

Obilježja novorođenčadi liječene od akutnog omfalitisa u KBC-u Split 2015. - 2019.

Golić, Elena

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:156465>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-13**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Elena Golić

OBILJEŽJA NOVOROĐENČADI LIJEČENE OD AKUTNOG OMFALITISA
U KBC-u SPLIT 2015. – 2019.

Diplomski rad

Akadska godina 2019./2020.

Mentor:

Doc. prim. dr. sc. Joško Markić

Split, srpanj 2020.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Elena Golić

**OBILJEŽJA NOVOROĐENČADI LIJEČENE OD AKUTNOG OMFALITISA
U KBC-u SPLIT 2015. – 2019.**

Diplomski rad

Akadska godina 2019./2020.

Mentor:

Doc. prim. dr. sc. Joško Markić

Split, srpanj 2020.

SADRŽAJ:

| | |
|---|----|
| 1. UVOD | 1 |
| 1.1 Embriologija, anatomija i fiziologija | 2 |
| 1.1.1. Embriologija pupkovine | 2 |
| 1.1.2. Anatomija i histologija umbilikalne regije i pupkovine | 3 |
| 1.1.3. Fiziologija pupkovine | 3 |
| 1.2. Akutni omfalitis | 4 |
| 1.2.1. Patologija | 4 |
| 1.2.2. Patofiziologija | 4 |
| 1.2.3. Etiologija | 5 |
| 1.2.4. Epidemiologija | 5 |
| 1.2.4. Klinička slika | 6 |
| 1.2.5. Komplikacije | 6 |
| 1.3. Dijagnoza | 8 |
| 1.3.1. Dijagnostički postupci | 8 |
| 1.3.2. Diferencijalna dijagnoza | 8 |
| 1.4. Liječenje | 11 |
| 1.4.1. Terapijski postupci | 11 |
| 1.4.2. Prevencija | 11 |
| 2. CILJ ISTRAŽIVANJA | 13 |
| 3. ISPITANICI I METODE | 15 |
| 3.1. Organizacija studije | 16 |
| 3.2. Ispitanici | 16 |
| 3.3. Mjesto studije | 16 |
| 3.4. Metode prikupljanja podataka | 16 |
| 3.5. Statistička analiza | 16 |
| 3.6. Etička načela | 16 |
| 4. REZULTATI | 17 |
| 5. RASPRAVA | 28 |
| 6. ZAKLJUČCI | 36 |
| 7. POPIS CITIRANE LITERATURE | 38 |
| 8. SAŽETAK | 46 |
| 9. SUMMARY | 48 |
| 10. ŽIVOTOPIS | 50 |

Zahvaljujem se svom mentoru doc. prim. dr. sc. Jošku Markiću na posvećenom vremenu i stručnoj pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

Hvala mojoj najboljoj prijateljici koja je uvijek bila uz mene.

Od srca zahvaljujem svojoj obitelji na bezuvjetnoj ljubavi i podršci koju su mi pružili.

Popis kratica:

AAP – American Academy of Pediatrics (Američka pedijatrijska akademija)

AO – akutni omfalitis

CoNS – koagulaza negativni *Staphylococcus*

CRP – C-reaktivni protein

FF – fiziološka flora

GERB – gastroezofagealna refluksna bolest

HK – hemokultura

Max – maksimalna vrijednost

Min – minimalna vrijednost

MRSE – meticilin rezistentni *Staphylococcus epidermidis*

MSSA – meticilin osjetljivi *Staphylococcus aureus*

MSSE – meticilin osjetljivi *Staphylococcus epidermidis*

NHSN – National Healthcare Safety Network (Nacionalna zdravstvena sigurnosna mreža)

NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence (Nacionalni institut za izvrsnost u zdravstvu i njezi)

RSV – respiratorni sincicijski virus

SD – standardna devijacija

SV – srednja vrijednost

VSD – ventrikularni septalni defekt

WHO – World Health Organization (Svjetska zdravstvena organizacija)

1. UVOD

1.1 Embriologija, anatomija i fiziologija

1.1.1. Embriologija pupkovine

Razvoj pupkovine počinje u četvrtom tjednu embrionalnog života i u tom je razdoblju embrij okružen dvjema embrionalnim ovojnica. Unutarnja ovojnica je amnion, a vanjska korion te zajedno tvore amnionsku vreću u kojoj se nalazi plod. U početku je amnion u dodiru s tijelom zametka, ali se nakon pet tjedana unutar njega počinje gomilati plodna voda (1). Povećanje volumena tekućine dovodi do širenja amniona i njegovog prijanjanja na unutarnji sloj koriona. Vanjski sloj koriona čini trofoblast, a sastoji se od unutarnjeg sloja stanica (citetotrofoblasta), iz kojeg apoptozom nastaje vanjski sloj stanica (sinciciotrofoblast). U dodiru sa spiralnim arterijama majke postavlja osnovu za razvoj fetomaternalne cirkulacije (1,2).

