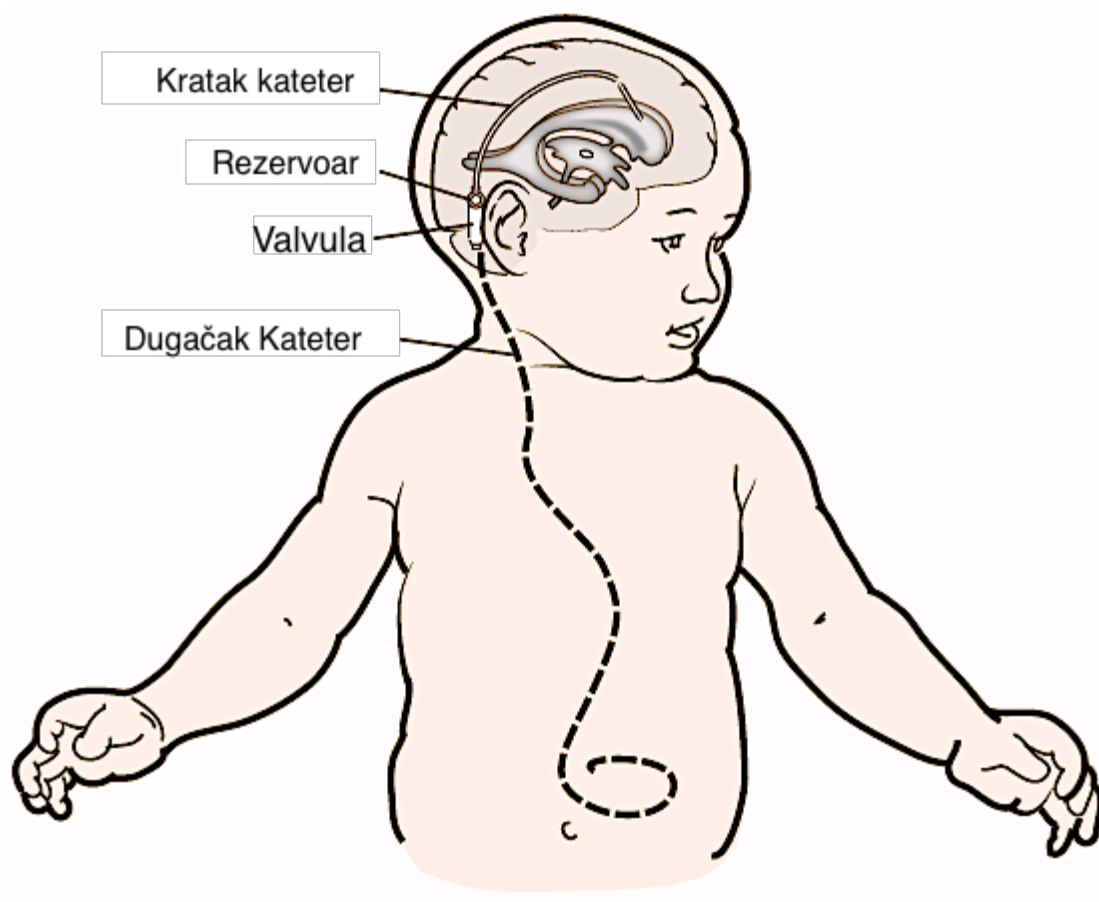
Ommaya rezervoar se plasira neposredno ispred koronarne suture na 2 cm od srednje linije. Ventrikularni kateter se plasira u frontalni rog leteralne komore, dok se rezervoar plasira potkožno. Subkutani rezervoar se punktira u sterilnim uslovima nekoliko puta dnevno.



Slika 1.5. Implantacija Ommaya rezervoara i punkcija likvora

Ventrikuloperitonealni šant

Ventrikuloperitonealni šant (VP) predstavlja modalitet zatvorene derivacije likvora, pri čemu se likvor odvodi u trbušnu šupljinu. Tehnika izvođenja podrazumeva plasiranje kranijalnog katetera u okcipitalni ili frontalni rog lateralne komore a distalni krak u trbušnu duplju.



Slika 1.6. Implantacija VP šanta

Ventrikuloatrijalni šant

Ventrikuloatrijalni šant (VA) je indikovano u slučajevima kada VP šant nije moguće plasirati zbog infekcije trbušne duplje, postojanja ileostome, kolostome ili nekrotičnog enterokolitisa. Tehnika izvođenja podrazumeva plasiranje distalnog katetera kroz venu jugularis internu u desnu pretkomoru.

Lumbo-peritonealni šant

Lumbo-peritonealni šant je rezervisan isključivo za komunikantni hidrocefalus. Na ovaj način se izbegavaju komplikacije koje sa sobom nosi ventrikulostomija.

Zadnja ventrikulocisternostomija

Zadnja ventrikulocisternostomija, podrazumeva dreniranje likvora iz lateralne komore kateterom u pontomedularni ugao. Indikacija za ovu vrstu hirurške tehnike su ekspanzivne lezije u zadnjoj lobanjskoj jami i lečenje hidrocefalusa netumorske etiopatogeneze.

1.6.6. Komplikacije

Pretermenska novorođenčad koja razviju ozbiljnu PHH, su u povećanom riziku za razvoj ozbiljnih neuroloških problema kao što su cerebralna paraliza, epilepsija i druge kognitivne i razvojne komplikacije. Incidenca cerebralne paralize kod dece koja su rođena pre 34 gestacione nedelje je tri puta češća (47,144).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

U istraživanju koje je predmet ove doktorske disertacije postavljeni su sledeći ciljevi:

Jasno definisati ulogu i značaj kliničkih faktora koji su prediktori lošeg ishoda i prognoze.

Izdvojiti faktore koji su statistički značajni za nastanak sepse.

Definisati metode postnatalne prevencije kasne neonatalne sepse i načine postoperativnog anesteziološkog lečenja.

Na osnovu istraživanja standardizovati protokol lečenja u neonatalnoj jedinici za intenzivno lečenje u cilju prevencije neonatalne sepse.

3. MATERIJAL I METODOLOGIJA RADA

3.1. *Identifikacija pacijenata i vrsta hirurške procedure*

U istraživanje su uključena operisana pretermenska novorođenčad, rođena pre 37 gestacione nedelje, sa intraventrikularnom hemoragijom (IVH) III ili IV stepena, kod kojih je ugrađen sistem za derivaciju likvora u neonatalnom periodu (0-28 dana starosti) na Univerzitetskoj dečjoj klinici u Beogradu u periodu od januara 2005 do decembra 2015. Svi pacijenti koji su bili uključeni u istraživanje, su transportovani u Univerzitetsku dečju kliniku u Beogradu iz drugih medicinskih centara i neonatoloških jedinica za intenzivno lečenje. Pacijenti su bili podeljeni u dve studijske grupe: Grupa I pacijenti sa kasnom neonatalnom sepsom KNS (koja je dijagnostikovana posle rođenja) i kontrolne grupe II koja se sastojala od ne septičnih pacijenata (ne-KNS).

U obe grupe smo analizirali i upoređivali osnovne kliničke karakteristike kao što su: pol, telesna težina (grami), gestaciona starost (nedelje), Abgar skor na rođenju 3 ili manji u 1 prvom minute i/ili 5 ili manji u 5 minutu života i veličina glave na rođenju.

Takođe smo analizirali i preoperativne hematološke i biohemijske faktore rizika za nastanak kasne neonatalne sepse kao što su: srednja vrednost laktata >2 , natrijuma, glukoze, leukocita, hemoglobina (Hb), hematokrita (Ht), C-reaktivnog proteina (CRP); vrednost trombocita manja od 150.000/ml, hipotenzija, telesna temperatura <36 ili $>37,6$ °C, metabolička acidoza, prva vrednost protrombinskog vremena (PT), prva vrednost aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTT), najniža vrednost glikemije u likvoru- referentne vrednosti (2.3-4.1), najviša preoperativna vrednost proteina u likvoru- referentne vrednosti (0.15-1), najviša preoperativna vrednost hlora u likvoru- referentne vrednosti (112-125), najviša preoperativna vrednost eritrocita u likvoru, najviša preoperativna vrednost leukocita u likvoru, pozitivan bakteriološki nalaz likvora, kao i vreme nastanka kasne neonatalne sepse (dani od rođenja).

Uzorci krvi za analizirane hematološke i biohemijske parametere su dobijeni nakon prvih 72 sata života, 24 sata pre evaluacije sepse.

U obe ispitivane grupe smo analizirali i upoređivali preoperativne faktore rizika kao što su: ASA PS-skor, preoperativna upotreba krvi, preoperativna upotreba inotropa: dopamina ili dobutamina, preoperativna dijagnoza IVH III ili IV stepena, vreme

neurohirurške procedure (dani od rođenja), vrstu neurohirurške intervencije: Ommaya rezervoar ili VP šant, konverzija Ommaya rezervoara u VP šant, multiple revizije (≥ 2 revizije) kao i ukupnu dužinu hospitalizacije (dani).

Od urgentnih postupaka neposredno po rođenju smo analizirali i upoređivali među ispitivanim grupama: reanimaciju nakon rođenja, intubaciju u prvih 3 dana života, primenu visoke inspiratorne koncentracija kiseonika (O_2) u prvih 24h života $\geq 30\%$, mehaničku ventilaciju dužu od 7 dana kao i oblik preoperativne mehaničke ventilacije (konvencionalna, visokofrekventna ili rani nazalni CPAP-ENCPAP).

Od preoperativnih udruženih bolesti smo analizirali i upoređivali među grupama preoperativno dijagnostikovanu bronhopulmonalnu displaziju (BPD), preoperativno tretiran pneumotoraks, preoperativno dijagnostikovan respiratorni distress sindrom (RDS), preoperativno dijagnostikovan duktus arteriosus persistens (DAP).

Takođe smo analizirali distribucija patogena izolovanih iz hemokulture i smrtni ishod.

Pored toga, analizirali smo i stopu mortaliteta u obe ispitivane grupe, kao i komparaciju prethodno evaluiranih faktora rizika u odnosu na smrtni i ne-smrtni ishod.

Iz studije su isključeni pacijenti koji su imali kongenitalne anomalije, moždanu atrofiju, difuznu cističnu encefalomalaciju ili spinu bifidu.

3.2. Definicije procedura, uslova i analiziranih faktora

Neurohirurška dijagnoza i intervencije: Indikacija za operaciju ustanovljena je nakon razvoja kliničkih znaka i simptoma povišenog intrakranijalnog pritiska (ICP). Klinički simptomi povišenog ICP sa razvojem PHH bili su: povećanje obima glave – više od 1 cm nedeljno, napeta fontanela, apneja i/ili bradikardija, potvrđeni serijskim ultrazvučnim nalazom. Stepen IVH je određivan klasifikacijom po Papileu (140). Kod svih ispitanika je urađena preoperativna kompjuterizovana tomografija (CT) glave. Ommaya rezervoar ili VP šant su bile operativne neurohirurške tehnike koje su se koristile kod ispitivanih pacijenata. Indikacija za Ommaya rezervoar je bila telesna težina pacijenata $< 1,500g$, dok je indikacija za VP šant bila telesna težina $> 1,500g$, tolerisana

ishrana, isključen nekrotični enterokolitis (NEC), negativna mikrobiološka kultura cerebrospinalne tečnosti (CSF) kao i vrednost proteina u CSF $< 1.5\text{g/L}$ (145,146).

Operacija je obavljena u uslovima opšte endotrahealne anestezije uz rutinsku primenu profilaktičog antibiotika-ceftriakson 100 mg/kg , koja je ponavljena pet dana nakon operacije. Posle hirurške intervencije, svi pacijenti su prebačeni na odeljenje za neonatalnu intenzivnu negu.

Kasna neonatalna sepsa (KNS) je definisana kao pozitivna mikrobiološka kultura krvi ili cerebrospinalne tečnosti posle trećeg postnatalnog dana, praćena antibiotskim lečenjem najmanje 5 dana (ukoliko nije došlo do smrtnog ishoda pre petog dana lečenja antibiotikom) (147,148). Pre hirurške intervencije, sistemske i intracerebralne infekcije su isključene laboratorijskim ispitivanjem uzoraka krvi i cerebrospinalne tečnosti.

Dokumentovana sepsa je definisana pozitivnim nalazom hemokulture uz prateće kliničke parametre sepse koji se odnose na temperaturnu nestabilnost <36 ili $>37,6\text{ }^{\circ}\text{C}$, srčanu frekvencu $>2\text{SD}$ iznad normalnih vrednosti za uzrast ($100\text{-}180/\text{minuti}$), tahipneju >60 udisaja/minuti, leukocitozu ili leukopeniju, intoleranciju glukoze $>10\text{ mmol/L}$, trombocitopeniju $< 150.000/\text{ml}$, C-reaktivni protein (CRP) $>10\text{ mg/dL}$.

Klinička sepsa je definisana signifikantnim kliničkim simptomima ili abnormalnostima u laboratorijskim nalazima, koji sugerišu na sepsu sa negativnim nalazom hemokulture.

Hipotenzija je definisana vrednostima arterijskog pritiska koje su $<2\text{SD}$ ispod normalnih vrednosti za uzrast, sistolni pritisak $<50\text{ mmHg}$ za prvi dan života tj. $<65\text{ mmHg}$ za 28 dan.

Bronhopulmonalna displazija (BPD) je hronična plućna bolest koja se karakteriše potrebom za oksigenoterapijom nakon 28 dana postnatalne starosti uz prisustvo abnormalnih radiografskih promena ili nakon 36 nedelja postkonceptijske starosti (147).

Pneumotorak je definisan prisustvom vazduha u pleuralnoj šupljini, dijagnostikovano radiografskim snimkom pluća.

Respiratorni distres sindrom (RDS) je dijagnostikovano prisustvom respiratornog distresa sa karakterističnim radiografskim nalazom (46).

