17. Stevens B, Yamada J, Lee GY, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD001069. doi: 10.1002/14651858.CD001069.pub4. 72
18. Kaur L, Kaur S, Kalia R, Bharti B. Analgesic effect of breast feeding in infants during immunization injections: Randomized control trial. *Nursing and Midwifery Research Journal*, Vol-5, No. 4, October 2009.
19. Shah PS, Alivoulas LI, Shah V. Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD004950.
20. Ors R, Ozek E, Baysoy G, Cebeci D, Bilgen H, Turkuner M, Basaran M. Comparison of sucrose and human milk on pain response in newborns. *Eur J Pediatr* 1999;158:63–6.
21. Goswami G, Upadhyay A, Gupta NK, Chaudhry R, Charola D, Sreenivas V. Comparison of analgesic effect of direct breastfeeding, oral 25% dextrose solution and placebo during 1st DPT vaccination in healthy term infants: a randomized, placebo controlled trial. *Indian Pediatr* 2013;50(7):649–53.
22. Skogsdal Y, Eriksson M, Schollin J. Analgesia in newborns given oral glucose. *Acta Paediatr* 1997;86:217–20.
23. Codipietro L, Ceccarelli M, Ponzzone A. Breastfeeding or oral sucrose solution in term neonates receiving heel lance: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008;122:e716–21.

FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK SEPSE KOD PREVREMENO ROĐENE NOVOROĐENČADI // ORIGINALNI RAD //

|Risk factors of sepsis in premature infants

Svetlana Stošić Krajčinović, Medicinska škola „7. april“, Novi Sad

Sažetak: Uvod: Neonatalna sepsa je jedan od najvažnijih uzroka morbiditeta i mortaliteta kod prevremeno rođene novorođenčadi. Neonatalna sepsa se definiše kao invazivna bakterijska infekcija koja se javlja kod novorođenčeta uzrasta od prvog do devedesetog dana života. Hemokultura i dalje predstavlja zlatni standard za dokazivanje sepse. Hemokulture mogu biti lažno pozitivne zbog kontaminacije uzoraka krvi. Kontaminirane hemokulture povećavaju troškove lečenja i produžavaju dužinu boravka nedonoščadi u bolnicama. Cilj istraživanja je utvrditi učestalost pojave sepse i faktore rizika kod prevremeno rođene novorođenčadi koja se leče na Odeljenju za intenzivnu negu i terapiju. Takođe, utvrditi da li preventivnim medicinsko-tehničkim postupcima dolazi do smanjenja incidencije neonatalne sepse, kao i do smanjenja kontaminacija hemokultura.

Materijal i metode: Studijom je obuhvaćeno je 239 prevremeno rođene novorođenčadi kod kojih su posmatrani faktori rizika koji mogu dovesti do nastanka neonatalne sepse. Takođe su analizirani preventivni postupci koji bi mogli dovesti do redukcije kontaminacija uzetih hemokultura.

Rezultati: Najčešći faktori rizika za nastanak sepse je mala gestacijska starost i telesna masa ispod 2000 g. Primenom aseptične tehnike uzimanja hemokultura postignuta je značajna redukcija kontaminacija istih.

Zaključak: Statističkom obradom podataka utvrđeni su najčešći faktori koji dovode do nastanka neonatalne sepse i dokazana je signifikantnost u redukciji kontaminacija hemokultura nakon uvođenja aseptične procedure i ček lista.

Cljučne reči: Nedonošće; Sepsa; Morbiditet; Gestacijska starost; Faktori rizika; Hemokultura.

Abstract: Introduction: Neonatal sepsis is one of the most important causes of morbidity and mortality in preterm infants. Neonatal sepsis is defined as invasive bacterial infection that occurs in newborn children from the first to the ninetieth day of life. Hemoculture still represents the gold standard for the detection of sepsis. Blood culture may be falsely positive due to contamination of the samples. Contaminated blood cultures increase treatment costs and extend the length of stay of premature babies in hospitals. The aim of the study was to determine the incidence and risk factors of sepsis in premature infants who are being treated in the intensive care. Also to determine whether preventive medical-technical procedures will reduce the incidence of neonatal sepsis, as well as a reduction in contamination hemocultures.

Materials and Methods: 239 premature infants have been analysed in whom the observed risk factors can lead to the onset neonatal sepsis. The preventive actions that could lead to a reduction of contamination in hemocultures have also been analysed.