Osnovnu strukturu razvoja pupkovine čini primitivni pupčani prsten. U petom tjednu kroz njega prolaze embrionalni držak, žumanjčani kanal (lat. *ductus omphaloentericus*) s pripadajućim krvnim žilama i kanal koji povezuje embrionalnu i izvanembrionalnu celomsku šupljinu. Embrionalni držak sadrži alantois i pupčane krvne žile. Alantois je vrećasta izbočina trbušne stijenke stražnjeg crijeva (1). Pupčane krvne žile u tom razdoblju čine dvije arterije i dvije vene (3). Pupčane arterije (lat. *aa. umbilicales*) su ogranci unutarnje ilijačne arterije (lat. *a. iliaca interna*), a vene nastaju spajanjem venula koje dreniraju izvanembrionalni alantois (1,4). Do kraja šestog tjedna obliterira desna pupčana vena, što rezultira karakterističnim poretkom krvnih žila unutar pupkovine (5). Daljnjim razvojem povećava se amnionska šupljina na račun korionske, a amnion obuhvati embrionalni držak i žumanjčani kanal, koji se nalaze usko jedan uz drugog prolazeći kroz pupčani prsten. Tako nastaje primitivna pupkovina (1).

Trbušna šupljina je u početku premalena da primi crijevne vijuge koje brzo rastu pa se neke od njih utisnu u izbočinu celoma u pupkovinu. Te crijevne vijuge čine fiziološku pupčanu kilu (lat. *hernia umbilicalis*). Krajem trećeg mjeseca crijevne se vijuge povuku u tijelo zametka, a šupljina u pupkovini obliterira. Kada s vremenom obliteriraju žumanjčani kanal sa svojim krvnim žilama i alantois, u pupkovini preostanu samo pupčane krvne žile, dvije arterija i jedna vena, okružene Whartonovom sluzi (1,6).

1.1.2. Anatomija i histologija umbilikalne regije i pupkovine

Prednja trbušna stijenka se radi jednostavnije kliničke orijentacije dijeli na devet regija. Umbilikalna regija se nalazi u sredini, jednako udaljena od ksifoidnog nastavka (lat. *processus xiphoideus*) i pubične simfize (lat. *symphysis pubica*), lateralno odijeljena središnjom klavikularnom linijom od susjednih regija. Obuhvaća pupak i područje oko njega. Pupak se nalazi u sredini, u manjeg broja ljudi može biti smješten više ili niže u odnosu na uobičajenu lokalizaciju. Najčešće je smješten u razini trećeg ili četvrtog slabinskog kralješka. U središnjoj liniji, s unutarnje strane abdominalne stijenke, nalazi se središnji umbilikalni nabor (lat. *plica umbilicalis mediana*) koji predstavlja obliterirani urahus. Lateralno se nalazi medijalni umbilikalni nabor (lat. *plica umbilicalis medialis*) koji nastaje obliteracijom pupčanih arterija i lateralni umbilikalni nabor (lat. *plica umbilicalis lateralis*) koji nastaje obliteracijom pupčanih vena (7,8).

Umbilikalna regija dobiva krvnu opskrbu od ogranaka gornje i donje epigastrične arterije. Donja epigastrična arterija (lat. *a. epigastrica inferior*) je ogranak vanjske ilijačne arterije (lat. *a. iliaca externa*), a gornja epigastrična arterija (lat. *a. epigastrica superior*) je ogranak unutarnje torakalne arterije (lat. *a. thoracica interna*). Površinske vene su postavljene radijalno oko pupka i odvede krv u duboki venski sustav: femoralnu (lat. *v. femoralis*), brahiocefaličnu (lat. *v. brachiocephalica*), aksilarnu (lat. *v. axillaris*) i duboku epigastričnu venu (lat. *v. epigastrica inferior*) (4).

1.1.3. Fiziologija pupkovine

Pupkovina povezuje plod s posteljicom. Posteljica proizvodi hormone zadužene za održavanje trudnoće, omogućuje izmjenu plinova i opskrbu ploda hranjivim tvarima (1). Umbilikalna vena (lat. *v. umbilicalis*) dovodi oksigeniranu krv iz posteljice u fetus, dok dvije umbilikalne arterije (lat. *aa. umbilicales*) deoksigeniranu krv vode od fetusa do posteljice. Na fetalnom pupku se umbilikalna vena odvaja od umbilikalnih arterija i donjim rubom sveze *ligamentum teres hepatis* dolazi na donju stranu jetre gdje se dijeli na dva ogranka. Jedan se ulijeva u portalnu venu (lat. *v. portae hepatis*), a drugi se nastavlja kao *ductus venosus* i ulijeva u lijevu jetrenu venu (lat. *v. hepatica sinistra*) (4). Prema uputama Svjetske Zdravstvene Organizacije (engl. World Health Organization, WHO) pupkovina se treba podvezati najmanje jednu minutu nakon poroda, jer takvo odgođeno podvezivanje pozitivno utječe na zdravlje novorođenčeta i majke (9).