Duktus arteriosus persistens (DAP) je definisan kao stanje u kojem duktus ne uspeva da se zatvori nakon rođenja, dijagnostikovano ehokardiografijom.

Metabolička acidoza je definisana sniženjem pH u kapilarnoj krvi niže od 7.25 sa normalnim vrednostima pCO_2 i kapilarnim vrednostima HCO_3 nižim od 20.0 mM/L.

ASA-PS scor - skor fizičkog statusa Američkog društva Anesteziologa (American Society of Anesthesiologists Physical Status Score), je definisan kao: ASA 1- zdravi pacijenti, ASA 2- pacijenti sa umerenom sistemskom bolesti, ASA 3- pacijenti sa ozbiljnom sistemskom bolesti, ASA 4- pacijenti sa ozbiljnom sistemskom bolesti koja je pretnja po život pacijenta, ASA 5- moribudni pacijenti, kod kojih se ne očekuje da prežive duže od 24 h sa ili bez hirurške intervencije, ASA 6- moždano mrtvi pacijenti, koji mogu biti donori organa (Slika 1).

Postoperativni letalni ishod je definisan kao smrtni ishod koji je nastao u bilo kom periodu za vreme hospitalizacije posle završene hirurške procedure.

3.3. Dokumentacija

Dokumentacija koja je korišćena u istraživanju, odnosi se na otpusnu listu iz porodilišta ili/i iz Instituta za neonatologiju u Beogradu, kao i medicinska dokumentacija pacijenata iz Univerzitetske dečje klinike gde su ispitivani pacijenti operisani.

3.4. Instrumenti merenja

Za analizu vrednosti laktata i metaboličke acidoze, koristili smo analizator gasnih analiza Gem®premier 3000.

Za analizu vrednosti Hb, Ht, Le i trombocita, koristili smo hematološki analizator Nihon Kohden.

Za analizu biohemijskih parametara koristili smo Dimension®RxL MaX® Integrated Chemistry System.

Za analizu PT i APTT, koristili smo koagulacioni analizator ACL 7000.

Aparat za neinvazivno merenje arterijske tenzije

Toplomer za merenje telesne temperature

Ultrazvučni aparat za dijagnostiku III i IV stepena IVH, SonoSite, ELPAC Electronics.

3.5. *Statistička analiza*

Deskriptivne mere su prikazane prema varijabilnim karakteristikama, srednjem i standardnom odstupanju za kontinuiranu varijablu i procentualnost za kategoričku varijablu. Normalna distribucija podataka je testirana korišćenjem koeficijenta varijacije, Q-Q plots i Kolmogorov-Smirnov test. Razlike u sredstvima su testirane pomoću Studentovog t-testa za parametarske varijable i Mann-Whitney U testa za neparametarske podatke. Razlike u proporcijama su testirane pomoću Chi-square testa ili Fisher-ovog testa. Deskriptivne mere se predstavljene prema varijabilnim karakteristikama; srednja i standardna devijacija za parametarsku varijablu, srednji i interval za neparametarsku numeričku varijablu i procenat za kategoričku varijablu. Sve varijable za identifikaciju faktora rizika za nastanak kasne neonatalne sepse i letalnog ishoda, koje su postigle značaj ($p < 0,05$) su identifikovane i upisane su u logističku regresionu analizu. Statistička analiza izvršena je sa SPSS za Windows (verzija 17.0, Inc, Chicago, IL, USA).

Tabela 1.1. ASA PS skor-Skor fizičkog statusa Američkog društva Anesteziologa

ASA PS skor

I Zdravi pacijenti

II Pacijenti sa umerenom sistemskom bolesti

III Pacijenti sa ozbiljnom sistemskom bolesti

IV Pacijenti sa ozbiljnom sistemskom bolesti koja je pretnja po život pacijenta

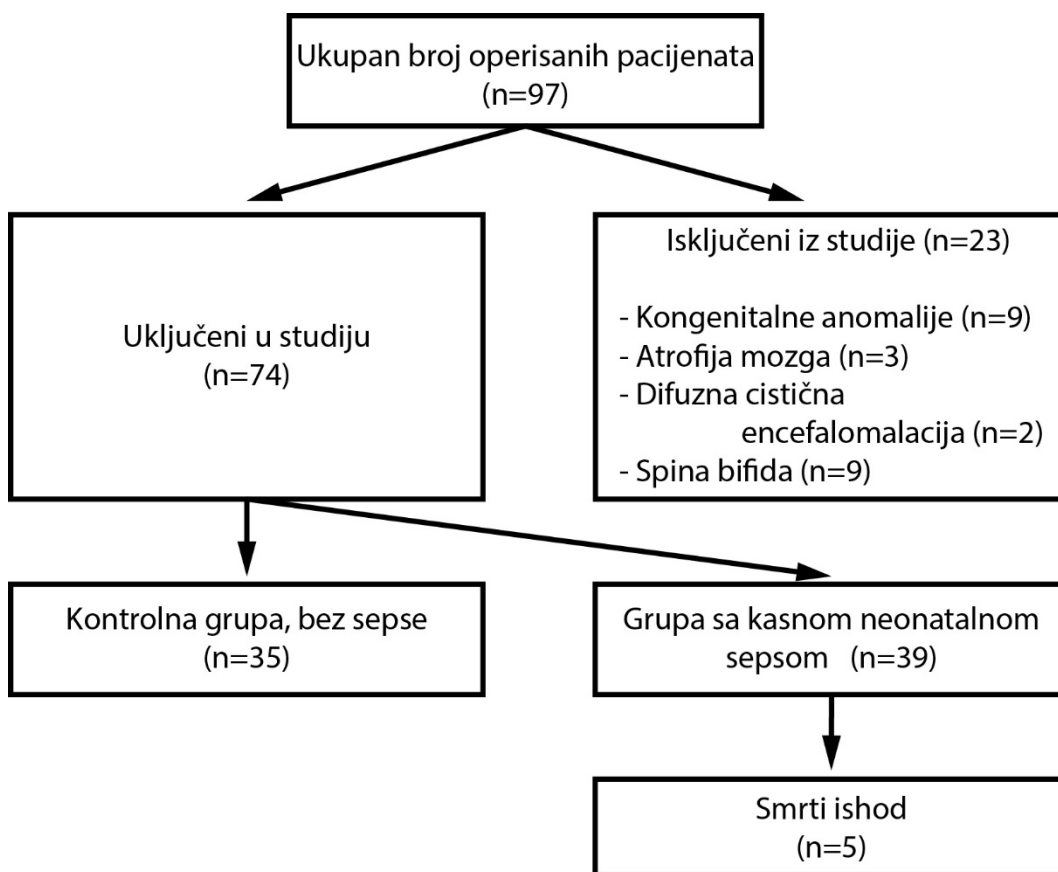
V Moribudni pacijenti, kod kojih se ne očekuje da prežive duže od 24 h sa ili bez hirurške intervencije

VI Moždano mrtvi pacijenti, koji mogu biti donori organa

ASA PS score - American Society of Anesthesiologists Physical Status Score

4. REZULTATI

97 pretermiske novorođenčadi sa IVH i posthemoragijskim hidrocefalusom je operisano na Univerzitetskoj dečjoj klinici u Beogradu u periodu od januara 2005 do decembra 2015. godine, kojima je ugrađen sistem za derivaciju likvora. Od 97 ispitanika, 74 je ispunilo uslove ulaska u studiju. Pacijenti su podeljeni u dve grupe, Grupa I pacijenti sa kasnom neonatalnom sepsom KNS (koja je dijagnostikovana posle rođenja) (n=39), i grupu II (kontrolna grupa) koju čine operisani pacijenti bez sepse (n=35). Dizajn studije je prikazan u slici 4.1.



Slika 4.1. Dizajn kliničke studije

Tabela 4.1. Ispitivana populacija i poređenje osnovnih karakteristika na rođenju među grupama

Karakteristike	Ukupno n=74	Grupa I n=39	Grupa II n=35	P vrednost
Pol (m=muški, ž=ženski)	47 m/27 ž	20 m/19 ž	27 m/8 ž	p=0.03
Veličina glave na rođenju (centimetri)	30.11±3.85	28.98±3.1	31.37±3.4	p=0.007
Gestaciona starost (nedelje)	31.32±3.49	30.46±3.63	32.29±3.1	p=0.024
Telesna težina (grami)	1879.39±830.05	1652.56±778.25	2132.14±823.15	p=0.005
Abgar skor u 1 minutu	5.26±2.07	4.85±1.98	5.71±2.09	p=0.071
Abgar skor u 5 minutu	6.03±2.02	5.46±2.1	6.66±1.74	p=0.007

Postoji statistički značajna razlika po polu ispitanika, 19 (70.4%) devojčica je imalo sepsu u odnosu na 20 (42.6%) dečaka ($\chi^2=5.32$, p=0.03).

Veličina glave na rođenju je značajno manja u grupi sa sepsom (28.98±3.1 cm vs 31.37±3.4 cm), ova razlika je visoko statistički značajna (t=2.78, p=0.007).

Postoji statistički značajna razlika između gestacione starosti po grupama (30.46±3.63 u grupi I vs. 32.29 ±3.1 u grupi II, t=2.31, p=0.024).

Postoji statistički značajna razlika između telesne težine na rođenju u grupi sa sepsom 1652.56 ± 778.25 u odnosu na grupu bez sepse 2132.14 ± 823.15 , Mann Whitney test, $p=0.005$.

Postoji visoko statistički značajna razlika u pogledu Abgar skora u 5 minuta u grupi sa sepsom 5.46 ± 2.1 u odnosu na grupu bez sepse 6.66 ± 1.74 , Mann Whitney test, $p=0.007$.

Ne postoji statistički značajna razlika među grupama u pogledu apgar skora u 1 minutu.

Tabela 4.2. Urgentni postupci neposredno po rođenju

Karakteristike	Ukupno n=74	Grupa I n=39	Grupa II n=35	P vrednost
Reanimacija na rođenju	36 (48.6%)	30 (76.9%)	6 (17.1%)	$p=0.000$
Intubacija u prva 3 dana života	39 (52.7%)	31 (79.5%)	8 (22.9%)	$p=0.000$
Visoka inspiratorna koncentracija O ₂	51 (68.9%)	35 (89.7%)	16 (45.7%)	$p=0.000$
Mehanička ventilacija	43 (58.1%)	31 (79.5%)	12 (34.3%)	$p=0.000$
Mehanička ventilacija duža od 7 dana	29/43 (67.4%)	26/31 (83.9%)	3/12 (25%)	$p=0.001$

O₂- kiseonik

Postoji visoko statistički značajna razlika između grupa u pogledu reanimacije na rođenju, ispitanici koji su imali kasnu neonatalnu sepsu su češće reanimirani na rođenju 30(76.9%) u odnosu na pacijente bez sepse, 6(17.1%), $\chi^2=26.39$, $p=0.000$.

Postoji visoko statistički značajna razlika u pogledu intubacije u prvih 3 dana života. U grupi sa kasnom neonatalnom sepsom 31(79.5%) je intubirano u odnosu na grupu II koju su činili pacijenti bez sepse 8(22.9%), $\chi^2=23.73$, $p=0.000$.

U grupi ispitanika sa kasnom neonatalnom sepsom, korišćena je viša inspiratorna koncentracija kiseonika, grupa I (35 (89.7%)) vs. grupa II (16 (45.7%)), razlika je visoko statistički značajna, $\chi^2=16.69$, $p=0.000$.

Mehanička ventilacija je češće korišćena kod ispitanika sa sepsom 31 (79.5%), u odnosu na grupu pacijenata bez sepse 12 (34.3%), razlika je visoko statistički značajna, $\chi^2=15.48$, $p=0.000$.

U grupi sa sepsom, ispitanici su duže bili na mehaničkoj ventilaciji 26/31 (83.9%), u odnosu na grupu bez sepse 3/12 (25%), razlika je visoko statistički značajna, $\chi^2=13.56$, $p=0.000$.

Tabela 4.3. Preoperativni hematološki i biohemijski faktori rizika, kliničke karakteristike i vreme nastanka kasne neonatalne sepsе

Karakteristike	Ukupno n=74	Grupa I n=39	Grupa II n=35	P vrednost
Srednja vrednost laktata>2	2.36±1.22	4.95±0.52	2.41±1.18	p=0.000
Srednja vrednost natrijuma	138.41±5.29	137.89±5.58	139.00±4.95	p=0.378
Srednja vrednost glukoze	5.19±3,31	4.79±1.07	5.64±4.67	p=0.272
Srednja vrednost leukocita	16.39±5.22	17.84±5.55	14.78±4.36	p=0.009
Srednja vrednost Hb	147.24±32.54	154.48±30.44	139.17±33.33	p=0.042
Srednja vrednost Ht	42.53±12.85	45.02±13.9	39.77±11.06	p=0.080
Srednja vrednost CRP-a	24.46±31.49	41.83±34.75	5.12±6.95	p=0.000
Vrednost trombocita < 150000/ml	51 (68.9%)	28 (71.8%)	6 (17.1%)	p=0.000
Hipotenzija	32 (43.24%)	26 (66.7%)	6 (17.1%)	p=0.000
Telesna temperature <36 ili >37,6 °C	32 (43.24%)	26 (66.7%)	6 (17.1%)	p=0.000
Metabolička acidoza	40 (54.1%)	30 (76.9%)	10 (28.6%)	p=0.000
Prva vrednost PT	14.37±0.80	14.36±0.89	14.38±0.69	p=0.920
Prva vrednost APTT	25.78±1.58	25.68±1.27	25.9±1.88	p=0.571
Vreme nastanka kasne neonatalne sepsе (dani)	7.15±2.40	7.15±2.40		

CRP- C reaktivni protein, *Hb*-hemoglobin, *Ht*-hematokrit, *PT*-protrombinsko vreme, *APTT*-aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme

Postoji visoko statistički značajna razlika u pogledu srednje vrednosti laktata >2 između grupe sa sepsom 4.95 ± 0.52 , u odnosu na grupu bez sepse 2.41 ± 1.18 , Mann-Whitney U test, $p=0.000$.