Results: The most common risk factors for sepsis is a small gestational age and body weight below 2000g. By using aseptic techniques for taking hemocultures there was a significant reduction in contamination of the same. Conclusion. Statistical analysis of the data identified the most common factors that lead to the occurrence of neonatal sepsis and proved the significance of the reduction of hemoculture contamination after the introduction of aseptic procedures and check lists.

Keywords: The premature; Sepsis; Morbidity; Gestational Age, Risk Factors; Hemoculture.

UVOD

Neonatalna sepsa je jedan od najvažnijih uzroka morbiditeta i mortaliteta novorođenčadi (1). Neonatalna sepsa se obično definiše kao sistemski inflamatorni odgovor u kombinaciji sa pozitivnom hemokulturom (2). Faktori koji dovode do nastanka neonatalne sepse su brojni i različiti. Mnoge studije su se bavile proučavanjem faktora

rizika za nastanak sepse kod prevremeno rođene novorođenčadi. Većina njih je došla do zaključka da su najčešći faktori rizika mala gestacijska starost i mala porođajna težina (3, 4, 5).

Bakterijske infekcije su veliki problem u neonatologiji, bez obzira na nove, savremene antibiotike i mogućnosti intenzivnog lečenja. Infekcije su česte u neonatalnom periodu, ali i u intrauteri-

nom periodu i upravo te infekcije se povezuju sa prevremenim porođajem i komplikacijama na porođaju (3). Sepsa predstavlja sistemski zapaljenski odgovor organizma na infekciju. Incidencija sepse kod novorođenčadi je između 1-10 na 1000 živorođene dece, a mortalitet 15-50% (6). Neonatalna sepsa se deli na ranu sepsu koja se javlja u prvih 72 h od rođenja, mada se kod nekih autora spo-

minje period između 24h i sedam dana po rođenju, a najčešći izazivači rane sepsu su bakterije koje koloniziraju porođajni kanal majke (1, 6). Kasna neonatalna sepsa se javlja nakon 72 h od rođenja i ona je, između ostalog, posledica mnogih invazivnih procedura koje se primenjuju u lečenju i nezi novorođenčeta, a izazivaju je brojni uzročnici. Kasna neonatalna sepsa najčešće nastaje usled izostanka aseptičnih uslova rada kod plasiranja i održavanja intravenske kanile, centralnog venskog katetera, umbilikalnog katetera, zatim torakalne punkcije, lumbalne punkcije, primene parenteralne terapije i infuzije, negovanja pupčanog patrljka i slično. Uzimajući u obzir da medicinska sestra učestvuje u ovim medicinsko-tehničkim procedurama, bilo samostalno ili kao član multidisciplinarnog tima, pojava kasne sepsu se smatra važnim pokazateljem kvaliteta zdravstvene nege.

Zlatni standard za izolaciju i verifikaciju uzročnika sepsu je uzimanje uzorka krvi za hemokulturu. Ukoliko je hemokultura „pozitivna“ tj. ako je izolovan uzročnik, i u kombinaciji sa kliničkom slikom postavlja se dijagnoza neonatalne sepsu. Za izolaciju uzročnika iz hemokulture potrebno je 24 do 72 h. Međutim, često se u praksi dobija nalaz „pozitivne“ hemokulture, a da se taj nalaz ne uklapa u opšte stanje deteta i njegove ostale laboratorijske analize (npr. C reaktivni protein je negativan). Lažno pozitivne hemokulture nastaju zbog kontaminacije uzoraka krvi bakterijama sa kože i okoline deteta. Kontaminirane hemokulture predstavljaju veliki problem jer dovode do lažnog morbiditeta, visokih bolničkih troškova, kao i neefikasnosti zdravstvenog sistema (8). Prevremeno rođena novorođenčad sa lažno pozitivnom hemokulturom najčešće se tretiraju kao i deca obolela od sepsu (2).