1.2. Akutni omfalitis

Akutni omfalitis je infekcija pupka i okolnog tkiva. Karakteristična je za novorođenačku dob (djeca mlađa od 28 dana) (10).

1.2.1. Patologija

Nakon podvezivanja pupkovine ostaje pupčani bataljak koji otpadne u razdoblju od četiri do jedanaest dana (11). Otpadanjem pupčanog bataljka ostaje pupčana ranica koja cijeli u nekoliko faza. To su hemostaza, upalna (inflamatorna) faza, proliferativna faza i faza remodelacije (12). Proliferativnu fazu obilježava stvaranje granulacijskog tkiva. Takvu vrstu tkiva čine vezivo i mikroskopske krvne žile koje se formiraju na površinama rane tijekom procesa cijeljenja. Histološki izgled karakterizira proliferacija fibroblasta i novi, osjetljivi kapilari nastali procesom angiogeneze (13). Upravo je granulacijsko tkivo osnovna sastavna jedinica pupčanog granuloma koji nastaje kao posljedica kronične upale (14). Pupčani granulom bit će opisan kao važan diferencijalno dijagnostički pojam u odgovarajućem odjeljku.

Dođe li do upale pupčanog bataljka ili ranice, radi se o akutnom omfalitisu, koji je praćen karakterističnim znakovima upale: lokalno crvenilo (lat. *rubor*), otekline (lat. *tumor*), toplina (lat. *calor*) (15). Klinički znakovi koji upućuju na nastanak upalnog procesa su vidljivi na koži. Sama kožna reakcija koja nastaje u akutnom omfalitisu je celulitis. Karakterizira je crvenilo, toplina, edem i osjetljivost na palpaciju. Upalni odgovor nastaje kao rezultat oslobođenih citokina i neutrofila. Oslobođaju se kao reakcija na prodor bakterija kroz epidermis. Ovakav upalni odgovor uključuje proizvodnju antimikrobnih peptida i proliferaciju keratinocita i dovodi do pojave karakterističnog kliničkog nalaza (13). Streptokoki iz skupine A, najčešće bakterije koje uzrokuju celulitis, mogu stvarati i faktore virulencije poput pirogenih egzotoksina (A, B, C i F) i streptokoknog superantigena koji mogu dovesti do izraženije i invazivne bolesti (16).

1.2.2. Patofiziologija

Zatvaranje pupčanih krvnih žila i naknadna aseptična nekroza pupkovine počinju ubrzo nakon što novorođenče prvi put udahne. Dolazi do vazokonstrikcije, prekida se protok krvi, a tkiva pupčane vrpce lišena krvotoka podliježu aseptičkoj nekrozi. Takvo devitalizirano tkivo pupčanog bataljka koloniziraju kožne i crijevne bakterije i dovode do infekcije, posebno *Staphylococcus spp.*, a nedugo zatim i fekalni mikroorganizmi (17). U $\frac{3}{4}$ slučajeva se radi o polimikrobnoj infekciji. Najčešći patogeni su *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* i gram negativni patogeni poput *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* i *Proteus mirabilis* (18). Ako majka tijekom trudnoće ili poroda razvije korioamnionitis, mogući izvor infekcije

postaju anaerobne bakterije. U tom slučaju radi se o *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens* i *Clostridium tetani* (19).

1.2.3. Etiologija

Predisponirajući čimbenici za razvoj omfalitisa uključuju neplanirani porod kod kuće, nisku porodnu težinu, produljenu rupturu membrana, umbilikalnu kateterizaciju i korioamnionitis (20,21). Istraživanje provedeno u južnom Nepal u razdoblju od 2002. do 2005. godine opisuje čimbenike koji povećavaju rizik za razvoj akutnog omfalitisa kao i neke zaštitne čimbenike. Rođenje tijekom sezone visokih temperatura, u lošijim socioekonomskim uvjetima, s manjom porodnom težinom i primjena ulja i različitih štetnih stvari u njezi pupčane ranice povećava rizik za razvoj akutnog omfalitisa. Pranje ruku sapunom i bliski kožni kontakt između majke i novorođenčeta su se pokazali kao zaštitni čimbenici (22). Prema istraživanju provedenom u Turskoj, iz podataka od 1988. do 1990., čimbenici rizika za razvoj akutnog omfalitisa su porod kod kuće, nedonošenost, kao i nedovoljna veličina ploda u odnosu na gestacijsku dob (23).

