

Manca Velkavrh¹, Darja Paro Panjan²

Neonatalna sepsa

Neonatal Sepsis

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: novorojenec, sepsa, bakterije, protimikrobno zdravljenje

Neonatalna sepsa je klinični sindrom, ki se pojavi v prvem mesecu življenja in za katerega so značilni sistemski znaki okužbe ob vdoru patogenih klic v krvni obtok. Glede na čas po rojstvu, v katerem se pojavijo klinični znaki, jo delimo na zgodnjo sepsa, pri kateri se klinični znaki pojavijo v prvih 72 urah življenja, ter na pozno sepsa, pri kateri se znaki bolezni pojavijo po 72 urah življenja. Prenos povzročitelja je lahko vertikalni ali horizontalni, povzročitelji pa so lahko poleg bakterij tudi nekateri virusi in glive. Pomembna je takojšnja uvedba protimikrobne terapije. Zdravljenje je sprva izkustveno, pri zgodnji sepsi je svetovana kombinacija ampicilin/gentamicin, pri pozni sepsi pa gentamicin/vankomicin. Po izvidu hemokulture protimikrobno zdravljenje prilagodimo povzročitelju. Ob zgodnji diagnozi in ustreznem zdravljenju je prognoza dobra.

ABSTRACT

KEY WORDS: newborn, sepsis, bacteria, antimicrobial therapy

Neonatal sepsis is a clinical syndrome that may appear in the first month of life. It is characterized by systemic signs of infection and accompanied by invasion of the bloodstream. Considering the period in which symptoms present, we distinguish between early neonatal sepsis, where clinical signs appear in the first 72 hours of life, and late neonatal sepsis, where clinical signs appear later. Pathogens that cause the disease can be transmitted horizontally or vertically. In addition to bacteria, certain viruses and fungi can also cause neonatal sepsis. It is very important to immediately begin antimicrobial therapy. Treatment is at first empirical. In cases of early neonatal sepsis, a combination of ampicillin and gentamicin is used, while in cases of late neonatal sepsis, gentamicin and vancomycin are most commonly used. After receiving haemoculture results, the antimicrobial therapy can be adapted to the specific pathogen. With early diagnosis and appropriate treatment, patient prognosis is good.

¹ Manca Velkavrh, dr. med., Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1525 Ljubljana; velkavrhmanca@gmail.com

² Izr. prof. dr. Darja Paro Panjan, dr. med., Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1525 Ljubljana

UVOD

Neonatalna sepsa je klinični sindrom, ki se pojavi v prvem mesecu življenja in za kate-rega so značilni sistemski znaki okužbe ob vdoru patogenih klic v krvni obtok (1). Glede na čas po rojstvu, v katerem se pojavijo klinični znaki, jo delimo na zgodnjo sepsa (ZS), pri kateri se klinični znaki pojavijo v prvih 72 urah (po nekaterih avtorjih v prvih sedmih dneh) življenja, ter na pozno sepsa (PS), pri kateri se znaki okužbe pojavijo po 72 urah (oziroma sedmih dneh) življenja; izjemoma se otrok lahko okuži že pred rojstvom – kongenitalna okužba (2–4). Incidenca ZS je 1–5 na 1.000 živorojenih otrok in je višja pri nedonošenčkih z zelo nizko porodno težo (PT) – pod 1.500 g, kjer opisujejo ZS pri 15–19 otrocih na 1.000 živorojenih otrok in pozno pri 21 % otrok (5). Visoka incidenca pojava in resnost bolezni sta povezani s slabo imunsko obrambo novorojenca ter s kompleksno povezavo med patogenim povzročiteljem in odzivom gostitelja (6).

PATOFIZIOLOGIJA NASTANKA SEPSE

Sepsa je bolezen, povzročena s patogenimi bakterijami, uravnavana pa s citokini. Pri tem so udeleženi mediatorji imunske, vnetne in koagulacijske kaskade (7). Inflamatorni citokini (dejavniki tumorske nekroze α (angl. *tumor necrosis factor α* , TNF- α), interlevkini IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-15, IL-18, MIF), rastni faktorji (IL-3, kolonijo stimulirajoči faktor (angl. *colony stimulating factor*, CSF)) in njihovi sekundarni mediatorji – dušikov oksid, tromboksan, levkotrieni, trombocite aktivirajoči faktor, prostaglandini in komplement – sprožijo aktivacijo koagulacijske in komplementne kaskade ter produkcijo prostaglandinov, levkotrienov, proteaz in oksidantov. Razmerje med pro-vnetnimi in protivnetnimi dejavniki je povezano z nastankom kratkotrajnih (sindrom sistemskega vnetnega odgovora, diseminirana intravaskularna koagulacija, septični šok, sindrom multiple organske disfunkcije) in dolgotrajnih zapletov (nevrološke, rastne in respiratorne posledice) sepse (8).