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je sprovedeno na Klinici za dečije bolesti na Institutu za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u Novom Sadu, na Odeljenju za intenzivnu negu i terapiju (OINT). Ispitivanje je sprovedeno delom kao retrospektivna, a delom kao prospektivna

studija. Ispitivanu grupu činilo 239 prevremeno rođene novorođenčadi hospitalizovane na OINT-u u periodu od godinu dana. U prvom delu studije ispitivana novorođenčad su podeljenja u dve grupe: kontrolna grupa (retrospektivni deo studije) obuhvatala je svu prevremeno rođenu novorođenčad koja su bila hospitalizovana na OINT-u u periodu od prvih 6 meseci trajanja studije (01.05.2012 – 01.11.2012). U tom periodu uzorak za uzimanje hemokulture je uziman čistom tehnikom i nisu vođene ček-liste pri obavljanju ove procedure. Ispitivana grupa (prospektivni deo studije) obuhvatala je svu prevremeno rođenu novorođenčad koja su bila hospitalizovana na OINT-u u periodu od drugih 6 meseci trajanja studije (01.11.2012 – 01.05.2013). U tom periodu uzorak za hemokulturu uzimao se sterilnom tehnikom i vodile su se ček-liste pri obavljanju ove procedure. Na osnovu kliničkog nalaza deteta (intolerancija hrane, povraćanje, dijareja ili abdominalna distenzija, tahipnea, respiratorni distres, apnea, tahikardija, hipotenzija, hiper ili hipoglikemija, metabolička acidoza, hipo ili hipertermija i drugo) i laboratorijskih nalaza (visoke vrednosti C reaktivnog proteina, visoke vrednosti prokalcitonina, leukocitoza, trombocitopenija i drugo) izdiferencirano je da li se radi o kontaminaciji ili o neonatalnoj sepsi.

Ček-liste su izrađene po uzoru na one koje se opisuju u svetskoj literaturi gde se one primenjuju rutinski već duži vremenski period (8).

Drugi deo studije se odnosi na ispitivanje incidencije neonatalne sepsu i najčešćih faktora rizika. Ovaj deo studije je podeljen na dve podgrupe. U prvu podgrupu su ulazila nedonoščad kod kojih je postavljena dijagnoza sepsu, a drugu podgrupu su činila nedonoščad kod kojih sepsa nije dijagnostikovana. Podaci su analizirani iz istorija bolesti. Istraživanje je sprovedeno uz saglasnost Etičkog odbora Instituta za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine

Statistička obrada podataka kao i izrada tabela obavljena u programu SPSS 17. Od statističkih metoda korišćeni su apsolutni brojevi i procenti, mere cen-

tralne tendencije (aritmetička sredina, medijana, standardna devijacija i razmak minimalnih i maksimalnih vrednosti), χ^2 test i t-test. U primenjenim testovima granične vrednosti verovatnoće rizika su na nivou značajnosti od 95% ($p < 0,05$) – razlika statistički značajna i 99% ($p < 0,01$) – razlika statističkih parametara visoko značajna.

REZULTATI

Studijom je obuhvaćeno 239 prevremeno rođene novorođenčadi, od kojih je 27% ($n=63/239$) razvilo neonatalnu sepsu, a 73% ($n=176/239$) nije. Retrospektivna studija je obuhvatala 56% ($n=134/239$), a prospektivna 44% ($n=105/239$) prevremeno rođene novorođenčadi. Od ukupnog broja ispitanika kod kojih je dijagnostikovana sepsa, 48% ($n=30/63$) imalo je ranu sepsu, a 52% ($n=33/63$) imalo je kasnu sepsu.

Razlika u nastanku sepsu kod novorođenčadi obuhvaćene retrospektivnom studijom nije statistički značajna u odnosu na prospektivnu studiju, ni kod rane ($p=0,592$), kao ni kod kasne ($p=0,592$) sepsu (grafikon 1).

Svi ispitanici su podeljeni u tri grupe u odnosu na gestacijsku starost: do 28 nedelje gestacije, između 29 i 33 nedelje i preko 33 nedelje gestacije. Sepsa značajno češće razvijala kod prevremeno rođene novorođenčadi gestacijski starosti do 28 nedelje ($p=0,00002$).

Sva nedonoščad su podeljena u tri grupe u odnosu i na telesnu masu. Prva grupa je obuhvatala nedonoščad do 1000 g, druga od 1001 do 2000 g i treća preko 2000 g. Učestalost dijagnostikovane sepsu bila je statistički značajno manja kod prevremeno rođene novorođenčadi čija je telesna masa bila preko 2000 g ($p=0,00008$).