Među sindromima imunodeficijencije koji se mogu kriti iza dijagnoze akutnog omfalitisa valja istaknuti manjak adhezije leukocita (engl. leukocyte adhesion deficiency, LAD) (24). Radi se o rijetkom imunološkom poremećaju koji se nasljeđuje autosomno recesivno (25). Klinička slika ovog poremećaja uključuje leukocitozu i odgođeno odvajanje pupkovine s ili bez omfalitisa (24). Omfalitis može također biti prva manifestacija poremećaja neutrofila u novorođenčadi. Može se raditi o aloimunnoj neutropeniji ili kongenitalnoj neutropeniji (25). Aloiumuna netropenija nastaje analogno hemolitičkoj bolesti novorođenčeta zbog majčinih imunoglobulina G koji prelaze posteljicu i uzrokuju novorođenačku neutropeniju, koja može trajati do šest mjeseci nakon rođenja (26). Kongenitalna neutropenija je pojam koji se odnosi na široki spektar imunoloških poremećaja koji se manifestiraju povremeno ili trajno, a čija klinička slika varira ovisno o težini simptoma (27).

1.2.4. Epidemiologija

Učestalost omfalitisa uvelike varira, ovisno o prenatalnoj i perinatalnoj praksi, kulturološkim razlikama u njezi pupčane vrpce i mjestu porođaja (kod kuće ili u bolnici). Trenutni pouzdani podatci o stopi neliječene dojenčadi iznenađujuće su rijetki (17). Točna incidencija akutnog omfalitisa nije pouzdana, ali sve upućuje na rijetko pojavljivanje u razvijenim zemljama, s vjerojatnošću da neki slučajevi nisu zabilježeni (28). U zemljama s velikim resursima novorođenački omfalitis danas je rijedak, s procijenjenom učestalošću od otprilike 1 na 1000 novorođenčadi u koje se primjenjuje suha njega pupka (17). Prema

istraživanju provedenom u Michiganu, Sjedinjene Američke Države (SAD), incidencija akutnog omfalitisa je uz primjenu suhe njege pupka i korištenje sterilnog pribora za kidanje pupkovine iznosila 0,046% (29). Primjer incidencije omfalitisa u razvijenim zemljama, uz podatke iz SAD-a, pokazuju nam podatci dobiveni istraživanjem u Španjolskoj, u kojem je incidencija srednje teškog omfalitisa bila 0,9%, što je slično incidenciji u ostatku Španjolske od 0,8% (28,30). U zemljama u razvoju incidencija akutnog omfalitisa je nešto veća, tako je u južnom Nepal u zabilježena incidencija od 5,5%, u Tanzaniji 1,7%, u Pakistanu 8% u djece rođene u bolnici i 22% u one rođene u kući, a u ostalima od 2% do 7%, s očekivano višom incidencijom u društvima koja prakticiraju kućnu njegu pupčane ranice (22,31-33). Što se tiče spola, postoji blaga prevaga u korist muške novorođenčadi. Nije dokazana rasna ili etnička predispozicija. Rijetko se pojavljuje izvan novorođenačkog razdoblja. Prosječna dob u kojoj se pojavljuje je trećeg do petog dana u novorođenčadi rođene prije termina, a petog do devetog dana u terminske novorođenčadi (10).

1.2.4. Klinička slika

Prema težini simptoma, klinička slika akutnog omfalitisa se može podijeliti u četiri stupnja. Prvi stupanj se odnosi na funisitis (upalu pupčane vrpce) i prisutnost gnojnog iscjetka (pupčani bataljak nezdravog izgleda s gnojnim iscjetkom neugodnog mirisa), dok se drugi stupanj definira kad se takvoj kliničkoj slici pridruži celulitis prednje trbušne stijenke (periumbilikalno crvenilo i osjetljivost). Treći stupanj se odnosi na pojavu sustavnih znakova infekcije, a četvrti, najteži stupanj na omfalitis s nekrotizirajućim fascitisom (nekroza pupka s periumbilikalnim ekhimozama, krepitacijama, bulama i zahvaćanje površinske ili duboke fascije prednjeg trbušnog zida, uz često prisutne simptome sustavnog šoka) (33).

1.2.5. Komplikacije

Komplikacije omfalitisa su rijetke, ali potencijalno katastrofične (18). Patofiziologija komplikacija omfalitisa može se jednostavno objasniti anatomijom umbilikalnog područja. Infekcija se može proširiti putem umbilikalnih krvnih žila, fascije mišića trbušnog zida ili peritoneuma (34).

U retrospektivnom istraživanju pregledani su podatci 19 novorođenčadi liječene zbog teških komplikacija koje su se razvile nakon akutnog omfalitisa. U petero ispitanika je došlo do evisceracije vijuga tankog crijeva kroz ožiljak na pupku, a u jednog je evisceracija rezultirala gangrenom. U petero ispitanika je došlo do razvoja nekrotizirajućeg fascitisa, koji je najčešće zahvaćao skrotalno područje. Po troje je ispitanika razvilo peritonitis i površinski apsces, dvoje jetreni apsces, dok je jedan ispitanik razvio crijevnu opstrukciju zbog razvoja priraslica (34).

