

## Kasna novorođenačka gljivična sepsa u novorođenađi vrlo male rodne mase

**Boris FILIPOVIĆ-GRČIĆ, doc. dr. sc.,  
dr. med., specijalist pedijatar, subspecijalist  
neonatolog**

**Jasminka STIPANOVIĆ KASTELIĆ,  
dr. med., specijalist pedijatar**

**Ruža GRIZELJ, dr. med.,  
specijalist pedijatar**

**Hrvoje KNIEWALD, dr. med.,  
specijalist pedijatar**

Jedinica za intenzivno liječenje novorođenađi  
Klinika za pedijatriju KBC i Medicinskog fakulteta Zagreb

### Ključne riječi

*kasna gljivična sepsa  
novorođenađe RM < 1500 g  
novorođenačka sepsa*

### Key words

*late-onset fungal sepsis  
very low birth weight infant  
newborn sepsis*

**Primljeno:** 2009-03-30

**Received:** 2009-06-30

**Prihvaćeno:** 2009-09-01

**Accepted:** 2009-09-01

### Uvod

Neonatologija je područje medicine – pedijatrije koje je zadnjih decenija doživjela ogroman razvoj zahvaljujući napretku medicine, ali i civilizacije. Posebice se to očituje u primjeni novih lijekova i metoda liječenja. Među najznačajnijima su primjena suvremenih respiratora, primjena parenteralne prehrane, egzogenog surfaktanta i novih antibiotika. Suvremeni su respiratori omogućili uspješnije liječenje respiratornog distres sindroma novorođenađi odnosno hiposurfaktoze. Plućna je nezrelost bila vodećim uzrokom smrtnosti nedonošćadi, a starije metode mehaničke ventilacije nisu uspjevale spasiti novorođenađ izrazito kratke dobi trudnoće, dok su u preživjelih često zastajale posljedice u smislu kronične plućne bolesti. Novi respiratori su, zahvaljujući napretku informatike i tehnolo-

Pregledni članak

Gljivama uzrokovana kasna novorođenačka sepsa u novorođenađi rodne mase (RM) <1500 g je češća nego se prije znalo, odnosno, vjerojatno je učestalost narasla uz veće stope preživljavanja ove djece. Unatoč tomu, u nekim istraživanjima pokazano je smanjivanje učestalosti gljivične sepse zadnjih godina. U svakom slučaju, gljivičnu sepsu u ove djece treba očekivati i za njom aktivno tragati. Opisani su rizični čimbenici, osobitosti obrane od infekcije, osobitosti pojedinih vrsta gljiva, klinička slika, načini liječenja, osobitosti lijekova, te komplikacije i prevencija gljivične sepse ove novorođenađi. Naveden je i plan dijagnostike diseminirane bolesti i kriteriji izlječenja. Predložena je i profilaksa gljivične infekcije/sepse u novorođenađi RM <1500 g flukonazolom. Razmotrena je i situacija u Hrvatskoj u pogledu kasne novorođenačke gljivične sepse i moguće preventivne i profilaktičke mjere.

### Late-onset fungal sepsis in very low birth weight newborns

Review article

Late-onset fungal sepsis in very low birth weight (VLBW) newborns (BW <1500 g) is more common than it was known before, the incidence possibly increased over time due to higher survival rate of these infants. In spite of that, some research have shown a decrease of such infections in the last years. However, late-onset fungal sepsis should be expected in these infants, and active investigations should be performed. The paper describes risk factors, defense mechanisms, particular fungal species, clinical presentation, modalities of treatment, characteristics of the drugs, complications and prevention of fungal sepsis in these infants. Also, the diagnosis of disseminated sepsis and criteria of successful treatment are presented. Prophylaxis of fungal colonization/infection by fluconazole in VLBW infants is proposed. Situation in Croatia concerning late-onset fungal sepsis in VLBW infants and possibilities of preventive and prophylactic measures are discussed.

logije, omogućili znatno smanjenje smrtnosti, ali i posljedica u preživjelih. Sinkronizacija respiratora s bolesnikom i ograničavanje veličine pojedinog inspirija omogućili su skraćivanje trajanja mehaničke ventilacije i smanjenje štetnih učinaka mehaničke ventilacije. Naprednije metode poput visokofrekventnog oscilacijskog prodisavanja su također u određenoj mjeri doprinijele smanjenju smrtnosti i dugoročnih posljedica. Narasle spoznaje o respiracijskoj fiziologiji nedonošćadi, uz nabrojene prednosti novijih metoda ventilacije su smanjile učestalost i težinu barotraume, volutraume, atelektotraume, oksidacijskog stresa i biotraume. Time je omogućeno preživljavanje nedonošćadi rodne mase od 400 i više grama odnosno gestacijske dobi 23 i više tjedana. Smanjena je i učestalost dugoročnih posljedica u vidu kronične plućne bolesti. Dodatni je napredak omogućen primjenom egzogenog surfaktanta.