Uvidom u grafikon 2 može se uočiti da je u retrospektivnom delu studije 16,4% ($n=22/134$) hemokultura bilo kontaminirano. Nakon uvođenja ček lista i sterilne tehnike uzrokovanja krvi kontaminacija je utvrđena kod 7,6% ($8/105$) hemokultura. Dobijena razlika u učestalosti kontaminacije hemokulture tokom dva dela ove studije statistički je značajna ($p=0,025$).

Grafikon 1. Učestalost dijagnostikovane rane i kasne sepsu

Grafikon 2. Kontaminacija hemokulture pre i nakon uvođenja ček lista i „sterilne tehnike“

DISKUSIJA

Prevrmeno rođena novorođenčad ima visok rizik za nastanak generalizovane infekcije zbog svojih patofizioloških osobina, kao i zbog učestale pojave rezistentnih mikroorganizama. Boravak prevremeno rođene novorođenčadi na odeljenjima intenzivne nege povezan je sa mnogim medicinsko-tehničkim procedurama koje pospešuju nastanak i održavanje infekcije. Prema našim rezultatima sepsa se kod prevremeno rođene novorođenčadi lečenih na OINT-u dijagnostikuje u visokom procentu (27%).

Rana dijagnoza i lečenje neonatalnih infekcija značajna je u sprečavanju daljih komplikacija. U ranijim istraživanjima navodi se da su infekcije vodeći uzrok mortaliteta u prvom mesecu života, a njihov procenat u okviru morbiditeta prematurusa je veoma visok (40%), pogotovo rane neonatalne sepse, čija učestalost iznosi i 50%. Iako 21. vek donosi napredak medicine i savremene antibiotike smanjenje neonatalne sepse i dalje ostaje veliki izazov (9).

Važan faktor rizika za nastanak neonatalne sepse je mala gestacijska starost, utvrđeno je u našoj, ali i mnogim ranijim studijama. Oret i saradnici (10) su sprovedi istraživanje među nedonoščadima i došli do zaključka da je najčešći faktor rizika za nastanak sepse, upravo, prematuritet. Utomo i saradnici (11) su u studiji koju su sprovedi među prevremeno rođenom novorođenčadi došli do podatka da je najčešći faktor rizika koji dovodi do neonatalne sepse pored mekonijalne aspiracije, nedonesenost tj. mala gestacijska starost novorođenčadi. Stol i saradnici (12) su izneli podatak u svojoj studiji da je sepsa kod nedonoščadi obrnuto srazmerna porođajnoj težini i gestacijskoj starosti.

Sa povećanjem gestacijske starosti opada i procenat nastanka neonatalne sepse. U njihovoj studiji, 43% nedonoščadi koja su rođena sa telesnom masom između 401 i 750 g je imalo minimalno jednu pozitivnu hemokulturu kojom je dokazana kasna neonatalna sepsa (12).

Kontaminirane hemokulture su veliki problem i često stvaraju nedoumice prilikom lečenja. Pravilna interpretacija nalaza dobijenog iz hemokultura predstavlja najvažniji deo terapijskog postupka, jer to vodi smanjenju troškova lečenja, kao i sprečavanju razvijanja rezistentnih sojeva, prvenstveno u jedinicama intenzivne nege. Da bi se sprečila kontaminacija hemokultura potrebno je pravilno dezinfikovati ruke, koristiti sterilne rukavice i pripremiti kožu za aseptično uzimanje krvi, što podrazumeva upotrebu alkoholnih preparata. U našoj studiji procenat kontaminiranih hemokultura bio je visok na početku istraživanja. Kada su se hemokulture uzimale čistom tehnikom stopa kontaminacije je bila 16,4%, a nakon uvođenja sterilne procedure i ček-lista opala je na 7,6%, što i dalje predstavlja visoku incidenciju kontaminacija. Self i saradnici su u svom istraživanju, dali podatak da je stopa kontaminacije iznosila 4,3% na početku istraživanja, a nakon uvođenja aseptičnog uzimanja krvi za hemokulturu kontaminacija je redukovana na ispod 3% i taj procenat je održavan tokom vremena, što je i bio krajnji cilj njihovog istraživanja (8). U našem istraživanju medicinske sestre i tehničari koji su izvodili sterilnu proceduru uzimanja hemokultura i popunjavali ček-liste nisu prošli kroz obuku kojom bi stekli dodatna znanja i veštine za izvođenje ove intervencije. Takođe nisu korišćeni sterilni setovi za uzimanje hemokulture, jer oni još uvek ne postoje na nacionalnom