Smrtnost među svom djecom oboljelom od akutnog omfalitisa, uključujući i onu koja su razvila komplikacije, je od 7% do 15%, dok je značajno viša nakon razvoja nekrotizirajućeg fascitisa ili mionekroze (35). Nekrotizirajući fascitis u novorođenčadi je invazivna bakterijska infekcija kože, potkožnog tkiva te površinske i duboke fascije mišića, koja se javlja kao komplikacija u 8% do 16% slučajeva novorođenačkog omfalitisa. Karakterizira je brzo širenje i sustavna toksičnost. Očekivano se javlja na trbušnom zidu, ali može zahvatiti skrotalno područje i penis (34). Rani znak upozorenja koji upućuje na razvoj nekrotizirajućeg fascitisa može biti edem pupkovine i izgled kože trbuha poput narančine kore, koja poprimi takav izgled kada dođe do opstrukcije limfnih žila. Napredovanje nekrotizirajućeg fascitisa pokazuje patognomonično ljubičasto-plavo obojenje (18). Brz razvoj edema u dubokim tkivima predstavlja posebnu opasnost, karakterističnu za anaerobne infekcije. Edem mišića, kojem fascije onemogućuju povećanje volumena, može dovesti do ishemične mionekroze (36).

Umbilikalna sepsa je relativno rijetka u razvijenim zemljama, ali je endemična za manje razvijene regije (18). Prema istraživanju provedenom u Los Angelesu, Kalifornija, u razdoblju od 1967. do 1985. bakterijemija se razvila kao komplikacija u 13% novorođenčadi s omfalitisom (21). Infekcija pupčanog bataljka prolongira očekivanu obliteraciju umbilikalnih krvnih žila, čime su patogeni organizmi u izravnom dodiru sa sustavnim krvotokom (37). Temperaturna nestabilnost, loše opće stanje ili distenzija trbuha bi trebali pobuditi sumnju na sepsu. Sepsa može dovesti do stvaranja septičkih embolusa i njihovog rasapa po organizmu, što uzrokuje daljnje posljedice u vidu apscesa, septičkog artritisa, meningitisa i bakterijskog endokarditisa. Stopa smrtnosti novorođenačke sepse ovisi o gestacijskoj dobi, a u razdoblju od 1988. do 1992. je iznosila oko 10% u novorođenčadi rođene s niskom rodom masom (38).

Kasne komplikacije se javljaju nekoliko tjedana, mjeseci ili godina nakon omfalitisa u novorođenačkoj dobi. Može se javiti portalna venska tromboza, posljedična portalna hipertenzija i opstrukcija žuči (10). U jednom je istraživanju 200 ispitanika zahtijevalo postavljanje posrtosistemnog shunta u svrhu liječenja portalne hipertenzije nastale zbog portalne venske tromboze. Za 15% tih venskih tromboza se sumnja da su nastale kao posljedica akutnog omfalitisa (39). Tromboza može nastati i kao posljedica češće komplikacije akutnog omfalitisa; nekrotizirajućeg fascitisa (36). Prikazan je slučaj u kojem se nakon akutnog omfalitisa kao komplikacija formirao apsces falciformnog ligamenta. Dijagnoza se postavlja ultrazvučno ili CT-om. Liječi se ekscizijom samog ligamenta (37).

1.3. Dijagnoza

1.3.1. Dijagnostički postupci

U slučaju sumnje na razvoj akutnog omfalitisa, potrebno je uzeti uzorke s mjesta infekcije, odnosno bris pupka, te napraviti kulturu za aerobne i anaerobne organizme. Potrebno je također izvaditi krv za napraviti hemokulturu te kompletnu i diferencijalnu krvnu sliku. U krvnoj slici se može uočiti neutrofilija ili ponekad neutropenija (10). Nacionalni institut za izvrsnost u zdravstvu i njezi (engl. National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) preporučuje mjerenje koncentracije C-reaktivnog proteina (CRP) prije početka antibiotske terapije, kako bi se omogućilo praćenje ishoda liječenja (40). Može se određivati i prokalcitonin kao biomarker akutne upale (41).

Ostali dijagnostički postupci su nužni ako je potrebno isključiti neko diferencijalno dijagnostički slično stanje ili ako se sumnja na razvoj komplikacija. Kod sumnje na jetreni apsces radi se ultrazvuk trbuha, dok je kod sumnje na razvoj portalne venske tromboze potrebno napraviti pregled doppler ultrazvukom (10).

U svrhu olakšanog postavljanja dijagnoze akutnog omfalitisa izvan bolnice, za zemlje koje su siromašnije i u kojima je bolničko liječenje teže dostupno, analizirano je deset algoritama kojima je moguće isključivo na temelju kliničke slike doći do dijagnoze. Algoritmi su napravljeni na temelju fotografija koje prikazuju kliničke znakove infekcije. Preporučuju primjenu algoritama broj 2 i 10 (Tablica 1). Prema drugom algoritmu, za postavljanje dijagnoze u kliničkoj slici treba biti prisutno umjerenom ili intenzivno crvenilo. Prema desetom u kliničkoj slici treba biti prisutno intenzivno crvenilo ili gnoj s umjerenim crvenilom (42).