Postoji statistički značajna razlika među grupama u pogledu srednje vrednosti leukocita, više vrednosti leukocita su zabeležene u grupi sa sepsom 17.84 ± 5.55 , u odnosu na pacijente bez sepse 14.78 ± 4.36 , Mann-Whitney U test, $p=0.009$.

Postoji statistički značajna razlika između vrednosti hemoglobina po grupama (154.49 ± 30.4 u grupi II vs. 139.17 ± 33.3 u grupi I, $t=2.06$, $p=0.042$).

Vrednost CRP je značajno veća u grupi sa sepsom 41.83 ± 34.75 u odnosu na grupu bez sepse 5.12 ± 6.9 , razlika je visoko statistički značajna, Mann-Whitney U test, $p=0.000$.

Trombocitopenija je češća u grupi sa sepsom 28 (71.8%), u odnosu na pacijente bez sepse 6 (17.1%), razlika je visoko statistički značajna, $\chi^2=22.18$, $p=0.000$.

Hipotenzija kao i telesna temperatura <36 ili $>37,6$ °C su češći u grupi sa sepsom 26 (66.7%), u odnosu na grupu bez sepse 6 (17.1%), razlika je visoko statistički značajna, $\chi^2=18,43$, $p=0.000$.

Metabolička acidoza je češća u grupi sa sepsom 30 (76.9%), u odnosu na grupu bez sepse 10 (28.6%), razlika je visoko statistički značajna, $\chi^2=17.36$, $p=0.000$.

Ne postoji statistički značajna razlika u srednjim vrednostima natrijuma, glukoze, hematokrita, prvih vrednosti PT i APTT-a među grupama.

Srednje vreme kada je dijagnostikovana kasna neonatalna sepsa je 7.15 ± 2.40 dana.

Tabela 4.4. Preoperativne udružene bolesti

Udružene bolesti	Ukupno n=74	Grupa I n=39	Grupa II n=35	P vrednost
Pneumotoraks	6 (8.1%)	6 (15.4%)	0 (0%)	p=0.026
RDS	33 (44.6%)	25 (64.1%)	8 (22.9%)	p=0.000
BPD	6 (8.1%)	6 (15.4%)	0 (0%)	p=0.026
DAP	14 (18.9%)	14 (35.9%)	0 (0%)	p=0.000

RDS- respiratorni distres sindrom, *BDP*-bronhopulmonalna displazija, *DAP*-duktus arteriosus persistens

Pneumotoraks se statistički značajno češće javlja u grupi I 6(15.4%) u odnosu na grupu II 0(0%), Fišerov test, p=0.026.

Postoji visoko statistički značajna razlika između grupa koja se odnosi na respiratorni distres sindrom u grupi I 25(64.1%) u odnosu na grupu II 8(22.9%), $\chi^2=12.7$, p=0.000.

Postoji statistički značajna razlika između grupe I 6(15.4%) u odnosu na grupu II 0(0%), koja se odnosi na incidencu bronhopulmonalne dispalzije, Fišerov test, p=0.026.

Postoji statistički značajna razlika između grupe I 14(35.9%) u odnosu na grupu II 0(0%) u pogledu incidence duktus arteriosus persistensa, Fišerov test, p=0.000.

Tabela 4.5. Preoperativna mehanička ventilacija kod ispitanika

Mehanička ventilacija	Da	Ne	Ukupno
Frekvenca	43	31	74
Procenat (%)	58.1%	41.9%	100%

U istraživanju, od 74 ispitanika 43(58.1%) ispitanika su preoperativno bili na mehaničkoj ventilaciji pluća, dok 31(41.9%) nije bio.

Tabela 4.6. Preoperativni oblik mehaničke ventilacije

	Ukupno n=74	Grupa I n=34	Grupa II n=35	Umrli n=5
Rani nazalni CPAP (ENCPAP)	5 (6.8%)	1 (2.6%)	4 (11.4%)	0
Konvencionalna mehanička ventilacija	36 (48.6%)	28 (71.8%)	8 (22.9%)	5 (100%)
Visoko frekventna mehanička ventilacija	2 (2.7%)	2 (5.1%)	0	0
Ukupno	43 (58.1)	31 (79.5%)	12 (34.3%)	5 (100%)

U istraživanju, od 74 pacijenata koji su ušli u studiju, 43 (58.1%) su preoperativno bili na mehaničkoj ventilaciji. Najveći broj ispitanika 36 (48.6%) su bili na konvencionalnoj mehaničkoj ventilaciji, kod 5 ispitanika (6.8%) je primenjivan rani nazalni ENCPAP, i 2 ispitanika (2.1%) su bili na visokofrekventnoj mehaničkoj ventilaciji. Svi umrli pacijenti su bili na konvencionalnoj mehaničkoj ventilaciji.

Tabela 4.7. Udruženost mehaničke ventilacije i letalnog ishoda

Mehanička ventilacija	Da	Ne
Letalni ishod	5 (11.63%)	0 (0%)
Preživeli	38 (88.4%)	31 (100%)
Ukupno	43 (100%)	31 (100%)

U grupi dece koja su bila na mehaničkoj ventilaciji umrlo je 5 dece (11.6%), a u grupi dece koja nisu bila na mehaničkoj ventilaciji nijedno dete nije umrlo. Ova razlika je visoko statistički značajna ($\chi^2=3.86$, $p<0.05$).

Tabela 4.8. Prikaz nalaza cerebrospinalnog likvora među grupama

Cerebrospinalni likvor	Pozitivan bakteriološki nalaz	Negativan bakteriološki nalaz
Grupa sa sepsom	4(80%)	35(50.7%)
Grupa bez sepse	1(20%)	34(49.3%)
Ukupno	5(100%)	69(100%)

U ispitivanim grupama sa sepsom i bez sepse, ne postoji statistički značajna razlika koja se odnosi na pozitivan i negativan bakteriološki nalaz cerebrospinalnog likvora, Fišerov test, $p>0.05$.

Tabela 4.9. Preoperativni nalaz cerebrospinalnog likvora

	Srednje vrednosti
Najniža glikorahija	0.9 (0.2-2.8)
Najviša proteinorahija	1.59 ± 0.54 (0.4-3)
Najviša vrednost hlora u likvoru	116.39 ± 7.06 (92-129)
Najviša vrednost eritrocita u likvoru	134 (8-564)
Najviša vrednost leukocita u likvoru	3 (1-7.8)

Srednja vrednost najniže glikorahije iznosila je 0.9, srednja vrednost najviše proteinorahije iznosila je 1.59 ± 0.54 , najviša srednja vrednost hlora u likvoru, iznosila je 116.39 ± 7.06 . Srednja vrednost najviše vrednosti eritrocita iznosila je 134 i srednja vrednost najviše vrednosti leukocita u likvoru je iznosila 3.

Tabela 4.10. Preoperativni ASA PS-skor, primena krvi i inotropa

Karakteristike	Ukupno n=74	Grupa I n=39	Grupa II n=35	p vrednost
ASA PS-skor	2.78±0.82	5.46±2.1	2.26±0.56	p=0.000
Preoperativna upotreba krvi	41 (55.4%)	30 (76.9%)	11 (31.4%)	p=0.000
Preoperativna upotreba inotropa	30 (40.5%)	26 (66.7%)	4 (11.4%)	p=0.000

ASA PS-skor-The American Society of Anesthesiologists Physical Status Score

Preoperativna vrednost ASA PS skora, je veća u grupi I (3.26±0.715) sa sepsom u odnosu na grupu II bez sepse (2.26±0.561), ova razlika je visoko statistički značajna, Mann-Whitney U test, p=0.000.

Preoperativna primena transfuzije krvi je češća u grupi sa sepsom, ova razlika je visoko statistički značajna, $\chi^2=15.45$, p=0.000.

Preoperativna primena inotropa je češća u grupi sa sepsom, ova razlika je visoko statistički značajna, $\chi^2=23.34$, p=0.000.

Tabela 4.11. Stepen IVH, vreme, vrsta neurohirurške intervencije, konverzija, multiple revizije i ukupna dužina hospitalizacije

Karakteristike	Ukupno n=74	Grupa I n=39	Grupa II n=35	P vrednost
IVH gradus III ili IV	30(40.5%)/ 34(59.5%)	17(43.6%)/ 22(56.4%)	13 (37.1%)/ 22(62.9%)	p=0.639
Vreme neurohirurške intervencije (dani od rođenja)	23.23±5.78	23.49±5.53	22.94±6.11	p=0.689
Vrsta neurohirurške intervencije: VP šant ili Ommaya rezervoar	44 (59.5%)/ 30(40.5%)	21(53.8%)/ 18(46.2%)	23 (65.7%)/ 12(34.3%)	p=0.212
Konverzija Ommaya rezervoara u VP šant	14(18.92%)	7(38.9%)	7(58.3%)	p=0.822
Multiple revizije (≥2 revizije)	7(9.46%)	4(10.26%)	3(8.57%)	p=0.805
Dužina hospitalizacije (dani)	46.81±36.96 33 (8-210)	59.15±45.88 42 (12-210)	33.06±14.55 29 (8-65)	p=0.003

IVH-intraventricularna hemoragija, *VP*-ventrikulo peritonealni

Pacijenti sa sepsom, grupa I su duže boravili u bolnici (59.15±45.88) u odnosu na pacijente bez sepse, grupa II (33.05±14.55), ova razlika je visoko statistički značajna, Mann-Whitney U test, p=0.003.

Ne postoji statistički značajna razlika među grupama u pogledu stepena IVH gradus III ili IV, vremena neurohirurške intervencije, vrste neurohirurške intervencije: Ommaya rezervoar ili VP šant. Takođe, ne postoji statistički značajna razlika među grupama u slučaju konverzije Ommaya rezervoara u VP šant, kao ni multiplih revizija.

Tabela 4.12. Statistički značajni prediktori za nastanak kasne neonatalne sepse

Karakteristike	Ukupno n=74	Grupa I n=39	Grupa II n=35	P vrednost
Telesna temperatura <36 ili >37,6 °C	32 (43.24%)	26 (66.7%)	6 (17.1%)	p=0.000
Vrednost trombocita < 150.000/ml	51 (68.9%)	28 (71.8%)	6 (17.1%)	p=0.000
Hipotenzija	32 (43.24%)	26 (66.7%)	6 (17.1%)	p=0.000
Preoperativna upotreba krvi	41 (55.4%)	30 (76.9%)	11 (31.4%)	p=0.000
Preoperativna upotreba inotropa	30 (40.5%)	26 (66.7%)	4 (11.4%)	p=0.000
Mehanička ventilacija	43 (58.1%)	31 (79.5%)	12 (34.3%)	p=0.000
Srednja vrednost leukocita	16.39±5.22	17.84±5.55	14.78±4.36	p=0.009
Srednja vrednost CRP-a	24.46±31.49	41.83±34.75	5.12±6.9	p=0.000
Srednja vrednost laktata	2.36±1.22	4.95± 0.52	2.41± 1.18	p=0.000
ASA PS-skor	2.78±0.82	5.46±2.1	2.26±0.56	p=0.000
Pneumotoraks	6 (8.1%)	6 (15.4%)	0 (0%)	p=0.026
RDS	33 (44.6%)	25 (64.1%)	8 (22.9%)	p=0.000
BPD	6 (8.1%)	6 (15.4%)	0 (0%)	p=0.026
DAP	14 (18.9%)	14 (35.9%)	0 (0%)	p=0.000
Dužina hospitalizacije (dani)	46.81±36.96 33 (8-210)	59.15±45.88 42 (12-210)	33.06±14.55 29 (8-65)	p=0.003

ASA PS-skor-The American Society of Anesthesiologists Physical Status Score, *RDS*-
 respiratorni distress sindrom, *BDP*-bronhopulmonalna displazija, *CRP*-C reaktivni protein,
DAP-duktus arteriosus persistens

Hipotenzija kao i telesna temperatura <36 ili $>37,6$ °C su češći u grupi sa sepsom 26 (66.7%), u odnosu na grupu bez sepse 6 (17.1%), razlika je visoko statistički značajna, $\chi^2=18,43$, $p=0.000$.

Trombocitopenija je češća u grupi sa sepsom 28 (71.8%), u odnosu na pacijente bez sepse 6 (17.1%), razlika je visoko statistički značajna, $\chi^2=22.18$, $p=0.000$.

Preoperativna primena transfuzije krvi je češća u grupi sa sepsom, ova razlika je visoko statistički značajna, $\chi^2=15.45$, $p=0.000$.

Preoperativna primena inotropa je češća u grupi sa sepsom, ova razlika je visoko statistički značajna, $\chi^2=23.34$, $p=0.000$.

Mehanička ventilacija je češće korišćena kod ispitanika sa sepsom 31 (79.5%), u odnosu na grupu pacijenata bez sepse 12 (34.3%), razlika je visoko statistički značajna, $\chi^2=15.48$, $p=0.000$.

Postoji statistički značajna razlika među grupama u pogledu srednje vrednosti leukocita, više vrednosti leukocita su zabeležene u grupi sa sepsom 17.84 ± 5.55 , u odnosu na pacijente bez sepse 14.78 ± 4.36 , Mann-Whitney U test, $p=0.009$.

Vrednost CRP je značajno veća u grupi sa sepsom 41.83 ± 34.75 u odnosu na grupu bez sepse 5.12 ± 6.9 , razlika je visoko statistički značajna, Mann-Whitney U test, $p=0.000$.