tržištu. Hall i saradnici su ispitivali incidenciju neonatalne sepse nakon uvođenja sterilne procedure uzimanja hemokultura. Setovi za uzimanje hemokultura, koji su opisani u njihovoj studiji, dizajnirani su na način koji je prihvatljiv za kliniku u kojoj je vršeno ispitivanje, a medicinske sestre/tehničari su prošli kroz posebnu obuku da bi pomenute setove znali da upotrebljavaju na ispravan način. Zahvaljujući ovoj sterilnoj proceduri stopa kontaminacija hemokultura je sa 3,9% smanjena na 1,6%. Procenat od 1,6% je predstavljao značajnu redukciju kontaminacija, kao i smanjenje troškova ove pedijatrijske klinike (13).

ZAKLJUČAK

Najznačajni faktori rizika za nastanak sepse su gestacijska starost novorođenčeta manja od 28 nedelja i telesna masa ispod 2000 g na rođenju. Kontaminacija hemokultura se znatno može smanjiti primenom sterilne tehnike uzimanja uzorka krvi za hemokulturu i vođenjem ček-lista, kao i adekvatnom obukom medicinskog osoblja.

Prikazivanjem rezultata želeli smo da pokažemo koji su najčešći faktori rizika koji dovode do nastanka neonatalne sepse, kao i na mogućnost što bolje zdravstvene nege i prevencije morbiditeta i mortaliteta prevremeno rođene novorođenčadi.

S obzirom na to da su rezultati našeg istraživanja dobijeni na osnovu analize relativno malog uzorka i u relativno kratkom vremenskom periodu, moraju se kritički posmatrati. Neophodna su dalja istraživanja na većem uzorku i dužem vremenskom periodu, da bi se potvrdila ispravnost dobijenih rezultata.

Literatura:

- Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ. Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis, a multicenter case-control study. *Pediatrics*. 2000;105(1):21-6.
- Oblin A. What is neonatal sepsis? *Acta Paediatr*. 2011; 100:7-8.
- Baltimore RS. Neonatal sepsis – epidemiology and management. *Pediatr Drugs*. 2003; 5(11): 723-40.
- Cvejić A, Doronjski A, Saravolac-Stefanović S, Ristivojević A, Velisavljević-Filipović G. Neonatologija. U: Jovanović-Privrodski J. *Pedijatrija za studente medicine*. Novi Sad: Medicinski fakultet. 2012; 53-168.
- Beaufort AJ, Bernard AT, Dijkshoorn, Vanboven L. *Acinetobacter junii* causes life-threatening sepsis in preterm infants. *Acta Paediatr*. 1999; 88: 772-5.
- Vasiljević B, Antonović O, Maglajlić-Dukić S, Gojnić M. Vrednosti C-reaktivnog proteina kod novorođenčadi sa sepsom. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*. 2008; 136(5-6):253-7.
- Karadaglić Đ, Bojić I, Popović M. Sepsa – pristup dijagnostici i lečenju. *Vojnosanitetski pregled*. 2003; 60(2):203-9.
- Self W, Speroff T, Grijalva GC, McNaughton C, Ashburn J, Liu D, et al. Reducing blood culture contamination in the emergency department: an interrupted time series quality improvement study. *AEM*. 2013; 20:89-97.
- Ananthakrishnan S, Gunasekaran D. Etiology and risk factors for early onset neonatal sepsis. *Indian J Med Microbiol*. 2009;27(3):279.
- Orrett FA, Shurland SM. Neonatal sepsis and mortality in a regional hospital in Trinidad: aetiology and risk factors. *Ann Trop Paediatr*. 2001; 21(1):20-5.
- Utomo MI. Risk factors of neonatal sepsis: a preliminary study in Dr. Soetomo hospital. *IJTID*. 2010; 1(1):23-6.
- Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates. *Neonatal research network pediatr*. 2002; 110: 285-94.
- Hall RT, Domenico HJ, Self WH, Hain PD. Reducing the blood culture contamination rate in a pediatric emergency department and subsequent cost savings. *Am Acad of Pediatr*. 2013; 131: 292-7.