Razvijaju se i metode tzv. neinvazivne ventilacije, sa ili bez primjene surfaktanta, koje omogućuju minimalno invazivni postupak i brži oporavak nedonošćadi s hiposurfaktozom.

Ograničena mogućnost enteralne prehrane u mnoge je nedonošćadi bila uzrokom pothranjenosti, ali i nekrotizirajućeg enterokolitisa, teške upalne bolesti s perforacijom crijeva, peritonitisom i sepsom, te nerijetko, sa smrtnim ishodom. Zadnjih godina vidimo napredak u smislu dostupnosti kvalitetnih pripravaka aminokiselina, prilagođenih potrebama novorođenađi, lipidnih emulzija optimiziranog sastava te vitamina i oligoelemenata. Primjena potpune i djelomične parenteralne prehrane u prvim danima i tjednima života je omogućila izbjegavanje i uspješno liječenje problema intolerancije enteralne prehrane i u najnezrelije nedonošćadi.

Jednim od poznatih uzroka prijevremenog poroda se smatraju genitalne infekcije trudnice [1]. Lokalna upalna reakcija, često i bez simptoma, svojim medijatorima pokreće prijevremeni porod, te dovodi do rađanja nedonošćadi koja se dodatno kolonizira ili inficira tim uzročnicima pri samom porodu. Nedonošćad su podložnija infekcijama zbog slabije "natural killer" sposobnosti, niže koncentracije komplementa, slabije adhezencije leukocita, pa je učestalost rane novorođenačke sepse i 28 puta veća u djece gestacijske dobi kraće od 28 tjedana u usporedbi s terminskom novorođenađi. Premda se još uvijek optimalnom antibiotskom terapijom za liječenja rane novorođenačke sepse smatra kombinacija ampicilina i aminoglikozida, i novi su antibiotici, posebice antimikotici, doprinijeli uspješnijem liječenju rane i kasne novorođenačke sepse i drugih infekcija.

Danas se u razvijenom svijetu, a i u Hrvatskoj mjeri sve veće preživljavanje novorođenađi izrazito niske rodne mase, [2, 3], odnosno kratka trajanja trudnoće, pa i one novorođenađi rođene nakon 23–24 tjedna trudnoće. Učestalost prijevremenog poroda u Hrvatskoj je zadnjih desetak-dvadesetak godina podjednaka, kreće se oko 5–6 % [4], manja je nego u zapadnim zemljama gdje se kreće i preko 10 %.

Sve veće preživljavanje novorođenađi, posebice one vrlo niske porodne težine (engl. *Very Low Birth Weight* – VLBW odnosno rodne mase <1500 g) povećalo je i mogućnost nastupa kasne bakterijske novorođenačke sepse, pa tako i nozokomijalne gljivične infekcije. Duži boravak izrazito nezrele nedonošćadi u jedinicama intenzivnog liječenja u cilju njihova većeg preživljavanja, uz korištenje invazivnih metoda liječenja (mehanička ventilacija, intravenske infuzije, centralni venski putevi, kirurški zahvati itd.) dodatno ih predisponira hospitalnim infekcijama odnosno kasnoj novorođenačkoj sepsi i drugim infekcijama. Istovremena primjena raznih antibiotika pogoduje razvoju rezistentnih sojeva bakterija, ali i većoj učestalosti gljivičnih infekcija. Posebice je važno posumnjati na

gljivičnu infekciju novorođenađi jer je učestalost takve infekcije uz razne rizične čimbenike velika, a posljedice su ozbiljne. Može se kazati da je pojava kasne novorođenačke gljivične sepse cijena koju plaćamo za veće preživljavanje novorođenađi, posebice one vrlo niske rodne mase.