Postoji visoko statistički značajna razlika u pogledu srednje vrednosti laktata > 2 između grupe sa sepsom 4.95 ± 0.52 , u odnosu na grupu bez sepse 2.41 ± 1.18 , Mann-Whitney U test, $p=0.000$.

Preoperativna vrednost ASA PS skora IV, je veća u grupi I (3.26 ± 0.715) sa sepsom u odnosu na grupu II bez sepse (2.26 ± 0.561), ova razlika je visoko statistički značajna, Mann-Whitney U test, $p=0.000$.

Pneumotoraks se statistički značajno češće javlja u grupi I 6(15.4%) u odnosu na grupu II 0(0%), Fišerov test, $p=0.026$.

Postoji visoko statistički značajna razlika između grupa koja se odnosi na incidencu respiratornog distres sindroma u grupi I 25(64.1%) u odnosu na grupu II 8(22.9%), $\chi^2=12.7$, $p=0.000$.

Postoji statistički značajna razlika između grupe I 6(15.4%) u odnosu na grupu II 0(0%), koja se odnosi na incidencu bronhopulmonalne dispalzije, Fišerov test, $p=0.026$.

Postoji statistički značajna razlika između grupe I 14(35.9%) u odnosu na grupu II 0(0%) u pogledu incidence duktus arteriosus persistensa, Fišerov test, $p=0.000$.

Pacijenti sa sepsom, grupa I su duže boravili u bolnici (59.15 ± 45.88) u odnosu na pacijente bez sepse, grupa II (33.05 ± 14.55), ova razlika je visoko statistički značajna, Mann-Whitney U test, $p=0.003$.

Tabela 4.13. Rizični faktori koji su povezani sa nastankom kasne neonatalne sepse, korišćena je Multivarijantna stepwise logistička regresiona analiza

Variable	OR	95%CL	P vrednost
Srednja vrednost laktata>2	1.12	1.04-1.21	$p=0.002$
Reanimacija nakon rođenja	1.62	1.36-1.92	$p=0.000$
Pol	1.24	1.04-1.47	$p=0.015$

OR-odds ratio; 95%CL-95% confidence interval

Multivarijantnom stepwise logističkom regresionom analizom, dobijeni su prediktori za nastanak kasne neonatalne sepse. Srednja vrednost laktata>2, reanimacija nakon rođenja i pol novorođenčeta, su najznačajniji prediktori za nastanak kasne neonatalne sepse.

Tabela 4.14. Distribucija izolovanih patogena iz hemokulture

Uzročnici	Frekvencija	Procenat (%)
CoNS	11	28.2
Acinetobacter	4	10.3
Pseudomonas	1	2.6
Multipli kauzativni agensi	5	12.8
E.coli	3	7.7
Klebsiela pneumoniae	1	2.6
Ukupno	25	64.1
Klinička sepsa	14	35.9
Ukupno	39	100

CoNS- coagulase-negative staphylococci, *E. coli*- escherichia coli

U našem istraživanju CoNS je najzastupljeniji uzročnik kasne neonatalne sepsa 28.2%. Multipli kauzativni agensi, bili su uzročnici kasne neonatalne sepsa kod 5 ispitanika (12.8%). Ukupan broj ispitanika sa dokazanom kasnom neonatalnom sepsom je 25 (64.1%), dok je incidenca kliničke sepsa u našem istraživanju 14 (35.9%).

Tabela 4.15. Analiza i evaluacija osnovnih karakteristika u odnosu na ishod (umrli ili preživeli)

Karakteristike	Umrli n=5	Preživeli n=69	P vrednost
Pol m=muški, ž=ženski	4 m/1ž	42 m/26 ž	p=0.647
Veličina glave (centimetri)	30.00±2.45	30.12±3.95	p=0.947
Gestaciona starost (nedelje)	32.20±4.02	31.26±3.47	p=0.565
Telesna težina (grami)	2200.00±899.30	1856.16±827.02	p=0.425
Abgar skor u 1 minutu	6.00±2.74	5.2±2.02	p=0.409
Abgar skor u 5 minutu	6.80±1.79	5.97±2.04	p=0.502

U našem istraživanju, umrlo je 5 ispitanika (6.76%), dok je 69 ispitanika (93.24%) preživelo.

Nema statistički značajne razlike među grupama u pogledu pola, veličine glave na rođenju, gestacione starosti, telesne težine na rođenju, Abgar skora u 1 minutu i Abgar skora u 5 minutu.

Tabela 4.16. Analiza i evaluacija urgentnih stanja na rođenju, ASA PS-skora i vremena nastanka kasne neonatalne sepse u odnosu na ishod (umrli ili preživeli)

Karakteristike	Umrli n=5	Preživeli n=69	P vrednost
Visoka inspiratorna koncentracija O ₂	5 (100%)	46 (66.7%)	p=0.316
Reanimacija po rođenju	5 (100%)	31 (44.9%)	p=0.023
Intubacija u prva 3 dana života	5 (100%)	34 (49.3%)	p=0.056
ASA PS-skor	4	2.70±0.77	p=0.000
Vreme nastanka kasne neonatalne sepse	6.00±2.34	7.32±2.39	p=0.29

ASA PS-skor-The American Society of Anesthesiologists Physical Status Score

Naknadnom analizom i evaluacijom faktora rizika u odnosu na ishod (umrli ili preživeli), našli smo statistički značajnu razliku u ASA PS-skoru koji je bio 4 u grupi umrlih u odnosu na preživjele, ova razlika je visoko statistički značajna ($t = -3.75$, $p = 0.000$).

Nema statistički značajne razlike između umrlih i preživelih u pogledu visoke inspiratorne koncentracije kiseonika neposredno posle rođenja, reanimacije neposredno posle rođenja, intubacije u prva 3 dana života i vremenu nastanka kasne neonatalne sepse.

Nema statistički značajne razlike između umrlih i preživelih u pogledu stepena IVH gradus III ili IV, vremena neurohirurške intervencije, mehaničke ventilacije i mehaničke ventilacije duže od 7 dana.

Tabela 4.17. Analiza i evaluacija stepena IVH, vremena neurohirurške intervencije, i mehaničke ventilacije u odnosu na ishod (umrli ili preživeli)

Karakteristike	Umrli n=5	Preživeli n=69	P vrednost
Stepen IVH gradus III ili IV	0/100%	43.5%/56.5%	p=0.076
Vreme neurohirurške intervencije (dani od rođenja)	21.80±6.72	23.33±5.74	p=0.57
Mehanička ventilacija	5 (100%)	38 (55.1)	p=0.07
Mehanička ventilacija duža od 7 dana	5/5 (100%)	24/38 (63.2%)	p=0.156

IVH-intraventrikularna hemoragija

Nema statistički značajne razlike između umrlih i preživelih u pogledu stepena IVH gradus III ili IV, vremena neurohirurške intervencije, mehaničke ventilacije i mehaničke ventilacije duže od 7 dana.

Tabela 4.18. Analiza i evaluacija preoperativno niskih trombocita, metaboličke acidoze, preoperativne primene krvi i inotropa u odnosu na ishod (umrli ili preživeli)

Karakteristike	Umrli n=5	Preživeli n=69	P vrednost
Preoperativno TR <150.000	5 (100%)	29 (42%)	p=0.17
Preoperativne metabolička acidoza	5 (100%)	35 (50.7%)	p=0.058
Preoperativna primena krvi	5 (100%)	36 (52.2%)	p=0.061
Preoperativna primena inotropa	5 (100%)	25 (36.2%)	p=0.09

TR-trombociti

Nema statistički značajne razlike između umrlih i preživelih u pogledu preoperativno niskih vrednosti trombocita, preoperativne metaboličke acidoze, preoperativne primene krvi i inotropa.

Tabela 4.19. Analiza i evaluacija preoperativno udruženih bolesti u odnosu na ishod (umrli ili preživeli)

Karakteristike	Umrli n=5	Preživeli n=69	P vrednost
Pneumotoraks	3 (60%)	3 (4.3%)	p=0.003
RDS	5 (100%)	28 (40.6%)	p=0.015
BPD	3 (60%)	3 (4.3%)	p=0.003
DAP	5 (100%)	9 (13%)	p=0.000

RDS-respiratorni distres sindrom, *DAP*-duktus arteriosus persistens, *BPD*-brhopulmonalna displazija

Naknadnom analizom i evaluacijom faktora rizika u odnosu na ishod (umrli ili preživeli), našli smo statistički značajnu razliku u incidenci pneumotoraksa u grupi umrlih u odnosu na preživjele, ova razlika je visoko statistički značajna (Fisher's exact test, $p = 0.003$), brhopulmonalne displazije, (Fisher's exact test, $p = 0.003$) i duktus arteriosus persistensa (Fisher's exact test, $p = 0.000$).

Nema statistički značajne razlike između umrlih i preživelih u pogledu respiratornog distres sindroma.

Tabela 4.20. Statistički značajni prediktori letalnog ishoda

Karakteristike	Umrli n=5	Preživeli n=69	P vrednost
ASA PS-skor	4	2.70±0.77	p=0.000
Pneumotoraks	3 (60%)	3 (4.3%)	p=0.003
DAP	5 (100%)	9 (13%)	p=0.000
BPD	3 (60%)	3 (4.3%)	p=0.003

ASA PS-skor-The American Society of Anesthesiologists Physical Status Score, *DAP*-duktus arteriosus persistens, *BPD*-bronhopulmonalna displazija

Analizom i evaluacijom faktora rizika u odnosu na ishod (umrli ili preživeli), našli smo statistički značajnu razliku u ASA PS-skoru koji je bio 4 u grupi umrlih u odnosu na preživele, ova razlika je visoko statistički značajna ($t = -3.75$, $p = 0.000$).

Postoji visoko statistički značajna razlika između umrlih i preživelih u pogledu preoperativne incidence pneumotoraksa (Fisher's exact test, $p = 0.003$),

Postoji visoko statistički značajna razlika u incidenci preoperativne bronhopulmonalne displazije, (Fisher's exact test, $p = 0.003$).

Duktus arteriosus persistens se češće javlja kod umrlih u odnosu na preživele, ova razlika je visoko statistički značajna (Fisher's exact test, $p = 0.000$).

Tabela 4.21. Rizični faktori koji su povezani sa nastankom letalnog ishoda, korišćena je Multivarijantna stepwise logistička regresiona analiza

Variable	OR	95%CL	P vrednost
DAP	1.27	1.13-1.42	p<0.001
Pneumotoraks	1.37	1.17-1.61	p<0.001
BPD	1.29	1.10-1.53	p=0.003

DAP-duktus arteriosus persistens, *BPD*-bronhopulmonalna displazija, *OR*-odds ratio; *95%CL*-95% confidence interval

Multivarijantnom stepwise logističkom regresionom analizom, dobijeni su prediktori za letalni ishod. Preoperativno tertian pneumotoraks, bronhopulmonalna displazija i duktus arteriosus persistens, su najznačajniji prediktori za nastanak letalnog ishoda.

4.1. Individualna analiza pacijenata koji su umrli

U našoj ispitivanoj populaciji, bilo je ukupno 5 postoperativnih smrtnih slučajeva (6.76%), koji su klasifikovani kao sepsa zavisni. Rekurentna Gram-negativna kasna neonatalna sepsa je bila uzrok letalnog ishoda kod 3/5(60%) slučajeva. Kod jednog pacijenta, smrtni ishod je povezan sa gljivičnom infekcijom 1/5(20%), i kod jednog ispitanika letalni ishod je povezan sa polimikrobnom infekcijom 1/5(20%). Jedan pacijent je umro 14 dana nakon implantacije perkutane endoskopske gastrostomije (PEG), smrtni ishod je povezan sa rekurentnom Gram-negativnom kasnom neonatalnom sepsom. Dva pacijenta su umrla 20 dana nakon revizije VP šanta, uzrok je obstrukcija i šant infekcija. Kod dva pacijenta postoperativni oporavak je komplikovan rekurentnom kasnom neonatalnom sepsom povezanom sa pneumonijom uzrokovanom ventilatorom (VAP), ispitanici su umrli 27. i 42. dana nakon neurohirurške intervencije. Svi pacijenti koji su umrli su bili na konvencionalnoj mehaničkoj ventilaciji pluća.

Gram negativni, polimikrobni i gljivični mikroorganizmi koji su uzročnici rekurentnih epizoda kasne neonatalne sepse, šant infekcija i obstrukcija, udružene sa prolongiranom konvencionalnom mehaničkom ventilacijom, predstavljaju značajne nezavisne faktore koji povećavaju verovatnoću postoperativne smrti.

5. DISKUSIJA

Rani neonatalni period, u koji spada period od rođenja do sedmog dana života, je najopasniji period za novorođenčad zbog povećane incidence prematuriteta, intraventrikularne hemoragije (IVH) i komplikacija infekcije, čime se značajno povećava morbiditet i mortalitet. Infekcije su najveći uzročnici neonatalnog mortaliteta u razvijenim zemljama, gde se neonatalna sepsa navodi kao uzrok letalnog ishoda kod više od 20% novorođenčadi (147).

Kasna neonatalna sepsa (KNS) je predominantno nozokomijalna-bolnička infekcija, koja se manifestuje 72 sata posle rođenja i nastaje horizontalnom transmisijom mikroorganizama, koja dovodi do fulminantnog multiplog oštećenja organa. Najčešći uzročnik KNS je koagulaza-negativni stafilokok (CoNS), koji je obično multirezistentan na antibiotike, što dovodi do komplikacija u lečenju (68,69,147,149).

U našem istraživanju, CoNS je najčešći izolovani uzročni gram-pozitivni patogen kasne neonatalne sepse. Slična incidenca CoNS kao uzročnika kasne neonatalne sepse je opisana u prethodnim izveštajima (34,48,49). U našem istraživanju, multivarijantnom logističkom regresionom analizom nismo našli povezanost između izolovanog patogena iz krvi ispitanika i letalnog ishoda.