Prema Nacionalnoj zdravstvenoj sigurnosnoj mreži (engl. National Healthcare Safety Network, NHSN) da bi se sa sigurnošću moglo reći da se radi o omfalitisu u novorođenčadi u kliničkoj slici mora biti prisutno periumbilikalno crvenilo ili drenaža iz pupčanog bataljka uz dokaz uzročnog patogena. Ako su crvenilo i drenaža iz pupčanog bataljka prisutni zajedno, tada za postavljanje dijagnoze nije potrebno izolirati uzročnika (43).

1.3.2. Diferencijalna dijagnoza

Urahus kao embrionalna struktura normalno obliterira pri kraju trudnoće. Izostane li taj događaj, postojat će izravna komunikacija između pupka i mjehura te se takvo stanje može pogrešno dijagnosticirati kao omfalitis zbog simptoma kojima se prezentira. To su pupčana drenaža, otok, lokalna upala, bol u donjem dijelu trbuha i infekcije urinarnog trakta (44,45). Granulom pupka se također može pogrešno dijagnosticirati kao pupčana infekcija, jer granulomatozno tkivo nerijetko uzrokuje seroznu ili sukrvavu drenažu. Kao što je već rečeno,

formiranje granulacijskog tkiva je normalan dio procesa cijeljenja rane, a ako dođe do prevelikog stvaranja nastaje granulom (14). Granulomi se obično javljaju nakon prvog tjedna života i razlikuju se po mekoj, baršunastoj teksturi i ružičastoj boji, dok je okolna koža bez promjena (10).

Diferencijalno dijagnostički treba uzeti u obzir i umbilikalne polipe koji izgledom mogu podsjećati na infekciju, ali nemaju infektivnu etiologiju. Radi se o čvrstim masama tkiva, koje je pretežito sastoji od embrioloških ostataka urahusa. Zahtijevaju kiruršku eksciziju (46,47). Ako je prisutna sama upala pupčane vrpce, tada govorimo o funisitisu. Funisitis je uzrokovan majčinim korioamnionitisom i uključuje samo vanjsku površinu pupkovine, bez zahvaćanja pupčanih krvnih žila. Kliničku sliku funisitisa obilježava vlažna pupčana vrpca, neugodna mirisa, bez upale okolnog tkiva (48).

Dođe li do napredovanja simptoma, u obzir treba uzeti razvoj novorođenačke sepsa. Novorođenačka sepsa je sindrom obilježen općim infektivnim znacima uz bakterijemiju, a javlja se u prvih 28 dana života. Nastaje prodorom bakterija i njihovih toksina u krvotok te dovodi do razvoja opće reakcije i upale različitih organa. Dijeli se na ranu i kasnu sepsu. Rana se javlja u prva četiri do sedam dana nakon rođenja. Infekcija se prenosi preko plodovih ovoja ili prolaskom kroz porođajni kanal. Kasna sepsa nastaje nakon tog razdoblja. Razlikuju se i etiološki. Ranu i kasnu sepsu mogu uzrokovati streptokoki grupe B, *Escherichia coli*, *Listeria*, dok isključivo kasnu sepsu uzrokuju *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* (49,50).

Tablica 1. Podjela fotografija (N=50) po kliničkim znakovima i algoritmima (42)

| Broj | Klinički znak/algorithm | Ukupan broj pozitivnih fotografija |
|------------------|---|---|
| 01 | Gnoj | 22 |
| 02 | Crvenilo (umjereno ili intenzivno) | 19 |
| 03 | Otok (umjeren ili intenzivan) | 23 |
| 04 | Crvenilo ili otok (umjeren ili intenzivan) | 25 |
| 05 | Crvenilo i otok (umjeren ili intenzivan) | 17 |
| 06 | Gnoj i [crvenilo ili otok(umjeren ili intenzivan)] | 13 |
| 07 | Gnoj i crvenilo (umjereno ili intenzivno) | 7 |
| 08 | Gnoj i [crvenilo i otok (bilo koje stupnja)] | 21 |
| 09 | Gnoj i [crvenilo i otok (umjereno ili teško)] | 7 |
| 10 | Gnoj i umjereno crvenilo ili intenzivno crvenilo | 9 |
| Negativno | Bez gnoja i bez umjerenog ili teškog crvenila ili otoka | 16 |

1.4. Liječenje

1.4.1. Terapijski postupci

Prema uputama NICE novorođenčadi koja se prezentira kliničkom slikom umbilikalne infekcije potrebno je napraviti hemokulturu, uzeti bris pupka i odmah započeti s antibiotskim liječenjem. Preporučuju liječenje flukloksacilinom i gentamicinom. Flukloksacilin u dozi od 50 mg/kg se daje novorođenčadi starosti <7 dana svakih 12 sati, onoj starosti 7-21 dan svakih 8 sati, a starijoj od 21 dan svakih 6 sati. Ako se ne dokaže postojanje gram negativne (G-) infekcije, potrebno je isključiti gentamicin iz terapije (40).