### Podložnost novorođenađi RM <1500 g gljivičnoj infekciji

Neutrofili i makrofagi su najvažniji u borbi protiv gljivične infekcije jer fagocitiraju i uništavaju gljive sa i bez protutijela i citokina te sa i bez aktivacije C3 komponente komplementa. No ovi su mehanizmi obrane od infekcija u novorođenađi RM <1500 g slabiji [5, 6]. Koža ove novorođenađi je tanka, stratum korneum ima manje redova stanica, pa je koža podložnija mehaničkoj povredi ljepljivim trakama, postavljanjem perifernih i centralnih venskih katetera. Niska je razina komplementa i fibronektina, slabija je kemotaksija i fagocitoza. U nedonošćadi je i niža razina imunoglobulina jer se njihov transplacentarni prijenos događa u većoj mjeri u zadnjem trimestru trudnoće, kad su mnogi od njih već rođeni.

### Kolonizacija gljivama i putevi prijenosa infekcije

Kolonizacija rodnice gljivama se nađe u oko 25–46 % trudnoća. Stoga se novorođenađ lako kolonizira gljivama pri porodu, vertikalnim prijenosom. Vertikalnom se kolonizacijom najčešće prenosi *Candida albicans*. Kolonizacije od važnosti za novorođenađ RM <1500 g se ipak češće događaju kasnije, horizontalnim prijenosom preko ruku osoblja koje radi u jedinicama intenzivnog liječenja novorođenađi ili preko hrane i medicinske opreme. Kandida se najčešće nalazi na rukama osoblja, a rjeđe u infuzijskim otopinama i na neživoj okolini, uključujući stijenke inkubatora, vodi za ovlaživanje u inkubatoru, slavina, drugom medicinskom materijalu, pa i u majčinom mlijeku [7–9]. Kolonizacija kože te sluznica probavnog i dišnog sustava se vidi u prvim tjednima života u novorođenađi RM <1500 g s učestalošću od 62 % u usporedbi s 10 % učestalosti kolonizacije u terminske novorođenađi (10 %)[10]. Kolonizirane gljive su najčešće *C. albicans* i *C. parapsilosis* [11]. Endotrahealna kolonizacija je u intubirane novorođenađi RM <1500 g češća nego u terminske intubirane novorođenađi, čak do 42 % [8] i povećava šansu za pojavu gljivične sepse [12].

### Epidemiologija gljivične sepse novorođenađi

Rana novorođenačka sepsa je definirana vremenom nastupa simptoma i prema različitim autorima različito je i određeno vrijeme pojave simptoma, najčešće u prvih tri do

prvih pet dana života. U tom najranijem razdoblju života za očekivati je da je sepsa uzrokovana uzročnicima iz genitalnog sustava majke.

Smatra se da je učestalost rane novorođenačke sepse (bakterijske i gljivične, pozitivne hemokulture s kliničkom slikom sepse) oko 1,5 % za djecu vrlo niske rodne mase (<1500 g) [13]. Vjerojatno je učestalost rane novorođenačke sepse i veća ukoliko se pribroje i ona djeca s kliničkom slikom sepse, a bez pozitivnih hemokultura. Rana novorođenačka sepsa u novorođenađi RM <1500 g se javlja u 2 %, a kasna novorođenačka sepsa u 21 % do čak 32 % djece, uz velike varijacije između bolnica [14]. Većina novorođenađi RM <1500 g ima jednu sepsu za vrijeme liječenja, ali ih petina ima dvije epizode sepse, 6 % ih ima tri epizode. Kasna novorođenačka sepsa, neovisno o uzročniku je više od 10 puta češća nego rana novorođenačka sepsa u novorođenađi RM <1500 g [15]. Učestalost novorođenačke sepse je obrnuto proporcionalna rodnoj masi i trajanju trudnoće, učestalost sepse je u terminske novorođenađi oko 0,1 %, dok je u novorođenađi rodne mase < 750 g učestalost kasne novorođenačke sepse čak i 50 % [15].

Učestalost kasne novorođenačke sepse u novorođenađi RM <1500 g (njeni simptomi nastupaju nakon trećeg ili petog dana života) je bitno veća, prema raznim istraživanjima kreće se od 11 % [16] do 30 % [10, 17].

Premda sistemska gljivična infekcija u novorođenađi može nastupiti kao rana novorođenačka sepsa, u prvim danima života, gljive uzrokuju čak 12 % svih kasnih novorođenačkih sepsi. Istraživanje Roilidesa i sur. [18] u razdoblju 1995.–2000. g. među 4516 bolesnika jedne jedinice intenzivnog liječenja novorođenađi pokazalo je 58 bolesnika s gljivičnom sepsom dajući ukupnu učestalost od 1,28 %. Učestalost sepse se smanjivala u svakom narednom dvogodišnjem razdoblju (sa 1,42 % na 1,07 %).