Demonstrirali smo da je procenat pacijenata koji nisu imali izolovan uzročnik sepse bio 35.9% što čime su ispitanici klasifikovani u grupu kliničke sepse. Neizolovani uzročnici sepse nas dovode u kontekst prihvatanja sugestija drugih autora o mogućnosti lažno pozitivnih i lažno negativnih nalaza hemokulture, kao i potrebe za novim, senzitivnijim metodama za dijagnostiku sepse (46-48). Pretpostavlja se da kombinacija više biomarkera, kao što je broj neutrofila i odnos nezrelih neutrofila i C reaktivnog proteina (CRP), obećavaju da će omogućiti brzu i tačnu dijagnozu kasne neonatalne sepse (84).

IVH je jedna od najozbiljnijih komplikacija koja se dešava kod pretermijske novorođenčadi i koja nastaje u prva tri dana života. Incidenca IVH kod pretermijske novorođenčadi je u opadanju poslednjih desetak godina, ali još uvek predstavlja ozbiljan problem u neonatologiji. U prethodnim studijama, autori sugerišu da postoji generalno smanjenje stope mortaliteta kod pretermijske novorođenčadi, ali naglašavaju da je još

uvek visok rizik od naknadnih neurorazvojnih komplikacija, epilepsije, cerebralne paralize i kognitivnih oštećenja (47,133,150-152).

Rezultati u našem istraživanju koji se odnose na letalni ishod pacijenata, predstavljaju logičan sled događaja, obzirom da sepsa sama za sebe predstavlja faktor rizika za letalni ishod. Različiti autori su u nekoliko studija elaborirali epidemiološke, kliničke i mikrobiološke karakteristike pacijenata sa KNS, gde je potvrđeno da mala telesna masa na rođenju, niska gestaciona starost kao i nezrelost imunološkog sistema, mogu da budu dodatni faktori koji doprinose smrtnom ishodu kod preterminske novorođenčadi sa KNS (34,43,132,133,147,153-155), kao što smo i mi dokazali u našem istraživanju.

Rezultati našeg istraživanja, ukazuju na činjenicu da su pacijenti sa KNS bili bolesniji, čime se objašnjava povezanost KNS i letalnog ishoda. U grupi sa sepsom, pacijenti su imali nižu gestacionu starost, manju telesnu težinu, manju veličinu glave, niži Apgar skor u 5-om minutu, duže su bili hospitalizovani i imali su viši preoperativni ASA PC-skor, u odnosu na pacijente bez sepse, slični rezultati su opisivani u prethodnim studijama (34,133,147,151,152,155,156).

U našem istraživanju, preterminska novorođenčad sa KNS su imala veću incidencu preoperativnih komorbiditeta kao što su bronhopulmonalna displazija, respiratorni distres sindrom, pneumotoraks i duktus arteriosus perzistent, metabolička acidoza, visok broj leukocita, nizak broj trombocita, viši C-reaktivni protein, što je u skladu sa rezultatima opisanim u prethodnim studijama (133,147,155,156). Ispitivani pacijenti sa KNS su duže bili na mehaničkoj ventilaciji, i češće su primali krv i inotrope, što su autori opisali u novijim studijama (34,133,151).

Hemodinamska nestabilnost u prva 3 dana života značajno povećava rizik za razvoj intraventrikularne hemoragije, posebno hipotenzija, hiperkapnija >55 mmHg i veliki bazni eksces (157). U našem istraživanju, hipotenzija je statistički značajan prediktor za nastanak KNS kao i za letalni ishod. Permisivna hiperkapnija (tolerantni PaCO₂ 44-55 mmHg) se koristi u cilju smanjenja komplikacija intubacije i mehaničke ventilacije pluća pozitivnim pritiskom, obuhvatajući povećan tajdal volumen, povećanje centralnog venskog pritiska i barotraumu. Takođe, bolesna novorođenčad mogu da imaju oštećen vazo-aktivni odgovor na povećanje CO₂. Verhagen i autori (139) pokazuju da kod

pretermnske novorođenčadi sa IVH postoji manja regionalna cerebralna oksigenacija i veća ekstrakcija frakcione tkivne oksigenacije za vreme prve 2 nedelje rođenja.

Bernette i saradnici opisuju da je hipernatrijemija je povezana sa povećanim rizikom za razvoj IVH (157), ovu povezanost u našem istraživanju nismo našli. Postoje implikacije da hipoglikemija takođe doprinosi nastanku IVH, ali nema dovoljno dokaza koji bi potvrdili ovu teoriju, ovu povezanost takođe nismo našli u našem istraživanju. Vrednost trombocita $<150.000/\text{ml}$ je povezana sa povećanim mortalitetom kod pacijenata sa IVH kao i gram negativnom infekcijom (158). U našem istraživanju, pokazali smo da je trombocitopenija značajan prediktor za nastanak kasne neonatalne sepse i letalnog ishoda.

Korišćenjem multivarijantne logističke regresione analize, pokazali smo da je pol novorođenčeta, reanimacija neposredno posle rođenja i srednja vrednost laktata >2 , merena 24 sata pre evaluacije sepse, su značajni faktori rizika za nastanak kasne neonatalne sepse.

U našem istraživanju, procenat muške novorođenčadi koji je oboleo od IVH i koji su operisani, je značajno veći od operisanih pretermnskih novorođenčadi ženskog pola. Dok je ženski pol novorođenčadi izolovan kao značajan faktor rizika za nastanak kasne neonatalne sepse, za razliku od podataka koje je opisao Hornik (159), gde je muški pol faktor rizika za nastanak neonatalne sepse. U literaturi se pominje da su ženska novorođenčad imunološki kompetentnija, sa većom stopom preživljavanja u odnosu na mušku novorođenčad. Gerdes je pokazao da su muška novorođenčad četiri puta vulnerabilnija za nastanak neonatalne sepse (160). U našem istraživanju, ženska novorođenčad je češće obolevala od kasne neonatalne sepse, dok je letalni ishod veći kod novorođenčadi muškog pola.

U svetu, oko 5-10% novorođenčadi zahtevaju neku vrstu reanimacije neposredno posle rođenja, kao što je taktilna stimulacija ili čišćenje disajnog puta (161). Oko 10 miliona novorođenčadi godišnje zahteva neki stepen asistencije kao inicijaciju započinjanja disanja, i 3-6% svih novorođenčadi (oko 6 miliona novorođenčadi godišnje), zahtevaju primenu osnovnih mera kardiopulmonalne reanimacije (162). Mali procenat novorođenčadi zahteva napredne mere kardiopulmonalne reanimacije koje se odnose na intubaciju, mehaničku ventilaciju i primenu lekova. Gleissner (163) je pokazao da je postnatalna reanimacija, intubacija pacijenta, kao i frekventna endotrachealna sukcija, su

značajni faktori za implikaciju patogenih mikroorganizama kod pacijenata sa intraventrikularnom hemoragijom (IVH).

Primena 100% kiseonika (O₂) kod reanimacije novorođenčeta, nije efektivnija od sobnog vazduha. U dve velike meta analize autori opisuju da je letalni ishod veći kod novorođenčadi koja su reanimirana sa 100% O₂ (164,165). Tako da sada sve više centara koristi sobni vazduh kao inicijalni gas za reanimaciju novorođenčadi u sobi za porođaje (166,167). Koncentracija O₂ manja od 30% (vs 90%) takođe je pokazala benefit u reanimaciji veoma preterminske novorođenčadi, koji su rođeni između 24-28 gestacione nedelje, redukujući oksidativni stres i rizik od nastanka bronhopulmonalne displazije (BDP) (168). U našem istraživanju koncentracija O₂ veća od 30%, koja je korišćena za oksigenaciju preterminske novorođenčadi u prvih 24 sata života je statistički značajan prediktor za nastanak kasne neonatalne sepse.

Intubacija novorođenčeta neposredno posle rođenja povezana je sa nastankom abnormalnog sistemskog fiziološkog odgovora i nastankom IVH, posebno kod novorođenčadi koja nisu premedicirana benzodijazepinima (169). Abnormalni sistemski fiziološki odgovor se prezentuje kao bradikardija, arterijska hipertenzija, plućna hipertenzija, povećanje intrakranijskog pritiska, povećanje moždanog krvnog protoka i desaturacija kiseonika (170,171). Intubacija novorođenčadi u porođajnoj sobi 10 minuta posle rođenja, gde je potrebno više od 1 pokušaja da se pacijent intubira, značajno povećava smrtni ishod ili dovodi do neurorazvojnog oštećenja mozga (171). Sistemska hemodinamska nestabilnost i neadekvatna autoregulacija cerebralnog pritiska koja se dešava za vreme intubacije, rezultira u pasivnosti cerebralnog pritiska sa posledičnim razvojem IVH (126). Intubacija novorođenčeta bez analgezije i sedacije je opravdana samo u urgentnim situacijama kada venki put nije obezbeđen. U našem istraživanju, pokazali smo da je reanimacija nakon rođenja signifikantni prediktor za nastanak kasne neonatalne sepse kao što je opisao i Boo (172). Drugo, konvencionalna mehanička ventilacija pluća, podrazumeva akumulaciju pozitivnog intratorakalnog pritiska koji može otežati venski povratak i dovesti do smanjenja cardiac output-a, što doprinosi razvoju IVH. Upotrebom ranog nazalnog kontinuiranog pozitivnog pritiska (ENCPAP) kod preterminske novorođenčadi sa spontanim disanjem bez intubacije, dolazi do smanjenja incidence ozbiljne IVH sa 12% na 4% (173). U drugoj studiji autori opisuju da smanjenjem upotrebe konvencionalne mehaničke ventilacije sa 84% na 40% dolazi do

signifikantnog smanjenja incidence IVH sa 38% na 16% (174). U našem istraživanju od ukupno 74 ispitanika, 43(58.1%) su bili na mehaničkoj ventilaciji pluća. Najčešće korišćen oblik mehaničke ventilacije je bio konvencionalna mehanička ventilacija u grupi sa sepsom 28(71.8%) i u grupi bez sepse 8(22.9%). Svi pacijenti koji su umrli su bili na konvencionalnoj mehaničkoj ventilaciji 5(100%). Visoka incidenca primene konvencionalnog oblika mehaničke ventilacije kod naših pacijenata može se objasniti kompleksnijim pacijentima sa udruženim komorbiditetima prematuriteta. Upotreba ENCPAP kod naših ispitanika je primenjivana kod 5(6.8%), i to češće kod pacijenata koji nisu imali sepsu 4(11.4%) u odnosu na pacijente koji su imali sepsu 1(2.6%).

Kod zdrave novorođenčadi, nivo C-reaktivnog proteina (CRP) je nizak, ali u neonatalnoj sepsi povećanje nivoa vrednosti CRP-a se dešava ranije nego promena perifernog broja belih krvnih zrnaca i promena telesne temperature. U našem istraživanju smo pokazali da je povećanje nivoa CRP-a u korelaciji sa dužim boravkom u bolnici.

Koncentracija laktata je konvencionalni indikator tkivne hipoksije i široko se koristi za korelaciju mortaliteta kod novorođenčadi (175,176). Autori su u nekoliko studija demonstrirali da postoji pozitivna korelacija između hiperlaktemije i mortaliteta posle kardiohirurških operacija kod dece (177,178). Do danas, nema dostupnih informacija o povezanosti srednje vrednosti laktata merene u prvih 3 dana života i kasne neonatalne sepse. Korišćenjem multivarijantne logističke regresione analize pokazali smo da je srednja vrednost laktata >2 , značajan faktor rizika za nastanak kasne neonatalne sepse. Naše istraživanje navodi na zaključak da rano merenje nivoa laktata, 24 sata pre evaluacije sepse, ima potencijal objektivne prediktivne informacije za nastak kasne neonatalne sepse koja je povezana sa IVH III ili IV stepena.

U našem istraživanju nismo imali smrtni ishod kod pacijenata bez sepse koji su podvrgnuti neurohirurškoj proceduri za derivaciju likvora. Rezultati naše studije ne ukazuju da stepen intraventricularne hemoragije III ili IV, kao i vreme i vrsta neurohirurške tehnike Ommaya rezervoar ili VP šant, su značajni prediktori za letalni ishod. Takođe, rezultati naše studije su pokazali da ne postoji statistički značajna razlika među ispitivanim grupama u pogledu konverzije Ommaya rezervoara u VP šant, niti u slučajevima multiplih revizija u obe ispitivane grupe, što je u korelaciji sa rezultatima koje su publikovali drugi autori (145,146).

Upotrebom multivarijantne logističke regresione analize, pokazali smo da su pneumotoraks, duktus arteriosus persistens (DAP) i bronhopulmonalna displazija (BPD) najznačajniji nezavisni prediktori povezani sa letalnim ishodom.

Pneumotoraks je ozbiljna komplikacija prematuriteta, koja se dešava kod više od 35% novorođenčadi koji su na mehaničkoj ventilaciji zbog respiratornog distres sindroma (RDS) ili aspiracije mekonijuma. Autori navode da pneumotoraks povećava stepen IVH, dok drugi autori nisu našli ovu povezanost (179-185). U prezentovanom istraživanju smo našli snažnu povezanost između pneumotoraksa i letalnog ishoda kod operisane preterminske novorođenčadi sa IVH, što u literaturi do sada nije opisano.

BPD je najčešće udruženo hronično plućno oboljenje povezano sa prematuritetom, i incidenca BPD je direktno povezana sa gestacionom starošću pacijenata. Karakteriše se potrebom za okigenoterapijom nakon 28 dana postnatalne starosti uz prisustvo abnormalnih radiografskih promena, ili nakon 36 nedelja postkonceptijske starosti. Dosta autora je dokazalo povezanost BPD sa nastanakom IVH (186-188). U našem istraživanju smo pokazali da je BPD rizičan faktor letalnog ishoda operisane preterminske novorođenčadi koji su imali kasnu neonatalnu sepsu, što još uvek nije opisano u literaturi.