PRENOS OKUŽBE IN POVZROČITELJI

ZS v večini primerov nastane z vertikalnim prenosom povzročitelja z matere na novorojenca – bodisi transplacentarno ali ascendentno s povzročitelji, ki kolonizirajo materino genitourinarno pot (9). Klinični znaki se najpogosteje pojavijo prvi dan otrokovega življenja. Dejavniki tveganja za nastanek ZS so prezgodnji porod (začetek poroda pred 37. tednom gestacijske starosti), vročina matere pred porodom (temperatura sredice telesa več kot 38 °C), podaljšan razpok plodovih ovojev (trajanje razpoka več kot 18 ur) ter horioam-nionitis.

V razvitem svetu se med povzročitelji najpogostosteje pojavljajo: β -hemolitični streptokoki skupine B (47%), *Escherichia coli* (23%), stafilokoki (13%) in aerobne gramnegativne bakterije (8%) (10). Redkeje je povzročitelj neonatalne sepse *Listeria monocytogenes*, podobno klinično sliko pa srečamo tudi pri virusnih in glivičnih povzročiteljih (11–13). S prenatalnim in intrapartalnimi preventivnim programom odkrivanja in zdravljenja mater, ki imajo porodni kanal koloniziran z β -hemolitičnim streptokokom skupine B, so uspeli znižati incidenco ZS (14).

PS najpogosteje nastane s horizontalnim prenosom povzročitelja iz okolja ali rok negovalca na novorojenca (15). Otrokova koža, dihala, očesna sluznica, prebavila ali popkovni krn se lahko kolonizirajo z mikroorganizmi iz okolja, ob čemer lahko invazivni mikroorganizmi povzročijo sepsa. Dodatno tveganje predstavljajo žilni ali urinski katetri, operativni posegi ali stik s koloniziranim negovalnim osebjem (10). Glavni povzročitelji PS v razvitem svetu so koagulazno negativni stafilokoki (36–66%), gramnegativne bakterije – *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Serratia* spp. in *Enterobacter cloacae* (26–36%) ter *Candida albicans* (8%) (10, 15). Dejavnike tveganja za razvoj neonatalne sepse predstavlja tabela 1.

KLINIČNI IN LABORATORIJSKI ZNAKI NEONATALNE SEPSE

Klinični znaki, ki kažejo na sepsa pri novorojenecu, so nespecifični, zato je potrebno skrb-

no opazovanje zlasti tistih, ki imajo povečano tveganje za razvoj okužbe. Pri ZS so pogosto prisotni tudi klinični znaki pljučnice, pri PS pa znaki meningitisa. Na sepso je zlasti treba pomisliti, kadar ima otrok:

- spremenjeno telesno temperaturo: temperatura sredice telesa, ki je večja kot 38,5 °C ali manjša kot 36 °C in/ali temperaturna nestabilnost,
- znake srčne-žilne nestabilnosti: bradikardija (povprečna srčna frekvenca, ki je pod 10. percentilo za gestacijsko starost ob odsotnosti zunanjega sprožilca vagalnega dražljaja, terapije z adrenergičnimi zaviralci

beta ali prirojene srčne bolezni); vztrajna nizka frekvenca, ki vztraja več kot pol ure, tahikardija (povprečna frekvenca srca, večja od dveh standardnih deviacij nad vrednostjo, normalno za starost ob odsotnosti zunanjega dražljaja oz. zdravil, ki povzročajo tahikardijo, ali nerazložljiva povišana frekvenca, ki vztraja od pol ure do štirih ur) in/ali nestabilnost srčnega ritma, hipotenzija (srednji arterijski tlak pod peto percentilo za starost), zmanjšana diureza, marmorirana koža, podaljšana kapilarna polnitev ter kožne in podkožne lezije: petehialni izpuščaji, sklerema.

Tabela 1. Dejavniki tveganja za razvoj neonatalne sepse, povzeto po Wynn and Wong (16).