U studiji Fridkina i sur. [19] u američkim neonatalnim jedinicama intenzivnog liječenja među 130 523 bolesnika bilo ih je 1997 s kandida sepsom (1,53 %). Tri četvrtine bolesnika imalo je RM <1500 g.

Učestalost kandidemije u novorođenađi RM <1500 g se prema raznim istraživanjima kreće od 2–6,8 % [20–23]. Učestalost je općenito veća u novorođenađi kraće dobi trudnoće. U novorođenađi RM <1000 g učestalost može biti i 16 %, a u novorođenađi dobi trudnoće od 23 tjedna čak 24 % [24].

## Uzročnici gljivične sepse

Najčešći je uzročnik gljivične sepse u novorođenađi, pa i u one RM <1500 g *Candida albicans*. Zadnjih je godina uočen porast učestalosti drugih vrsta kandidate, kao *C. parapsilosis*, *C. glabratae* i *C. tropicalis*, dok su *C. lusitanae*, *C. guilliermondi*, *C. dubliniensis* i *C. krusei* rjeđe [10, 18, 19, 25].

Od uzročnika gljivične sepse osim Candidae valja istaći *Aspergillus*. Infekcije *aspergilusom* su rijetke, ali uzrokuju veću smrtnost. *Aspergillus* se najčešće prenosi zrakom, pa je ulazno mjesto u pravilu dišni sustav, ali to mogu biti i centralni venski kateter i koža. Budući da spore *aspergilusa* slabo rastu u hemokulturi, izolacija *aspergilusa* iz drugih izvora (koža, ispirak bronha) može biti od velike važnosti. Do nedavno su infekcije *aspergilusom* liječene amfotericinom, ali se veći uspjeh može očekivati primjenom vorikonazola, mikafungina i kaspofungina. Zbog načina širenja zrakom, nužno je pri umjetnoj ventilaciji koristiti HEPA (High-Efficiency Particulate Air) filtre za prevenciju infekcije *aspergilusom* [10].

Najrjeđe se kao uzročnici gljivičnih infekcija novorođenađi navode *Zygomycetes* i *Malassezia* [10]. Ova zadnja se povezuje s primjenom lipidnih infuzija.

## Rizični čimbenici

Glavni rizični čimbenik za kasnu gljivičnu sepsu novorođenađeta je kratka dob trudnoće, pri čemu je učestalost veća prema kraćoj dobi trudnoće [26]. Učestalost također raste u djece niže rodne mase, uz niži Apgar zbroj, uz primjenu antibiotika širokog spektra (cefalosporina i karbapenema), uz odgođeno uvođenje enteralnog hranjenja, uz primjenu mehaničke ventilacije, centralnih venskih katetera, uz parenteralnu prehranu i primjenu H<sub>2</sub> inhibitora i kortikosteroida. Učestalost gljivičnih infekcija je također povećana ukoliko su bolesnici prethodno imali bakterijsku sepsu, nekrotizirajući enterokolitis i malformacije probavnog sustava [10].

## Klinička prezentacija

Konatalna kandida infekcija može se pokazati kliničkom slikom osipa s ljuštenjem kože ili slikom pneumonije. Klinička slika gljivične sepse nalik je onoj bakterijskoj i nije specifična. Simptomi mogu biti manje izraženi nego pri bakterijskoj sepsi. Trombocitopenija se nađe češće nego uz bakterijsku sepsu. Ostali znaci i nalazi su pojava apneje, povećanje ventilacijskih potreba, hipotonija, letargija, hipotenzija, distenzija abdomena, povećanje ili smanjenje ukupnog broja leukocita, povećan omjer nezrelih i svih neutrofila, hiperglikemija, metabolička acidoza. S obzirom na blagi i podmukli početak gljivične infekcije u novorođenađi je već pri postavljanju dijagnoze sepse česta diseminacija uz pojavu sekundarnih žarišta infekcije [10].