Duktus arteriosus u prva tri dana života je fiziološki šant, dok kod preterminske novorođenčadi može imati signifikantne kliničke konsekvence. Više od 50% preterminske novorođenčadi starosti <28 gestacione nedelje primaju lekove ili podležu hirurškoj intervenciji za duktus arteriosus persistens (DAP) (189), radi prevencije respiratorne dekompenzacije, oštećenja srca, IVH i oštećenja mozga. Žene koje prenatalno koriste neselektivne ciklooksigenazne (COX) inhibitore kao što je indometacin za tokolizu preterminskog porođaja, rađaju manje dece sa DAP-om. U prethodnim studijama, autori su opisivali povezanost između DAP-a i IVH (190-193), ali još niko nije našao povezanost između DAP-a i letalnog ishoda kod operisane preterminske novorođenčadi sa kasnom neonatalnom sepsom kao što smo mi pokazali u našem istraživanju.

Invazivni postupci i procedure, kao što su intravaskularna kateterizacija, produžena mehanička ventilacija, odsustvo enteralne ishrane, produžena parenteralna ishrana, prolongirana hospitalizacija spadaju u grupu faktora koji takođe doprinose većoj učestalosti kasne neonatalne sepe.

Strategije za prevenciju kasne neonatalne sepse podrazumevaju stroge procedure higijene ruku medicinskih radnika koji dolaze u kontakt sa novorođenčadi, negu kože novorođenčeta, ishrana majčinim mlekom, administracija imunoglobulina i antimikotika, obustavu invazivnih procedura kada nisu neophodne, kao i standardizaciju procesa vezanih za održavanje centralnih venskih linija. Sve opisane preventivne mere predstavljaju ekonomski važne strategije koje dovode do nižih troškova lečenja, kraće hospitalizacije i smanjenja učestalosti kasne neonatalne sepse (194-201).

U našem istraživanju, povezanost između rekurentne kasne neonatalne sepse i smrtnog ishoda posle neurohirurške operacije, može se objasniti kao rezultat postojećih postoperativnih komorbiditeta povezanih sa nepovoljnim ishodom. Gram negativni, polimikrobni i gljivični mikroorganizmi koji su uzročnici rekurentnih epizoda kasne neonatalne sepse, šant infekcija i obstrukcija, mogu da dovedu do produžene mehaničke ventilacije pluća i razvoja postoperativnih komplikacija uključujući i letalni ishod (45,132,133,145-147, 199-203).

6. ZAKLJUČCI

Na osnovu postavljenih ciljeva, analizom dobijenih rezultata kod operisane pretermijske novorođenčadi sa PHH mogu se doneti sledeći zaključci:

- 1) Prediktori za nastanak kasne neonatalne sepse su: pol, reanimacija nakon rođenja i srednja vrednost laktata >2 .
- 2) Protokol lečenja novorođenčadi u neonatalnoj jedinici za intenzivno lečenje u cilju prevencije kasne neonatalne sepse podrazumeva:
 - Stroge higijenske mere zdravstvenog osoblja
 - Ishranu novorođenčadi majčinim mlekom
 - Obustavu invazivnih procedura kada nisu neophodne
 - Standardizaciju procesa vezanih za održavanje centralnih venskih linija
 - Empirijsku upotrebu gentamicina+flukloksacilina ili gentamicina+amoksicilina
 - Kod dokazane infekcije gde je Stafilokokus kogulaza negativna bakterija uzročnik, indicovana je upotreba Vankomicina kao inicijalne antibiotske terapije, za ostale kauzativne uzročnike, upotreba antibiotika se određuje na osnovu antibiograma.
- 3) Neurohirurški zahvati su relativno bezbedni kod novorođenčadi sa PHH bez kasne neonatalne sepse nakon rođenja. Međutim, ako je prisutna kasna neonatalna sepsa, duktus arteriosus persistens, bronhoplumonarna displazija i pneumotoraks značajno povećavaju rizik za letalni ishod posle operacije.
- 4) Način postoperativnog anesteziološkog lečenja obuhvata prevenciju postoperativne infekcije primenom ceftriaksona 100 mg/kg, pet dana posle završene neurohirurške intervencije. Ukoliko je moguće pacijenta ekstubirati na kraju neurohirurške intervencije ili koristiti neinvazivne tehnike mehaničke ventilacije pluća. Održavati gasne analize u okviru referentnih vrednosti, telesnu temperaturu, spontanu diurezu, hemodinamski i elektrolitni balans.

7. LITERATURA

- 1) Rosenberg RE, Ahmed AS, Ahmed S, et al. Determining gestational age in low-resource setting validity of last menstrual period. *J Health Popul Nutr* 2009;27:332-8.
- 2) Lawn JE, Cousens S, Zupan J. 4 million neonatal deaths: When? Where? Why? *Lancet* 2005;365:891-900.
- 3) Beck S, Wojdyla D, Say L, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organization* 2010;88:31-38.
- 4) Darmstadt GL, Lee AC, Cousens S, et al. 60 Million non-facility births: who can deliver in community settings to reduce intrapartum related deaths? *Int J Gynecol Obstetr* 2009;107:S89-112.
- 5) Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet* 2002;360:1489-97.
- 6) Rajaratnam JK, Marcus JR, Flaxman AD, et al. Neonatal, postneonatal, childhood, and under-5 mortality for 187 countries, 1970-2010: a systemic analysis of progress towards Millennium Development Goal 4. *Lancet* 2010;375:1988-2008.
- 7) World Health Organisation Manual of the International statistical classification of disease, injuries and causes of death, 1977, 9th revision, WHO, Geneva.
- 8) Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 2008;371:261-9.
- 9) Ananth CV, Vintzileos AM. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19:773-82.
- 10) Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, et al. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstetric Gynecol* 2004;103:551-63.
- 11) Sfakianaki AK, Norwitz ER. Mechanisms of progesterone action in inhibiting prematurity. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19:763-72.
- 12) Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alfa-hydroxyprogesterone captoate. *N Engl J Med* 2003;348:2379-85.

- 13) Romero R, Espinoza J, Kusanovic J, et al. Preterm parturition syndrome. *Br J Obstet Gynecol* 2006;113:17-42.
- 14) Goldenberg RL, Culhane JF. Pregnancy health status and the risk of preterm delivery. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:89-90.
- 15) Goldenberg RL, Goepfert AR, Ramsey PS. Biochemical markers for the prediction of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:S36-46.
- 16) Smith LK, Draper ES, Manktelow BN, et al. Socioeconomic inequalities in very preterm birth rates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F11-4.
- 17) Thompson JM, Irgens LM, Rasmussen S, et al. Secular trends an socio-economic status and the implications for preterm birth. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006;20:182-7.
- 18) Conde-Agudelo A, Rosas-Bermudez A, Kafury-Goeta AC. Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes:a meta analysis. *JAMA* 2006;295:1809-23.
- 19) Smith GC, Pell JP, Dobbie R. Interpregnancy interval and risk of preterm birth and neonatal death:retrospective cohort study. *BMJ* 2003;327:313.
- 20) Neggers Y, Goldenberg RL. Some thoughts on body mas index, micronutrient intakes and pregnancy outcome. *J Nutr* 2003;133:1737S-40S.
- 21) Krupa FG, Faltin D, Cecatti JG, et al. Predictors of preterm birth. *Int J Gineacol Obstet* 2006;94:5-11.
- 22) Challis JR, Smith SK. Fetal endocrine sigals and preterm labour. *Biol Neonate* 2001;79:163-7.
- 23) Sheldon J, Riches P, Gooding R, et al. C-reactive protein and its cytokine mediators in intensive-care patients. *Clin Chem* 1993;39:147-50.
- 24) Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. *Nicotine Tob Res* 2004;6:S125-40.
- 25) Gavin NI, Gaynes BN, Lohr KN, et al. Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. *Obst Gynecol* 2005;106:1071-83.
- 26) Orr ST, James SA, Prince CB. Maternal prenatal depressive symptoms and spontaneous preterm birth among African American women in Baltimore, Maryland. *Am J Epidemiol* 2002;156:797-802.

- 27) Goldenberg RI, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000;342:1500-7.
- 28) Andrews WW, Goldenberg RL, Hauth JC, et al. Endometrial microbial colonization and plasma cell endometritis after spontaneous or indicated preterm versus term delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:739-45.
- 29) Gomez R, Romero R, Ghezzi F, et al. The fetal inflammatory response syndrome (FIRS). *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:194-202.
- 30) Yoon BH, Romero R, Prk JS, et al. Fetal exposure to an intra-amniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of three years. *Am Obstet Gynecol* 2000;182:675-81.
- 31) Vilar J, Abalos E, Carroli G, et al. Heterogeneity of perinatal outcomes in the preterm delivery syndrome. *Obstet Gynecol* 2004;104:78-87.
- 32) Locksmith GJ, Chin A, Vu T, et al. High compared with standard gentamicin dosing to chorioamnionitis: a comparison of maternal and fetal serum drug levels. *Obstet Gynecol* 2005;105:473-9.
- 33) Impey LW, Greenwood CE, Black RS, et al. The relationship between intrapartum maternal fever and neonatal acidosis as risk factors for neonatal encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:49.
- 34) Boghossian NS, Page GP, Bell EF, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight infant from singleton and multiple-gestation births. *J Pediatr* 2013;162:1120-4.
- 35) Vergnano S, Menson E, Kennea N, et al. Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96:F9-14.
- 36) Haque KN. Defining common infections in children and neonates. *J Hosp Infect* 2007;65:110-4.
- 37) Kermorvant-Duchemin E, Laborie S, Rabilloud M, et al. Outcome and prognostic factors in neonates with septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2008;9:186-91.
- 38) Wynn JL, Neu J, Moldawer LL, et al. Potential of immunomodulatory agents for prevention and treatment of neonatal sepsis. *J Perinatol* 2009;29:79-88.
- 39) Levy O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Nat Rev Immunol* 2007;7:379-90.

- 40) Jean-Babtiste E. Cellular mechanisms in sepsis. *J Intensive Care Med* 2007;22:63-72.
- 41) Shah DK, Doyle LW, Anderson PJ, et al. Adverse neurodevelopment in preterm infants with postnatal sepsis or necrotizing enterocolitis is mediated by white matter abnormalities on magnetic resonance imaging at term. *J Pediatr* 2008;153:170-5.
- 42) Qazi SA, Stoll BJ. Neonatal sepsis: a major global public health challenge. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:51-2.
- 43) Tsai MH, Hsu JF, Chu SM, et al. Incidence, clinical characteristics, and risk factors for adverse outcome in neonates with late onset sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:e7-e13.
- 44) Hammoud MS, Al-Taiar A, Thalib L, et al. Incidence, aethiology and resistance of late-onset neonatal sepsis: a five-year prospective study. *J Paediatr Child Health* 2012;48:604-9.
- 45) Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002;110:285-91.
- 46) Thaver D, Zaidi AK: Burden of neonatal infections in developing countries: a review of evidence from community-based studies. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:S3-9.
- 47) Meem M, Modak JK, Mortuza R, et al: Biomarkers for diagnosis of neonatal infections: A systemic analysis of their potential as a point-of-care diagnostics. *J Glob Health* 2011;1:201-9.
- 48) Holmes A, Dore CJ, Saraswatula A, et al. Risk factors and recommendations for rate stratification for surveillance of neonatal healthcare-associated bloodstream infections. *J Hosp Infect* 2008;68:66-72.
- 49) Adamson V, Mitt P, Pisarev H, et al. Prolonged outbreak of *Serratia marcescens* in Tartu University Hospital: a case-control study. *BMC Infect Dis* 2012;10:12-281.
- 50) Malathi I, Millar MR, Leeming JP, et al. Skin disinfection in preterm infants. *Arch Dis Child* 1993;69:312-6.

- 51) Ruderman JW, Morgan MA, Klein AH. Quantitative blood cultures in the diagnosis of sepsis in infants with umbilical and Broviac catheters. *J Pediatr* 1988;112:748-51.
- 52) Dietzman DE, Fischer GW, Schoenknecht FD. Neonatal *Escherichia coli* septicemia-bacterial counts in blood. *J Pediatr* 1974;85:128-30.
- 53) Solorzano-Santos F, Miranda-Novales MG, Leanos-Miranda B, et al. A blood micro-culture system for the diagnosis of bacteremia in pediatric patients. *Scand J Infect Dis* 1998;30:481-3.
- 54) Noel GJ, Laufer DA, Edelson PJ. Anaerobic bacteriemia in a neonatal intensive care unit: an eighteen-year experience. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7:858-62.
- 55) Pichichero ME, Todd JK. Detection of neonatal bacteremia. *J Pediatr* 1979;19:127-31.
- 56) Pierce JR, Merenstein GB, Stocker JT. Immediate postmortem cultures in an intensive care nursery. *Pediatr Infect Dis* 1984;3:510-3.
- 57) Holt DE, Halket S, de Louvois J, et al. Neonatal meningitis in England and Wales: 10 years on. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84:F85-9.
- 58) Shattuck KE, Chonmaitree T. The changing spectrum of neonatal meningitis over a fifteen-year period. *Clin Pediatr (Phila)* 1992;3:130-6.
- 59) Garges HP, Moody MA, Cotton CM, et al. Neonatal meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, and cerebrospinal fluid parameters? *Pediatrics* 2006;117:1094-100.
- 60) Hamada S, Vearncombe M, McGeer A, et al. Neonatal group B streptococcal disease: incidence, presentation, and mortality. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008;21:53-7.
- 61) Schwersenski J, McIntyre L, Bauer CR. Lumbar puncture frequency and cerebrospinal fluid analysis in the neonate. *Am J Dis Child* 1991;145:54-8.
- 62) Eldadah M, Frankel LD, Hiatt IM, et al. Evaluation of routine lumbar punctures in newborn infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:243-6.
- 63) Sherman MP, Goetzman BW, Alfors CE, et al. Tracheal aspiration and its clinical correlates in the diagnosis of congenital pneumonia. *Pediatrics* 1980;65:258-63.