Dejavniki, povezani z materjo	starost matere več kot 30 let, pomanjkanje prenatalne oskrbe, prezgoden ali podaljšan razpok plodovih ovojev, mekonijska plodovnica, plodovnica s spremenjenim vonjem, prezgodnji porod, horioamnionitis, kolonizacija rektuma s streptokoki skupine B, okužba sečil, vročina med porodom, večkratna aplikacija steroidov ali tokoličnih agensov prenatalno
Dejavniki, povezani s porodno sobo	nedonošeni (manj kot 37 tednov), nizka porodna teža (manj kot 2.500 g), ocena po Apgarjevi po prvih petih minutah manj kot 5, ožvrljanje
Neonatalni dejavniki	moški spol, žilni katetri, mehanska ventilacija, pomanjkanje enteralne prehrane, patologija prebavne cevi, zdravila (zaviralci histaminskih receptorjev H2, zaviralci protonске črpalke, postnatalni steroidi, cefalosporini), nevtropenija, nižje serumske koncentracije IgG, dolgotrajno bivanje v bolnišnici, slabše naraščanje telesne teže

Tabela 2. Klinični in laboratorijski znaki neonatalne sepse.

Spremenjena telesna temperatura	temperatura sredice telesa nad 38,5 °C ali temperatura pod 36 °C in/ali temperaturna nestabilnost
Znaki srčnožilne nestabilnosti	bradikardija ali tahikardija in/ali nestabilnost srčnega ritma; hipotenzija, zmanjšana diureza, marmorirana koža, podaljšana kapilarna polnitev, kožne in podkožne lezije
Dihalna nestabilnost	apneja, tahipneja, povečana potreba po kisiku
Gastrointestinalni znaki	motnje hranjenja, slabo sesanje, napiet trebuh
Nevrološki znaki	zaspanost, letargija, hipotonija, razdražljivost
Laboratorijski znaki	znižana/povišana vrednost levkocitov, razmerje med nezrelimi in vsemi nevtrofilci večje kot 0,2, C-reaktivni protein > 15 mg/l ali prokalcitonin > 2 ng/ml, hiper-/hipoglikemija, trombocitopenija

Pogosto je klinični znak sepse dihalna nestabilnost – pojav epizod apneje ali tahipneje (povprečna frekvenca dihanja višja kot dve standardni deviaciji nad normalno vrednostjo za starost) ali povečana potreba po kisiku. Lahko so prisotni gastrointestinalni znaki: motnje hranjenja, slabo sesanje, napet trebuh ali pa nevrološki znaki: zaspanost, letargija, hipotonija ali razdražljivost.

Med laboratorijskimi znaki, ob katerih je treba pomisliti na sepo, so znižana ($< 4.000 \times 10^9/l$) ali povišana ($> 20.000 \times 10^9/l$) vrednost levkocitov, razmerje med nezrelimi in vsemi nevtrofilci, večje kot 0,2, C-reaktivni protein (CRP) več kot 15 mg/l ali prokalcitonin več kot 2 ng/ml (pri novorojencih, starejših od 72 ur); pogosto sepo spremljajo tudi nestabilna vrednost krvnega sladkorja: hiperglikemija (vrednosti glukoze več kot 10 mmol/l) ali hipoglikemija (vrednosti glukoze manj kot 2,5 mmol/l) in trombocitopenija (17).

Pri sumu na splošno okužbo je treba pred uvedbo antibiotičnega zdravljenja odvzeti kužnine, saj so kužnine – kri, urin in likvor –, v katerih je dokazan povzročitelj, zlati standard za potrjevanje neonatalne sepse. Antibiotično zdravljenje je ob sumu na splošno okužbo treba pričeti takoj po odvzemu kužnin, saj lahko rezultat pozitivne hemokulture zaradi nizke občutljivosti in dolgotrajne kolonizacije dobimo šele po 24–72 urah (18).

Pri novorojenčku, pri katerem sumimo na sepo, je potrebna previdnost pri interpretaciji laboratorijskih izvidov; sinteza CRP se začne šele 6–8 ur po stiku s patogenom, vrh sinteze pa je po 24 urah. Številni avtorji zato svetujejo večkratno merjenje CRP-ja, saj sta tako občutljivost in specifičnost na ta način večji. Dve zaporedni negativni vrednosti CRP-ja (vrednost, manjša od 10 mg/l) v razmaku 24 ur, 8–48 ur po pojavu kliničnih znakov, imata negativno napovedno vrednost sepse v 99 % (19). Nasprotno pa vrednosti prokalcitonina porastejo že v 3–6 urah po stiku s patogenom, vendar pa vrednosti nihajo v prvih dveh dneh po rojstvu tudi pri zdravih novorojencih, zato se tudi na prokalcitonin, kot na pokazatelja okužbe v prvih 48 urah po rojstvu, ne moremo zanehati (8).

DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Ker so klinični znaki neonatalne sepse nespecifični, je v diferencialni diagnozi treba upoštevati tudi možnost neinfekcijskih stanj. V primeru, da je v ospredju klinične slike respiratorna simptomatika, je treba izključiti prehodno tahipnejo, sindrom respiratornega distresa, aspiracijo mekonija ali aspiracijsko pljučnico (20, 21). Kadar so v ospredju znaki s strani prebavil, je treba izključiti nekrozantni enterokolitis, obstrukcijo ali perforacijo črevesa (22). Pri novorojencih, ki imajo znake s strani osrednjega živčevja, pa je treba opraviti slikovno diagnostiko in izključiti predvsem morebitno možgansko krvavitev oz. z ustreznimi preiskavami izključiti prirojeno napako presnove (23). Ob tem pa se moramo zavedati tudi dejstva, da poteka diseminirana okužba s herpes virusi zelo podobno kot bakterijska sepsa in je nanjo treba pomisliti vedno, kadar se podatki iz perinatalne anamneze, laboratorijski izvidi in izvidi kužnin ne skladajo z bakterijskim povzročiteljem (24).

POTEK ZDRAVLJENJA NEONATALNE SEPSE

Pri zdravljenju neonatalne sepse je ključna takojšnja uvedba antimikrobne terapije, s katero pričnemo pred rezultati preiskave kužnin – pričnemo z izkustvenim antibiotičnim zdravljenjem (25, 26). Ker je klinična slika neonatalne sepse nespecifična, posledice nezdravljene sepse pa hude, upoštevamo pri odločitvi o zdravljenju ZS tudi dejavnike tveganja, pri PS pa predvsem klinične znake (27–29). Večina priporočil navaja, da je za izkustveno antibiotično zdravljenje ZS priporočena kombinacija ampicilin/gentamicin, za zdravljenje PS kombinacija gentamicin/vankomicin, v primeru pozitivnega izvida likvorja pa kombinacija ampicilin/cefotaksim. Velikost in število odmerkov je treba prilagajati otrokovi gestacijski in postnatalni starosti (30). Trajanje zdravljenja je odvisno od kliničnih in laboratorijskih pokazateljev ter od izvida hemokulture. V primeru negativne hemokulture in asimptomatskega novorojenca traja antibiotično zdravljenje 48–72 ur (kolikor je potrebno, da dobimo negativen izvid hemokulture), kar temelji na raziskavi, v kateri so ugotavlja-

li, da je 96 % hemokultur pozitivnih po prvih 48 urah, 98 % pa po 72 urah (31–33). V primeru pozitivne hemokulture prilagodimo antibiotično zdravljenje glede na občutljivost povzročitelja, trajanje zdravljenja pa naj bo 10–14 dni (34, 35).

V kolikor pri novorojenčku s sepsa ugotovimo tudi meningitis (znaki vnetja v možganski tekočini, pozitiven mikrobiološki izvid), zdravimo s protimikrobnimi zdravili 14–21 dni; pred ukinitvijo zdravljenja mora biti zadnji odvzeti likvor sterilen. Pri meningitisu, povzročenu s gramnegativnimi bakterijami, je minimalno priporočeno trajanje zdravljenja 21 dni, ob tem so svetovane večkratne lumbalne punkcije ter prilagoditev trajanja zdravljenja glede na izvid likvorja. Vsekakor pa je ponovitev lumbalne punkcije potrebna pri novorojenčkih, ki se klinično ne odzovejo na pravilno izbrano antibiotično terapijo v dveh dneh (36, 37).

NEVARNOSTI PODALJŠANEGA ANTIBIOTIČNEGA ZDRAVLJENJA

Optimalno trajanje izkustvene antibiotične terapije zmanjša pojavnost odpornosti na antibiotike, prepreči neželeni učinek antibiotikov na črevesno floro in zniža stroške zdravljenja (38, 39). Podaljšano antibiotično zdravljenje pa je na drugi strani povezano z večjo pojavnostjo nekrozantnega enterokolitisa, s po-

večanim tveganjem za neonatalno kandidiazo in s spremembami črevesne mikroflore (40–43).