Meningitis je česta komplikacija gljivične sepse, s učestalošću od 1,6 % u sve novorođenađi RM <1500 g. Za dijagnozu gljivičnog meningitisa pri postavljenoj di-

jagnozi gljivične sepse važno je da se gljive u cerebrospinalnom likvoru mogu izolirati i bez postojanja drugih laboratorijskih nalaza meningitisa [27]. Od drugih sekundarnih žarišta valja istaći endokarditis, endoftalmitis, koji se javlja u 3–6 % bolesnika s kandidemijom [28], bubrežne i moždane apscese s učestalošću od 4–5 % u novorođeničadi s kandidemijom [29], apscese u jetri i slezeni. Mogu se javiti i kutani apscesi, te osteomijelitis, septički artritis i peritonitis [30]. Budući da se u gljivičnoj sepsi novorođeničadi često nađe diseminacija bolesti s pojavom sekundarnih žarišta, čak u trećine bolesnika, potrebno je sve bolesnike pretražiti na pojavnost sekundarnih žarišta (srce, mozak, bubrezi, oko, jetra, slezena, kosti i zglobovi).

## Dijagnoza

Pri sumnji na gljivičnu sepsu valja odrediti KKS s Trc, jetrene probe, ureju i kreatinin. Dokaz infekcije je nalaz gljiva u primarno sterilnim uzorcima – u krvi i cerebrospinalnom likvoru. Pri postavljenoj dijagnozi gljivične sepse valja tragati za znakovima diseminacije bolesti – u bubrežima, mozgu, srcu, jetri, oku, koži, pa treba napraviti ehokardiografiju, UZV bubrega, mozga, jetre i slezene i indirektnu oftalmoskopiju. Svakako treba učiniti i citološki pregled i kulturu likvora. Dokaz izliječene infekcije je dobro opće stanje i odsutnost kliničkih znakova sepse, odsutnost diseminiranih sekundarnih žarišta i nadzorne kulture negativne na gljive. Pri postavljenoj dijagnozi gljivične sepse valja odmah odstraniti centralni venski kateter.

Odgovarajućim laboratorijskim metodama treba odrediti osjetljivost gljiva na lijekove radi odabira najbolje terapije.

U pogledu dokazivosti sepse hemokulturom valja kazati da je samo oko petine kliničkih sindroma sepse praćeno pozitivnom hemokulturom [15]. Nerijetko će se u kasnoj novorođenačkoj sepsi u hemokulturi naći dva uzročnika, uz kandidu se najčešće nađu koagulaza negativan stafilocok ili enterokok [31, 32]. Takva će djeca češće imati i endokarditis.

Od tehnologije dokazivanja gljivične infekcije najviše se očekuje od metode lančane reakcije polimerazom (engl. *polimerase chain reaction*, PCR) [33, 34], i ona se uspješno primjenjuje i u Hrvatskoj.

## Smrtnost

Smrtnost djece RM <1500 g od gljivične sepse kreće se od 20 %–32 % [15, 35]. U djece RM <1000 g smrtnost je veća, od 40 % do 50 %. Ovisno o uzročnicima, smrtnost je najveća uz sepsu uzrokovanu *C. albicans*, a nešto je manja ukoliko je sepsa uzrokovana *C. parapsilosis* ili drugim candida vrstama [15]. Manja smrtnost bolesnika od kasne

gljivične sepse se pokušava pripisati većoj učestalosti *C. parapsilosis* koja je manje invazivna i manje virulentna od *C. albicans* [25, 36].

## Posljedice gljivične infekcije u novorođeničadi

Izgleda da je neurorazvojni deficit u novorođeničadi RM <1000 g češći ukoliko su imali gljivičnu sepsu. Ta se razlika ne vidi u djece veće RM, pa i one RM 1000–1500 g. U velikom istraživanju Stolla i sur. [37] nađen je zaostatak mentalnog razvoja u 34 %, psihomotorni zastoj u 24 %, cerebralna kljenut u 18 %, poremećaji vida u 14 % djece RM <1000 g koja su imala gljivičnu sepsu. No ovi podatci nisu statistički značajno različiti od onih u djece RM <1000 g sa sepsom izazvanom bakterijskim uzročnicima.

Neka istraživanja ukazuju na povećanu učestalost retinopatije prematuriteta i bronhopulmonalne displazije u novorođeničadi s gljivičnom sepsom [10].

Smatra se da djeca koja razvijaju gljivičnu sepsu kasnije tijekom liječenja u bolnici mogu imati bolji ishod od onih koju su sepsu imali u najranijoj dobi, vjerojatno zbog razvoja imunološkog sustava [38].

## Liječenje

Jedna od najvažnijih mjera koje valja poduzeti pri postavljenoj dijagnozi gljivične sepse je odstranjivanje centralnog venskog katetera. Kandida formira biofilm na stijenci katetera gdje je izolirana od djelovanja imunoloških obrambenih učinaka i od učinaka antimikotika [39].