- 64) Booth GR, Al-Hosni M, Ali A, et al. The utility of tracheal aspirate cultures in the immediate neonatal period. *J Perinatol* 2009;29:493-6.
- 65) Harris H, Wirtschafter D, Cassady G. Endotracheal intubation and its relationship to bacterial colonization and systemic infection of newborn infants. *Pediatrics* 1976;58:816-23.
- 66) DiGeronimo RJ. Lack of efficacy of the urine culture as part of the initial workup of suspected neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:764-6.
- 67) Tamim MM, Alesseh H, Aziz H. Analysis of the efficacy of urine culture as part of sepsis evaluation in the premature infant. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:805-8.
- 68) 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: e77.
- 69) Greenberg DN, Yodar BA. Changes in the differential white blood cell count in screening for group B streptococcal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:886-9.
- 70) 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;22:430-4.
- 71) Philip AG. Response of C-reactive protein in neonatal group B streptococcal infection. *Pediatr Infect Dis* 1985;4:145-8.
- 72) Benitz WE, Han MY, Madan A, et al. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics* 1998;102:E41.
- 73) Fowlie PW, Schmidt B. Diagnostic tests for bacterial infection from birth to 90 days-a systemic review. *Arch Dis Child Neonatal Ed* 1998;78:F92-8.
- 74) Dollner H, Vatten L, Austgulen R. Early diagnosis markers for neonatal sepsis: comparing C-reactive protein, interleukin 6, soluble tumor necrosis factor receptors and soluble adhesion molecules. *J Clin Epidemiol* 2001;54:1251-7.
- 75) Garland SM, Bowman ED. Reappraisal of C-reactive protein as a screening tool for neonatal sepsis. *Pathology* 2003;35:240-3.
- 76) Pourcyros M, Bada HS, Korones SB, et al. Significance of serial C-reactive protein responses in neonatal infection and other disorders. *Pediatrics* 1993;92:431-5.

- 77) Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1605-8.
- 78) Gendrel D, Assicot M, Raymond J, et al. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr* 1996; 128:570-3.
- 79) Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, et al. C-reactive protein, interleukin 6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clin Chem* 2003;49:60-8.
- 80) Monneret G, Lobaune JM, Isaac C, et al. Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediatr* 1997;209-12.
- 81) Sache C, Dressler F, Hankel E. Increased serum procalcitonin in newborn infants without infection. *Clin Chem* 1998;44:1343-4.
- 82) Lapillone A, Bassoon E, Monneret G, et al. Lack of specificity of procalcitonin for sepsis diagnosis in premature infants. *Lancet* 1988;351:1211-2.
- 83) Bonac B, Derganc M, Wraber B, et al. Interleukin-8 and procalcitonin in early diagnosis of early severe bacterial infection in critically ill neonates. *Pflugers Arch* 2000;440: R72-4.
- 84) Ng PC, Lam HS: Biomarkers in neonatology: the next generation of tests. *Neonatology* 2012;102:145-51.
- 85) Kemna E, Pickkers P, Nemeth E, et al. Time-course analysis of hepcidin, serum iron, and plasma cytokine in humans injected with LPS. *Blood* 2005;106:1864-6.
- 86) Polin RA, Randis TM. Biomarkers for late-onset neonatal sepsis. *Genome Med* 2010;2:58.
- 87) Birle A, Nebe CT, Gessler P. Age-related low expression of HLA-DR molecules of term and preterm newborns with and without signs of infection. *J Perinatol* 2003;23:294-9.
- 88) Kluckow M, Seri I, Evans N. Echocardiography and neonatologist. *Pediatr Cardiol* 2008;29:1043-7.
- 89) Kluckow M, Seri I, Evans N. Functional echocardiography: an emerging clinical tool for the neonatologist. *J Pediatr* 2007;150:125-30.

- 90) Evans N, Kluckow M, Simmons M, et al. Which to measure, systemic or organ blood flow? Middle cerebral artery and superior vena cava flow in very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;87:F181-4.
- 91) Kluckow M, Evans N. Superior vena cava flow in newborn infants: a novel marker of systemic blood flow. *Arch Dis Fetal Neonatal Ed* 2000;82:F182-7.
- 92) Hunt RW, Evans N, Rieger I, et al. Low superior vena cava flow and neurodevelopment at 3 years in very preterm infants. *J Pediatr* 2004;145:588-92.
- 93) Milten J, Pichova K, Dempsey EM. Bedside detection of low systemic flow in the very low birth weight infant on day 1 of life. *Eur J Pediatr* 2009;168:809-13.
- 94) Fortune PM, Wagstaff M, Petros AJ. Cerebro-splanchnic oxygenation ratio (CSOR) using near infrared spectroscopy may be able to predict splanchnic ischemia in neonates. *Intensive Care Med* 2001;27:1401-7.
- 95) Johnson BA, Hoffman GM, Tweddell JS, et al. Near-infrared spectroscopy in neonates before palliation of hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg* 2009;87:571-7.
- 96) Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008;34:17-60.
- 97) Brierley J, Carcillo JA, Choong K, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine 2009;37:666-88.
- 98) 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;110:690-5.
- 99) Roberts JD Jr, Fineman JR, Morin FC 3rd, et al. Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. The Inhaled Oxide Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:605-10.
- 100) Maclaren G, Butt W. Extracorporeal membrane oxygenation and sepsis. *Crit Care Resusc* 2007;9:76-80.
- 101) Parker MM, Hazelzet JA, Carcillo JA. Pediatric considerations. *Crit Care Med* 2004;32:S591-4.

- 102) Dempsey EM, Al Hazzani F, Barrington KJ. Permissive hypotension in the extremely low birth weight infant with signs of good perfusion. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:F241-4.
- 103) Cayabyab R, McLean CW, Seri I. Definition of hypotension and assessment of hemodynamics in the preterm neonate. *J Perinatol* 2009;29:S58-62.
- 104) Evans N. Which inotrope for which baby? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91:F213-20.
- 105) Seri I, Noori S. Diagnosis and treatment of neonatal hypotension outside the transitional period. *Early Hum Dev* 2005;81:405-11.
- 106) Osborn DA, Evans N, Klucow M, et al. Low superior vena cava flow and effect of inotropes on neurodevelopment to 3 years in preterm infants. *Pediatrics* 2007;120:372-80.
- 107) Munro MJ, Walker AM, Barfield CP. Hypotensive extremely low birth weight infants have reduced cerebral blood flow. *Pediatrics* 2004;114:1591-6.
- 108) Sari I. Circulatory support of the sick preterm infant. *Semin neonatal* 2001;6:85-95.
- 109) Goldberg RN, Chung D, Goldman SL, et al. The association of rapid volume expansion and intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *J Pediatr* 1980;96:1060-3.
- 110) McKiernan CA, Lieberman SA. Circulatory shock in children: an overview. *Pediatr Rev* 2005;26:451-60.
- 111) Pellicer A, Valverde E, Elorza MD, et al. Cardiovascular support for low birth weight and cerebral hemodynamics: a randomized, blinded, clinical trial. *Pediatrics* 2005;115:1501-12.
- 112) Osborn D, Evans N, Kluckow M. randomized trial of domutamine versus dopamine in preterm infants with low systemic blood flow. *J Pediatr* 2002;140:183-91.
- 113) Osborn DA, Pardisis M, Evans N. The effect of inotropes on morbidity and mortality in preterm infants with low systemic or organ blood flow. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD005090.

- 114) Paradisis M, Evans N, Kluckow M, et al. Randomized trial of milrinone versus placebo for prevention of low systemic blood flow in very preterm infants. *J Pediatr* 2009;154:189-95.
- 115) Leone M, Martin C. Role of terlipressin in treatment of infants and neonates with catecholamine-resistant septic shock. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2008;22:323-33.
- 116) Meyer S, Gottschling S, Baghai A, et al. Arginine-vazopressin in catecholamine-refractory septic versus non septic shock in extremely low birth weight infants with acute renal injury. *Crit Care* 2006;10:R71.
- 117) Seri I, Tan R, Evans J. Cardiovascular effects of hydrocortisone in preterm infants with pressor-resistant hypotension. *Pediatrics* 2001;107:1070-4.
- 118) Noori S, Friedlich P, Wong P, et al. Hemodynamic changes after low-dosage hydrocortisone administration in vasopressor-treated preterm and term neonates. *Peditrics* 2006;118:1456-66.
- 119) Fernandez EF, Watterberg KL. Relative adrenal insufficiency in preterm and term infant. *J Perinatol* 2009;29(suppl 2):S44-9.
- 120) Emery EF, Greenough A, Gamsu HR. Randomised controlled trial of colloid infusions in hypotensive preterm infants. *Arch Dis Child* 1992;67:1185-8.
- 121) Neu J, Huang Y. Nutrition of premature and critically ill neonates. *Nestle Nutr Workshop Ser. Clin Perform Programme* 2003;8:171-81.
- 122) Park W, Paust H, Schroder H. Lipid infusion in premature infants suffering from sepsis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1984;8:290-2.
- 123) Toce SS, Keenan WJ. Lipid intolerance in newborns is associated with hepatic dysfunction but not infection. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:1249-53.
- 124) Basu R, Muller DP, Eaton S, et al. Lipid peroxidation can be reduced in infants on total parenteral nutrition by promoting fat utilisation. *J Pediatr Surg* 1999;34:255-9.
- 125) Pierro A. Metabolism and nutritional support in the surgical neonate. *J Pediatr Surg* 2002;37:811-22.

- 126) 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:F4-8.
- 127) Russell AB, Sharland M, Heath PT. Improving antibiotic prescribing in neonatal units: time to act: *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2012;97:F141-6.
- 128) Fernando AM, Heath PT, Menson EN. Antimicrobial policies in the neonatal units of the United Kingdom and republic Ireland. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:743-5.
- 129) Resigade JP, Raulin O, Picaud JC, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus capitis* with reduced vancomycin susceptibility causes late-onset neonatal sepsis in intensive care neonates. *PloS One* 2012;7:e31548.
- 130) Bersani I, Speer CP. Nosocomial sepsis in neonatal intensive care: inevitable or preventable? *Z Geburtshilfe Neonatol* 2012;216:186-90.
- 131) Aggarwal R, Gathwala G, Yadav S, et al. Selenium Supplementation for Prevention of Late-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Preterm Neonates. *J of Tropical Pediatrics* 2016;62:185-93.
- 132) du Plessis AJ. The role of systemic hemodynamic disturbances in prematurity-related brain injury. *J Child Neurol* 2009;24:1127-40.
- 133) Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010;126:443-56.
- 134) Murphy BP, Inder TE, Rooks V, et al. Posthaemorrhagic ventricular dilatation in the premature infant: natural history and predictors of outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2002;87:F37-41.
- 135) Vassilyadi M, Tataryn Z, Shamji MF, et al. Functional outcomes among premature infants with intraventricular hemorrhage. *Pediatr Neurosurg* 2009;45:247-55.
- 136) du Plessis AJ. Cerebrovascular injury in premature infants: current understanding and challenges for future prevention. *Clin Perinatol* 2008;35:609-41.
- 137) Fanaroff JM, Fanaroff AA. Blood pressure disorders in the neonate: hypotension and hypertension. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11:174-81.

- 138) O'Leary H, Gregas MC, Limperopoulos C, et al. Elevated cerebral pressure passivity is associated with prematurity-related intracranial hemorrhage. *Pediatrics* 2009;124:302-9.
- 139) Verhagen EA, Ter Horst HJ, Keating P, et al. Cerebral oxygenation in preterm infants with germinal matrix-intraventricular hemorrhages. *Stroke* 2010;41:2901-7.
- 140) Papile LA, Burstein J, Burstein R, et al. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Perinatol*.1978;92:529-534.
- 141) El-Dib M, Massaro AN, Bulas D, et al. Neuroimaging and neurodevelopmental outcome of premature infants. *Am J Perinatol* 2010;27:803-18.
- 142) Kennedy CR, Ayers S, Campbell MJ, et al. Randomized, controlled trial of acetazolamide and furosemide in posthemorrhagic ventricular dilatation in infancy: follow-up at 1 year. *Pediatrics* 2001;108:597-607.
- 143) Whitelaw A, Kennedy CR, Brion LP. Diuretic therapy for newborn infants with posthemorrhagic ventricular dilatation. *Cochrane Database Sys Rev* 2001;2:CD002270.
- 144) Van Haastert IC, Groenendaal F, Uiterwaal CS, et al. Decreasing incidence and severity of cerebral palsy in prematurely born children. *J Pediatr* 2011;159:86-91.
- 145) Tröbs RB, Sander V. Posthemorrhagic hydrocephalus in extremely low birth weight infants: Ommaya Reservoir vs. ventriculoperitoneal shunt. *Childs Nerv Syst* 2015;31:1261-6.
- 146) Christian EA, Melamed EF, Peck E, et al. Surgical management of hydrocephalus secondary to intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *J Neurosurg Pediatr* 2016;17:278-84.
- 147) Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. *JAMA* 2015; 314:1039-51.
- 148) Greenberg RG, Kandefér S, Do BT, et al. Late-onset sepsis in extremely preterm infants: 2000-2011. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36:774-9.