PROGNOZA

Ob zgodnji diagnozi in ustreznem zdravljenju je prognoza dobra. Kljub temu pa avtorji še vedno opisujejo 5–10 % smrtnost pri ZS in 2–6 % pri PS. Slabšo prognozo navajajo zlasti pri nedonošenčkih oz. novorojenčkih z nizko porodno težo z ZS (5).

ZAKLJUČEK

Neonatalna sepsa je resna bolezen, ki neprepoznana in nezdravljena lahko vodi v hudo okvaro in smrt novorojenca. Pomembno je, da pri pregledu bolnega novorojenca nanjo pomislimo, odvzamemo kužnine ter takoj uvedemo izkustveno antibiotično zdravljenje, primerno vrsti sepse, dejavnikom tveganja in kliničnim znakom. Končno diagnozo postavimo po prejemu pozitivnega izvida hemokulture, ki mu kasneje prilagodimo antibiotično terapijo, oz. jo, v primeru negativne hemokulture, ukinemo. Antibiotično zdravljenje je treba ukiniti takoj, ko le-to ni več potrebno, saj se s tem izognemo dodatnim tveganjem za novorojenca. Ob pravočasno začetem in ustreznem protimikrobnem zdravljenju je prognoza dobra.

LITERATURA

1. Klein JO. Bacteriology of neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J.* 1990; 9 (10): 778.
2. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B streptococcal and *E. coli* disease continues. *Pediatrics.* 2011; 127 (5): 817–26.
3. Apgar BS, Greenberg G, Yen G. Prevention of group B streptococcal disease in the newborn. *Am Fam Physician.* 2005; 71 (5): 903–10.
4. Polin RA, Randis TM. Biomarkers for late-onset neonatal sepsis. *Genome Med.* 2010; 2 (9): 58.
5. Bany-Mohammed FM. Sepsis. In: Gomela TL, ed. *Neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases and drugs.* New York; McGrawHill; 2009. p. 665–72.
6. Chirico G. Development of the immune system in neonates. *J Arab Neonatal Forum.* 2001; 2: 5–11.
7. Russel JA. Management of sepsis. *N Engl J Med.* 006; 355: 1699–713.
8. Chirico G, Loda C. Laboratory aid to the diagnosis and therapy of infection in the neonate. *Pediatr Rep.* 2011; 3 (1): e1.
9. Ramesh Bhat Y, Lewis LE, Vandana KE. Bacterial isolates of early-onset neonatal sepsis and their antibiotic susceptibility pattern between 1998 and 2004: an audit from center in India. *Ital J Pediatr.* 2011; 37: 32.