Amfotericin B kao deoksikolat ili lipidni pripravci su se pokazali kao glavni lijekovi do nedavno. Prvi se koristi u dozi od 1 mg/kg TT, a drugi u dozi od 5 do 7 mg/kg TT. Bolesnici su pokazali dobru podnošljivost amfotericina. Rezistencija gljiva na amfotericin je vrlo rijetka. Lipidni pripravci amfotericina su liposomalni amfotericin, amfotericin B koloidna disperzija i amfotericin B lipidni kompleks. Prema nekim radovima, a i prema vlastitom iskustvu, amfotericin B nema značajnih nuspojava u novorođeničadi [40, 41]. Primjenom liposomalnog pripravka već u početku liječenja mogu se dati puno veće doze amfotericima nego njegovim klasičnim pripravkom. Dostupna su pozitivna iskustva primjene liposomalnog amfotericima i u nedonoščadi. Lipidni pripravci prema nekima brže dovode do sterilizacije uzoraka, a prema drugima nemaju značajnijih prednosti [42, 43].

Flukonazol ima sličan učinak kao i amfotericin B – ometa sintezu zida gljive djelujući na ergosterol koji je komponenta zida. Parenteralna i enteralna doza je 6 mg/kg TT, ali ovisi o dobi trudnoće bolesnika. No, većina uzoraka *Candidae krusei* je rezistentna na flukonazol.

Vorikonazol je derivat flukonazola i ima širi spektar antifungalnog djelovanja. Nema dovoljno istraživanja u

novorođenađi premda postoje izvješća o njegovoj primjeni. Kako se izlučuje putem bubrega, može se nakupljati u djece s bubrežnim zatajenjem. Moguća je i pojava "tor-sade des pointes" [44].

Nova skupina antimikotika koji također djeluju na zid gljivične stanice su ehinokandini – kaspofungin i mikafungin. Njihova rutinska primjena u novorođenađi zahtijeva daljnja istraživanja [15].

U djece s gljivičnim meningitisom ili apscesom mozga amfotericinu se može pridodati flucitozin koji ima odličnu penetraciju u središnji živčani sustav, a sam nije dostatan za liječenje gljivične sepse zbog brzog razvoja rezistencije. Liječenje gljivične sepse valja provoditi 2–4 tjedna nakon negativizacije hemokultura, a i duže ukoliko je nastupio meningitis [10].

## Prevenција gljivičnih infekcija novorođenađi

U prevenciji invazivne gljivične infekcije u nedonošćadi poželjno je smanjiti vrijeme izloženosti lipidnih emulzija sobnoj temperaturi na najviše 12 sati, te makar svaka 24 sata primijeniti novi pripravak parenteralne prehrane. Također, valja racionalizirati primjenu antibiotika, posebice onih širokoga spektra, na prvom mjestu cefalosporina. Za prevenciju infekcije aspergilusom valja koristiti HEPA filtre pri primjeni mehaničke ventilacije i liječenja kisikom. Također treba pokušati izbjeći sve rizične čimbenike koji pridonose pojavi kasne novorođenačke gljivične sepse.

Zbog velike opasnosti gljivične invazivne infekcije u nedonošćadi i njenih mogućih posljedica u zapadnim se zemljama provodi profilaksa flukonazolom.

## Profilaksa

Nekoliko je studija pokazalo sigurnost i učinkovitost primjene flukonazola za profilaksu kolonizacije i gljivične infekcije u novorođenađi RM <1000 g. Doza je 3 mg/kg TT dva puta tjedno kroz prvih 6 tjedana života, ili manje, ukoliko se prije odstrani venski kateter. Prvu dozu valja dati što prije nakon poroda. Najveću korist ove profilakse imat će novorođenađ RM <1000 g u neonatalnim intenzivnim jedinicama gdje takve djece ima puno, i gdje je kandidemija učestala. Pri pojavi gljivične sepse uz provođenje profilakse, lijek izbora za liječenje sepse je amfotericin B. Uz uvođenje profilakse gljivične infekcije/sepse flukonazolom valja očekivati povećanje učestalosti *C. krusei* i *C. glabratae* koje mogu biti rezistentne na flukonazol [19].