- 149) Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, et al. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics* 2005;116:595-602.
- 150) Scavarda D, Bednarek N, Litre F, et al. Acquired aqueductal stenosis in preterm infants: an indication for neuroendoscopic third ventriculostomy. *Childs Nerv Syst* 2003;19:756-9.
- 151) Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr Res* 2010;67:1-8.
- 152) Cooke RW. Factors associated with periventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *Arch Dis Child* 1981;56:425-31.
- 153) Horbar JD, Edwards EM, Greenberg LT, et al. Variation in performance of neonatal intensive care units in the United States. *JAMA* 2017;171:e164396.
- 154) Robinson S. Neonatal posthemorrhagic hydrocephalus from prematurity: pathophysiology and current treatment concepts. *J Neurosurg Pediatr* 2012; 9:242-58.
- 155) Makhoul IR, Sujov P, Smolkin T, et al. Epidemiological, clinical, and microbiological characteristics of late-onset sepsis among very low birth weight infants in Israel: a national survey. *Pediatrics* 2002;109:34-9.
- 156) Levit O, Bhandari V, Li FY, et al. Clinical and laboratory factors that predict death in very low birth weight infants presenting with late-onset sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:143-6.
- 157) Bernette AR, Myers BJ, Berg CS, et al. Sodium intake and intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *Ann Neurol* 2010;67:817-23.
- 158) Rastogi S, Olmez I, Bhutada A, et al. NCI classification of thrombocytopenia in extremely preterm neonates and its association with mortality. *J Perinat Med* 2011;39:65-9.
- 159) Hornik CP, Fort P, Clark RH, et al. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum Dev* 2012;88:S69-74.
- 160) Gerdes JS, Polin EA. Sepsis screen in neonates with evaluation of plasma fibronectin. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:443-6.
- 161) Bang AT, Bang RA, Baitule SB, et al. Management of birth asphyxia in home deliveries in rural Gadchiroli: the effect of two types of birth attendants and

- resuscitating with mouth-to-mouth, tube-mask or bag mask. *J Perinatol* 2005;25:S82-91.
- 162) Perlman JM, Risser R. Cardiopulmonary resuscitation in delivery room. Associated clinical events. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:20-5.
- 163) Gleissner M, Jorch G, Avenarius S. Risk factors for intraventricular hemorrhage in birth cohort 3721 premature infants. *J Perinat Med* 2000;28:104-10.
- 164) Davis PG, Tan A, O'Donnell CP, et al. resuscitation of newborn infants with 100% oxygen or air: a systemic review and meta-analysis. *Lancet* 2004; 364:1329-33.
- 165) Saugstad OD, Ramji S, Vento M. Resuscitation of depressed newborn infants with ambient air or pure oxygen: a meta-analysis. *Biol Neonate* 2005;87:27-37.
- 166) O'Donnell CP, Davis PG, Morley CJ. Neonatal resuscitation: review of ventilation equipment and survey of practice in Australia and New Zealand. *J Pediatr Child Health* 2004;40:208-12.
- 167) Hansman G. Neonatal resuscitation on air; it is time to turn down the oxygen tanks.[published correctin appears in *Lancet* 2005;365(9456):386]. *Lancet* 2004;364(9442):1293-4.
- 168) Vento M, Moro M, Escrig R, et al. Preterm resuscitation with low oxygen causes less oxidative stress. inflammation, and chronic lung disease. *Pediatrics* 2009;124:e439-49.
- 169) Kumar P, Denson SE, Mancuso TJ. Committee on Fetus and Newborn, Section on Anesthesiology and Pain Medicine. Premedication for nonemergency endotracheal intubation in the neonate. *Pediatrics* 2010;125:608-15.
- 170) Kaiser JR, Gauss CH, Williams DK. Tracheal suctioning is associated with prolonged disturbances of cerebral hemodynamics in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2008;28:34-41.
- 171) Wallenstein MB, Birnie KL, Arain YH, et al. Failed endotracheal intubation and adverse outcomes among extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2016;36:112-5.

- 172) Boo NY, Cheah IG. Factors associated with inter-institutional variation in sepsis rates of very-low-birth-weight infants in 34 Malaysian neonatal intensive care units. *Singapore Med J* 2016;57:144-52.
- 173) Aly H, Milner JD, Patel K, et al. Does the experience with the use of nasal continuous positive airway pressure improve over time in extremely low birth weight infants? *Pediatrics* 2004;114:797-802.
- 174) Lindner W, Vossbeck S, Hummler H, et al. Delivery room management of extremely low birth weight infants: spontaneously breathing or intubation? *Pediatrics* 1999;103:961-7.
- 175) da Silva S, Hennebert N, Denis R, et al. Clinical value of a single postnatal lactate measurement after intrapartum asphyxia. *Acta Paediatr* 2000;89:320-3.
- 176) Cheung PY, Etches PC, Weardon M. Use of plasma lactate to predict early mortality and adverse outcome after neonatal extracorporeal membrane oxygenation: a prospective cohort in early childhood. *Crit Care Med* 2002;30:2135-9.
- 177) Charpie JR, Dekeon MK, Goldberg CS, et al. Serial blood lactate measurements predict early outcome after neonatal repair or palliation for complex congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:73-80.
- 178) Munoz R, Laussen PC, Palacio G, et al. Changes in whole blood lactate levels during cardiopulmonary bypass for surgery for congenital cardiac disease: an early indicator of morbidity and mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:155-62.
- 179) Hill A, Perlman JM, Volpe JJ: Relationship of pneumothorax to occurrence of intraventricular hemorrhage in the premature newborn. *Pediatrics* 1982;69:144-9.
- 180) Lipscomb AP, Thorburn RJ, Reynolds EO, et al. Pneumothorax and cerebral hemorrhage in preterm infants. *Lancet* 1981;1:414-6.
- 181) Pishva N, Parsa G, Saki F, et al. Intraventricular hemorrhage in premature infants and its association with pneumothorax. *Acta Med Iran* 2012;50: 473-6.
- 182) Sarkar S, Bhagat I, Dechert R, et al. Severe intraventricular hemorrhage in preterm infants: comparison of risk factors and short-term neonatal

- morbidities between grade 3 and grade 4 intraventricular hemorrhage. *Am J Perinatol* 2009;26:419-24.
- 183) Van de Bor M, Van Bel F, Lineman R, et al. Perinatal factors and periventricular-intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Am J Dis Child* 1986;140:1125-30.
- 184) Vohr B, Ment LR. Intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *Early Hum Dev* 1996;44:1-16.
- 185) Wallin LA, Rosenfeld CR, Laptook AR, et al. Neonatal intracranial hemorrhage: II. Risk factor analysis in an inborn population. *Early Hum Dev* 1990;23:129-37.
- 186) Cekmez F, Tanju I, Canpolat F, et al. Mean plated volume in very preterm infants: a predictor of morbidities? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:134-7.
- 187) Dani C, Poggi C, Barp J, et al. Mean platelet volume and risk of bronchopulmonary dysplasia and intraventricular hemorrhage in extremely preterm infants. *Am J Perinatol* 2011;28:551-6.
- 188) Hussein NF, Helaly NSE, Abdel Ghany EA, et al. Relationship between mean platelet volume and bronchopulmonary dysplasia and intraventricular hemorrhage in very low birth weight neonates. *J Am Sci* 2012;8:544-60.
- 189) Clyman RI: Ibuprofen and patent ductus arteriosus. *N Engl J Med* 2000; 343:728-30.
- 190) Behjati S, Emami-Naeini P, Nejat F, et al. Incidence of hydrocephalus and the need to ventriculoperitoneal shunting in premature infants with intraventricular hemorrhage: risk factors and outcome. *Childs Nerv Syst* 2011; 27: 985-9.
- 191) Lee JY, Kim HS, Jung E, et al. Risk factors for periventricular-intraventricular hemorrhage in premature infants. *J Korean Med Sci* 2010;25:418-24.
- 192) Letshwiti JB, Semberova J, Pichova K, et al. A conservative treatment of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *Early Hum Dev* 2017;104: 45-9.

- 193) Linder N, Haskin O, Levit O, et al. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pediatrics* 2003;111: e590-5.
- 194) Lian C, Xie Z, Wang Z, et al. Pediatric preoperative risk factors to predict postoperative ICU admission and death from a multicenter retrospective study. *Paediatr Anaesth* 2016;26:637-43.
- 195) Kaplan HC, Lannon C, Walsh MC, et al. Ohio statewide quality-improvement collaborative to reduce late-onset sepsis in preterm infants. *Pediatrics* 2011;127:427-35.
- 196) Wirtschafter DD, Powers RJ, Pettit JS. Nosocomial infection reduction in VLBW infants with a statewide quality-improvement model. *Pediatrics* 2011;127:419-26.
- 197) Shane AL, Stoll BJ. Neonatal sepsis: progress towards improved outcomes. *J Infect* 2014; 68: S24-S32.
- 198) Schulman J, Stricof R, Stevens TP, et al. Statewide NICU central-line associated bloodstream infection rates decline after bundles and checklist. *Pediatrics* 2011;127:436-44.
- 199) Jansen US, Knudsen JD, Wehberg S, et al. Risk factors for recurrence and death after bacteriemia: a population-based study. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1148-54.
- 200) Jansen US, Knudsen JD, Ostergaard C, et al. Recurrent bacteriemia: a 10-year regional population-based study of clinical microbiological risk factors. *J Infect* 2010;60:191-9.
- 201) Periman SE, Saiman L, Larson EL. Risk factors for late-onset health care-associated bloodstream infections in patients in neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control*. 2007;35(3):17-82.
- 202) Samanta S, Ferrer K, Breathnach A, et al. Risk factors for late onset gram-negative infections: a case control study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96(1):F15-F18.
- 203) 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(3):175-80.

PHH-posthemoragični hidrocefalus
IVH-intraventrikularna hemoragija
KNS-kasna neonatalna sepsa
LONS-late onset neonatal sepsis
VP-ventrikuloperitonealni
GN-gestaciona starost
CRP-C reaktivni protein
BMI-bodi mas indeks
TNF-tumor nekrotični faktor
SIRS-sindrom sistemskog inflamatornog odgovora
MODS-multipla organska disfunkcija
CoNS-stafilokokus koagulaza negativna bakterija
E.coli-escherichia coli
PCT-prokalcitonin
FE-ehokardiografija
NIRS-spektrometrija u opsegu bliskom infracrvenom svetlu
NO-azot oksidul
SaO₂-periferna saturacija krvi kiseonikom
HFMV-visoko frekventna oscilatorna mehanička ventilacija
ECMO-ekstrakorporalna membranozna oksigenacija pluća
MAP-srednji arterijski pritisak
ARDS-akutni respiratorni distres sindrom
PHVD-periventrikularni hemoragijski infarkti
CT-kompijuterizovana tomografija
NMR-nuklearna magnetna rezonanca
PET-pozitronska emisiona tomografija
PIVH-peri intraventrikularna hemoragija
VA-ventrikuloatrijalni
Hb-hemoglobin

Ht-hematokrit

PT- protrombinsko vreme

APTT-aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme

ASA-PS skor-The American Society of Anaesthesiologists Physical Status Score

O₂-kiseonik

ENCPAP-rani nazalni CPAP

DAP-ductus arteriosus persistens

BPD-bronchopulmonalna displazija

RDS-respiratorni distres sindrom

ICP-intrakranijalni pritisak

NEC-nekrotični enterokolitis

CSF-cerebrospinalna tečnost

VAP-pnumonija uzrokovana ventilatorom

PaCO₂-parcijalni pritisak ugljen dioksida

CO₂-ugljen dioksid

BIOGRAFIJA

Dr Marija Stević rođena je 20.03.1974. god. U Beogradu, gde je završila osnovnu i srednju školu. Diplomirala je na Medicinskom fakultetu u Beogradu 2001. godine sa prosečnom ocenom 8,63.

Nakon obavljenog obaveznog lekarskog staža položila je stručni ispit 2002. godine. Specijalizaciju iz anesteziologije sa reanimatologijom započela je u septembru 2002. godine a specijalistički ispit je položila u januaru 2007. godine sa odličnom ocenom pred komisijom Prof. dr Dragan Vučović (predsednik), doc.dr Vita Ranković i doc.dr Nada Popović.

Od 2006. godine je u stalnom radnom odnosu na Univerzitetnoj dečjoj klinici u Beogradu, u službi anestezije sa reanimatologijom.

Specijalističke akademske studije iz humane reprodukcije, perinatologije i neonatologije završila je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu. Završni rad pod nazivom: *“Specifičnosti anestezije kod novorođenčeta“* odbranila je 05.07.2011. god. Članovi komisije: prof. N. Radlović (predsednik), Prof. dr N. Kalezić, mentor Doc. dr Dušica Simić.

Autor i koautor je više stručnih radova objavljenih u referentnim stranim i domaćim časopisima.

Veće naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu, na sednici održanoj 24.11.2015. godine odobrilo je izradu doktorske disertacije dr Mariji Stević sa temom: *“Određivanje prediktora lošeg ishoda i terapijskih postupaka kod pretermnske novorođenčadi sa intraventrikularnom hemoragijom”* a za mentora Prof. dr Gorana Tasića.

Od jula 2016. godine je klinički asistent na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, za užu naučnu oblast hirurgija sa anesteziologijom (anesteziologija sa reanimatologijom).

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Marija Stević

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

"Određivanje prediktora lošeg ishoda i terapijskih postupaka kod preterminske novorođenčadi sa intraventrikularnom hemoragijom"

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 06.11.2018.



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Marija Stević

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada "Određivanje prediktora lošeg ishoda i terapijskih postupaka kod pretermijske novorođenčadi sa intraventrikularnom hemoragijom"

Mentor Prof dr Goran Tasić

Potpisani Marija Stević

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 06.11.2018.



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

“Određivanje prediktora lošeg ishoda i terapijskih postupaka kod preterminske novorođenčadi sa intraventrikularnom hemoragijom”

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

U Beogradu, 06.11.2018.

Potpis doktoranda