10. Bizzaro MJ, Raskind C, Baltimore RE, et al. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928–2003. *Pediatrics*. 2005; 116: 595–602.
11. Becroft DMO, Farmer K, Seddon RJ, et al. Epidemic listeriosis in the newborn. *Br Med J*. 1971; 3 (5777): 747–51.
12. Armbrust S, Kramer A, Olbertz D, et al. Norovirus infections in preterm infants: wide variety of clinical courses. *BMC Res Notes*. 2009; 2: 96.
13. Benjamin DK, Stoll BJ, Gantz MG, et al. Neonatal candidiasis: epidemiology, risk factors and clinical judgement. *Pediatrics*. 2010; 126 (4): e865–73.
14. Clifford V, Garland SM, Grimwood K. Prevention of neonatal group B streptococcus disease in the 21st century. *J Paediatr Child Health*. 2011; 48 (9): 808–15.
15. Lutsar I, Trafojer U, Heath PT, et al. Meropenem vs standard of care for treatment of late onset sepsis in children of less than 90 days of age: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2011; 12: 215.
16. Wynn JL, Wong HR. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. *Clin Perinatol*. 2010; 37: 439–79.
17. European medicines agency [internet]. London: EMA; c1995–2012 [citirano 2012 Mar 10]. Dosegljivo na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/12/WC500100199.pdf
18. Venkatesh M, Flores A, Luna RA, et al. Molecular microbiological methods in the diagnosis of neonatal sepsis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010; 8 (9): 1037–48.
19. Bomela HN, Ballot DE, Cory BJ, et al. Use of C-reactive protein to guide duration of empiric antibiotic therapy in suspected early neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19 (6): 531–5.
20. Liu J, Shi Y, Dong JY, et al. Clinical characteristics, diagnosis and management of respiratory distress syndrome in full-term neonates. *Chin Men J (Engl)*. 2010; 123 (19): 2640–4.
21. Singh BS, Clark RH, Powers RJ, et al. Meconium aspiration syndrome remains a significant problem in the NICU: outcomes and treatment patterns in term neonates admitted for intensive care during a ten-year period. *J Perinatol*. 2009; 29 (7): 497–503.
22. Henry MC, Moss RL. Neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg*. 2008; 17 (2): 98–109.
23. Marba S, Caldas J, Vinagre L, et al. Incidence of periventricular/interventricular hemorrhage in very low birth weight infants: a 15-year cohort study. *J Pediatr (Rio J)*. 2011; 87 (6): 505–11.
24. Edmond K, Zaidi A. New approaches to preventing, diagnosing and treating neonatal sepsis. *PLoS Med*. 2010; 7 (3): e1000213.
25. Baltimore RS, Huie SM, Meek JI, et al. Early-onset neonatal sepsis in the era of group B streptococcal prevention. *Pediatrics*. 2001; 108 (5): 1094–8.
26. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2002; 347 (4): 240–7.
27. Mtiimila EI, Cooke RW. Antibiotic regimens for suspected early neonatal sepsis. 2004 Oct 18 [citirano 2012 Dec 26]. In: *The Cochrane Database of Systematic Reviews* [internet]. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons, Ltd. c1999-2012. 166K. Dosegljivo na: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004495.pub2/abstract>. Številka vpisa: CD004495.
28. Dawodu AH, Effiong CE. Neonatal mortality: effects of selective pediatric interventions. *Pediatrics*. 1985; 75 (1): 51–7.
29. Margolis P, Mulholland F, Harrell F, et al. Clinical predictions of serious bacterial infections in young infants in developing countries. *Pediatr Infect Dis J*. 1999; 18 (10): S23–31.
30. Lozar Krivec J, Jeverica S, Mueller-Premru M, et al. Racionalna uporaba antibiotikov v neonatologiji. In: Paro Panjan D, Kržan M, eds. *Neonatalna farmakologija: zbornik predavanj: mednarodni simpozij 2009*; 2009 Nov; Ljubljana. Ljubljana: Klinični oddelek za neonatologijo, Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo; 2009. p. 85–101.
31. Kaftan H, Kinney JS. Early onset neonatal bacterial infections. *Semin Perinatol*. 1998; 129 (1): 15–24.
32. Cordero L. Bloodstream infections in a neonatal intensive-care unit: 12 years' experience with an antibiotic control program. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999; 20 (4): 242–6.
33. Pichichero ME, Todd JK. Detection of neonatal bacteremia. *Journal of Pediatrics*. 1979; 94 (6): 958–60.
34. Chowhardy G, Dutta S, Narang A. Randomized controlled trial of 7-day vs. 14-day antibiotics for neonatal sepsis. *J Trop Pediatr*. 2006; 52 (6): 427–32.
35. Gathwala G, Sindwani A, Singh J, et al. Ten days vs. 14 days antibiotic therapy in culture-proven neonatal sepsis. *J Trop Pediatr*. 2010; 56 (6): 433–5.
36. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004; 39 (9): 1267–84.
37. Saez-Llorens X, McCracken GH. Bacterial meningitis in children. *Lancet*. 2003; 361 (9375): 2139–48.
38. Bennet R, Eriksson M, Nord CE, et al. Fecal bacterial microflora of newborn infants during intensive care management and treatment with five antibiotic regimens. *Pediatr Infect Dis J*. 1986; 5 (5): 533–49.

39. Shlaes DM, Gerding DN, John JF Jr, et al. Society for healthcare epidemiology of America and Infectious diseases society of America joint comitee on the prevention of antimicrobial resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Clin Infect Dis*. 1997; 25 (3): 584–99.
40. Cotten MC, Taylor S, Stoll B, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2009; 123 (1): 58–66.
41. Cotten MC, McDonald S, Stoll B, et al. The association of third generation cephalosporin use nad invasive candidiasis in extremely low birth-weight infants. *Pediatrics*. 2006; 118 (2): 717–22.
42. Benjamin DK, Stoll B, Fanaroff AA, et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics*. 2006; 117 (1): 84–92.
43. Gewolb IH, Schwalbe RS, Taciak VL, et al. Stool microflora in extremely low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999; 80 (3): 167–73.

Prispelo 15.3.2012