Iz osobne komunikacije poznato je da u Hrvatskoj nemamo tako visoku učestalost gljivičnih kasnih novorođenačkih sepsi. Znači li to da možemo očekivati njihovu veću učestalost u narednim godinama? Možemo li učiniti

neke preventivne postupke – uvesti profilaksu flukonazolom u novorođenađi RM <1500 g? Vjerojatno bi bilo razumno povećati oprez prema nastupu gljivične sepse, te upućivati novorođenađ RM <1500 g u neonatalne intenzivne jedinice koje nisu pretrpane bolesnicima, a profilaksu flukonazolom provoditi u rizične novorođenađi, odnosno u sve novorođenađi RM <1500 g.

## Zaključak

Gljivična kasna novorođenačka sepsa je bolest na koju treba obratiti pažnju zbog neprimjetna nastupa, a visoke smrtnosti i brojnih kasnih posljedica u novorođenađi RM <1500 g. Kasnu gljivičnu novorođenačku sepsu u ove djece treba očekivati i za njom tragati. U cilju prevencije valja voditi računa o rizičnim čimbenicima, a treba uvesti i profilaksu gljivične kolonizacije/infekcije flukonazolom u sve novorođenađi RM <1500 g.

## Literatura

- [1] McGregor JA, French JI, Richter A i sur. Antenatal microbiologic and maternal risk factors associated with prematurity. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1465–73.
- [2] Filipović-Grčić B, Kniewald H, Grizelj R i sur. Mortalitet novorođenađi u Republici Hrvatskoj u 2007. godini. *Gynaecol Perinatol* 2008;17(Suppl.1):104–11.
- [3] Filipović-Grčić B, Kniewald H, Grizelj R i sur. Mortality of newborns to discharge from hospital in Croatia. *Acta Paediatr* 2009;98(Suppl 460)134.
- [4] Dražančić A, Rodin U. Perinatalni mortalitet u Republici Hrvatskoj u 2007. g. *Gynecol Perinat* 2008;17(Suppl 1):S69–S91.
- [5] Diamond DR, Krzesicki R, Jao W. Damage to pseudohyphal forms of *Candida albicans* by neutrophils in the absence of serum in vitro. *J Clin Invest* 1978;61:349–59.
- [6] Kaufman D, Kilpatrick L, Hudson RG i sur. Decreased superoxide production, degranulation, tumor necrosis factor alpha secretion, and CD11b/CD18 receptor expression by adherent monocytes from preterm infants. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999;6:525–9.
- [7] Baley JE, Kliegman RM, Fanaroff AA. Fungal colonization in the very low birth weight infants. *Pediatrics* 1986;78:225–32.
- [8] Roilides E, Farmaki E, Evdoridou J i sur. *Candida tropicalis* in a neonatal intensive care unit: epidemiologic and molecular analysis of an outbreak of infection with an uncommon neonatal pathogen. *J Clin Microbiol* 2003;41:735–41.
- [9] Lupetti A, Tavanti A, Davini P i sur. Horizontal transmission of *Candida parapsilosis* candidemia in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol* 2002;40:2363–9.
- [10] Kaufman D, Fairchild KD. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. *Clin Microbiol Rev* 2004;17(3):638–680.
- [11] Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie T, Robinson M, Donowitz LG. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med* 2001;345:1660–6.

- [12] Rowen JL, Rench MA, Kozinetz CA, Adams JM, Baker CJ. Endotracheal colonization with *Candida* enhances risk of systemic candidiasis in very low birth weight neonates. *J Pediatr* 1994;124:789–94.
- [13] Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA i sur. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002;347:240–7.
- [14] Carrieri MP, Stolfi I, Moro ML. Intercenter variability and time of onset: two crucial issues in the analysis of risk factors for nosocomial sepsis. *Pediatr Infect Dis* 2003;22:599–609.
- [15] Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA i sur. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002;110:285–91.
- [16] Brodie BS, Sands KE, Gray JE i sur. Occurrence of nosocomial bloodstream infections in six neonatal intensive care units. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:56–65.
- [17] Stoll BJ, Gordon T, Korones SB i sur. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996;129:63–71.
- [18] Roilides E, Farmaki E, Evdouridou J i sur. Neonatal candidiasis: analysis of epidemiology, drug susceptibility, and molecular typing of causative isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:745–50.
- [19] Fridkin SK, Kaufman D, Edwards JR, Shetty S, Horan T. Changing incidence of *Candida* bloodstream infections among NICU patients in the United States 1995–2004. *Pediatrics* 2006;117:1680–7.
- [20] Baley JE, Kliegman RM, Boxerbaum B, Fanaroff AA. Fungal colonization in the very low birth weight infants. *Pediatrics* 1986;78:225–32.
- [21] Huang YC, Li CC, Lin TY i sur. Association of fungal colonization and invasive disease in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:819–22.
- [22] Makhoul IR, Sujov P, Smolkin T i sur. 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.
- [23] Saiman L, Ludington E, Pfaller M i sur. Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:319–24.
- [24] Johnsson H, Ewald U. The rate of candidemia in preterm infants born at gestational age of 23–28 weeks is inversely correlated to gestational age. *Acta Paediatr* 2004;93:954–8.
- [25] Huang YC, Lin RI, Chou YH, Kuo CY, Yang PH, Hsieh WS. Candidaemia in special care nurseries: comparison of *albicans* and *parapsilosis* infection. *J Infect* 2000;40:171–5.
- [26] Benjamin DK, Stoll BJ, Fanaroff AA i sur. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics* 2006;117:84–92.
- [27] Lee BE, Cheung PY, Robinson JL, Evanochko A, Robertson CM. Comparative study of mortality and morbidity in premature infants (birth weight < 1250 g) with candidemia or candidal meningitis. *Clin Infect Dis* 1998;27:559–65.
- [28] Baley JE, Ellis FJ. Neonatal candidiasis: ophthalmologic infection. *Semin Perinatol* 2003;27:401–5.
- [29] Benjamin DK, Poole C, Steinbach WJ i sur. Neonatal candidemia and end-organ damage: a critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. *Pediatrics* 2003;112(3 PT 1):634–40.
- [30] Harris MC, Pereira GR, Myers MD i sur. Candidal arthritis in infants previously treated for systemic candidiasis during the newborn period: report of three cases. *Pediatr Emerg Care* 2000;16:249–51.
- [31] Fairchild KD, Tomkoria S, Sharp EC, Mena FV. Neonatal *Candida glabrata* sepsis: clinical and laboratory features compared with other *Candida* species. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:39–43.
- [32] Karlowicz MG, Giannone PJ, Pestian J, Morrow AL, Shults J. Does candidemia predict threshold retinopathy of prematurity in extremely low birth weight (<1000 g) neonates? *Pediatrics* 2000;105:1036–40.
- [33] Jordan JA. PCR identification of four medically important *Candida* species by using a single primer pair. *J Clin Microbiol* 1994;32:2962–7.
- [34] Tirodker UH, Nataro JP, Smith S, LasCasas L, Fairchild KD. Detection of fungemia by polymerase chain reaction in critically ill neonates and children. *J Perinatol* 2003;23:117–22.
- [35] Benjamin DK, DeLong E, Cotten CM i sur. Mortality following blood culture in premature infants: increased with Gram-negative bacteremia and candidemia, but not Gram-positive bacteremia. *J Perinatol* 2004;24:175–80.
- [36] Arendrup M, Horn T, Frimodt-Moller N. In vivo pathogenicity of eight medically relevant *Candida* species in an animal model. *Infection* 2002;30:286–91.
- [37] Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I i sur. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA* 2004;292:2357–65.
- [38] Kaufman D. Fungal infections in preterm infants. <http://emedicine.medscape.com/article/980487>.
- [39] Adam B, Ballie GS, Douglas LJ. Mixed species biofilms of *Candida albicans* and *Staphylococcus epidermidis*. *J Med Microbiol* 2002;51:344–9.
- [40] Kingo AR, Smyth JA, Waisman D. Lack of evidence of amphotericin B toxicity in very low birth weight infants treated for systemic candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:1002–3.
- [41] Roilides E, Kadiltoglou I, Zahides D, Bibashi E. Invasive candidiasis in pediatric patients: a prospective study. *Clin Microbiol Infect* 1997;3:192–7.
- [42] Juster-Reicher A, Flidel-Rimon O, Amitay M, Even-Tov S, Shinwell E, Leibovitz E. High-dose liposomal amphotericin B in the therapy of systemic candidiasis in neonates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:603–7.
- [43] Linder N, Klinger G, Shalit I i sur. Treatment of candidemia in premature infants: comparison of three amphotericin B preparations. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:663–7.
- [44] Frankenbusch K, Eifinger F, Kribs A i sur. Severe primary cutaneous aspergillosis refractory to amphotericin B and the successful treatment with systemic voriconazole in two premature infants with extremely low birth weight. *J Perinatol* 2006;26:511–4.