1.4.2. Prevencija

Otvorena rana pupkovine je potencijalno ulazno mjesto za patogene bakterije, zato je za prevenciju infekcije važno brzo zacjeljivanje pupčane ranice. (29)

Prevencija omfalitisa zahtijeva aseptične tehnike tijekom porođaja i pravilnu njegu pupkovine. Kirurška oprema za prerezivanje pupkovine treba biti sterilizirana. U zemljama u razvoju, gdje novorođenčad ima veći rizik od omfalitisa, pokazalo se da klorheksidin, lokalno primijenjen, učinkovito sprječava nastanak infekcije (41). Kao jedna od učinkovitih metoda sprječavanja nastanka infekcije pokazalo se i poticanje kolonizacije pupčane vrpce nepatogenim bakterijama. Fizički kontakt između majke i novorođenčeta dovodi do kolonizacije pupčane vrpce nepatogenim bakterijama iz majčine flore. Takva vrsta kolonizacije smanjuje mogućnost infekcije potencijalno patogenim organizmima, koji su prisutni u bolničkom okruženju (51).

Nekad je bilo preporučeno čišćenje pupka alkoholom, dok se danas taj način izbjegava jer uništava fiziološku floru, a može dovesti i do iritacije kože novorođenčeta. Provedeno je nekoliko istraživanja u kojima se iz podataka prikupljenih u različitim studijama pokušalo utvrditi kako primjena 70%-tnog alkohola utječe na vrijeme otpadanja pupkovine, učestalost pojave omfalitisa, sepse i smrtnosti. Sustavni pregled i meta analiza randomiziranih i nerandomiziranih studija je pokazala da je primjena alkohola povezana s dužim vremenom otpadanja pupkovine, dok nije bilo značajne razlike u riziku od nastanka omfalitisa. Suha njega pupka jednostavan je i učinkovit način skraćivanja vremena otpadanja pupkovine, ali je povezana s većim rizikom pojave neugodnog mirisa tkiva pupkovine i kolonizacije *Escherichia coli* (52).

Nakon što pupkovina otpadne ponekad se vidi crvenkasta, vlažna izraslina. Radi se o granulomu pupka, koji je potrebno lapizirati, dotaknuti štapićem srebrovog nitrata. Postupak lapizacije nije bolan za novorođenče (14,53).

WHO je 2017. godine donijela preporuke o njezi pupčanog bataljka u novorođenčadi. Te preporuke su i danas na snazi, a razlikuju se ovisno o uvjetima u kojima su djeca rođena. Djeci rođenoj u kućnim uvjetima u područjima s visokom smrtnošću (novorođenačka smrtnost veća od 30 na 1000) preporučuje se dnevno korištenje 4%-tnog klorheksidina u njezi pupčanog bataljka tijekom prvog tjedna života. Djeci koja su rođena u zdravstvenim ustanovama ili u područjima s niskom novorođenačkom smrtnošću preporučuju suhu njegu pupka. U takvim uvjetima klorheksidin se može primijeniti samo kao zaštita nakon zanemarivanja preporuka i korištenja tradicionalnih štetnih tvari u njezi pupčanog bataljka (54).

Mnoge zdravstvene ustanove koriste i svoje lokalne preporuke ili standardne operativne postupke njege. Dječja bolnica u Melbournu u svojim preporukama za njegu pupčane vrpce navodi kako je treba održavati čistom primjenom vode, ne smije se koristiti alkohol. Ako je zaprljana mokraćom ili stolicom, čisti se vodom i pH neutralnim sredstvima. Pelene je poželjno presaviti ispod pupka. Kad je moguće, pupkovinu treba izložiti na zrak ili lagano prekriti čistim pokrovom kako bi se izbjegla iritacija i pospješilo cijeljenje. Koža periumbilikalnog područja ne bi se smjela izlagati kemikalijama, kako bi se spriječio nastanak opekline. Potrebno je redovito provjeravati izgled pupčanog bataljka, kako bi se uočile razlike između normalnog i patološkog cijeljenja (55).

Američka pedijatrijska akademija (engl. American Academy of Pediatrics, AAP) ističe kako će roditeljsko obrazovanje i stečeno znanje o simptomima i znakovima omfalitisa pridonijeti smanjenu smrtnosti. Od najveće važnosti je potreba da svi pružatelji primarne njege marljivo bilježe i prijavljuju infekcije povezane s negom pupčane vrpce (17).

2. CILJISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja:

1. Utvrditi etiologiju, klinička obilježja i laboratorijske parametara u novorođenčadi liječene od akutnog omfalitisa u KBC-u Split u razdoblju 2015. – 2019.
2. Utvrditi učinkovitost liječenja infekcije i postojanje čimbenika rizika za razvoj komplikacija.

Hipoteze:

1. Najčešći uzročnik akutnog omfalitisa je *Staphylococcus aureus*.
2. U kliničkoj slici akutnog omfalitisa prevladava crvenilo i gnojni iscjedak.
3. Liječenje bolesnika s akutnim omfalitisom rezultira pozitivnim ishodom.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Organizacija studije

Provedena je retrospektivna studija. Istraživanje je prema ustroju kvalitativno, dok je po intervenciji i obradi podataka deskriptivnog tipa.

3.2. Ispitanici

Ispitanici su sva djeca liječena od akutnog omfalitisa na Klinici za dječje bolesti KBC-a Split u razdoblju od 1.1.2015. do 31.12.2019.

Kriteriji uključnja:

1. Bolesnici oba spola, starosti do dva mjeseca života, koji su liječeni od akutnog omfalitisa.

Kriteriji isključenja:

1. Bolesnici kojima u otpusnim pismima nije zabilježena dijagnoza akutnog omfalitisa.

3.3. Mjesto studije

Istraživanje je provedeno na Klinici za dječje bolesti KBC-a Split.

3.4. Metode prikupljanja podataka

Analizom medicinske dokumentacije prikupljeni su podaci za istraživanje. Prikupljeni su demografski podaci te niz drugih podataka u promatranom razdoblju: datum rođenja, datum prijema, datum otpusta, gestacijska dob, rodna masa, rodna duljina, klinički simptomi i znakovi, laboratorijski parametri, bris pupka, hemokultura.

3.5. Statistička analiza

Prikupljeni podaci uneseni su u elektroničke tablice podataka pomoću računalnog programa Microsoft Office Excel 2010. Za izračunavanje svih navedenih podataka korištena je deskriptivna statistika putem Microsoft Office Excel-a i MedCalc-a. Povezanost varijabli testirana je Hi-kvadrat testom. P vrijednost koja je uzeta u obzir kao značajna iznosi $P < 0,05$.

3.6. Etička načela

Plan istraživanja je usklađen s odredbama o zaštiti prava i osobnih podataka ispitanika iz Zakona o zaštiti prava pacijenata (NN169/04, 37/08) i Zakona o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka (NN 42/18), te pravilima Helsinške deklaracije WMA i njenih revizija 1964.-2013. Studija je odobrena rješenjem pod brojem 2181-147-01/06/M.S.-20-2 u Splitu, 26.11.2019. godine.

4. REZULTATI

U razdoblju od 2015. do 2019.godine u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split od akutnog omfalitisa je liječeno 99 djece, što iznosi 0,77% ukupno hospitaliziranih tijekom tog razdoblja (Tablica 2).

Tablica 2. Broj i udio bolesnika s dijagnozom akutnog omfalitisa u određenoj godini (N=99)

| Bolesnici primljeni s dijagnozom AO u odnosu na ukupan broj hospitaliziranih | | |
|---|------------|---------------|
| | AO | Ukupno |
| 2015. | 20 (0,79%) | 2520 |
| 2016. | 30 (1,15%) | 2609 |
| 2017. | 32 (1,12%) | 2854 |
| 2018. | 9 (0,35%) | 2562 |
| 2019. | 8 (0,34%) | 2376 |
| Ukupno | 99 (0,77%) | 12 921 |

AO – akutni omfalitis

U godinama 2016. i 2017. primjetan je porast broja bolesnika s akutnim omfalitisom (P<0,0001).

Od ukupnog broja bolesnika liječenih zbog akutnog omfalitisa u KBC-u Split 2015. – 2019. 60,61% su bila muška djeca, a 39,39% ženska. Najveći broj muške djece je liječen 2016.godine, a ženske 2017.godine (Tablica 3).

Tablica 3. Raspodjela dijagnoza akutnog omfalitisa prema spolu i godini (N=99)

| | M | Ž |
|---------------|-------------|-------------|
| 2015. | 13 (13,13%) | 7 (7,07%) |
| 2016. | 19 (19,2%) | 11 (11,11%) |
| 2017. | 16 (16,16%) | 16 (16,16%) |
| 2018. | 6 (6,06%) | 3 (3,03%) |
| 2019. | 6 (6,06%) | 2 (2,02%) |
| Ukupno | 60 (60,61%) | 39 (39,39%) |

Prosječna dob u kojoj je postavljena dijagnoza omfalitisa je $9,62 \pm 7,85$ dana. U vrijeme postavljanja dijagnoze najstariji bolesnik je imao 50 dana, a najmlađi 21 sat.

Omfalitis se u 98,99% slučajeva razvio u terminske novorođenčadi rođene od 37. do 42. gestacijskog tjedna, a samo u jednom slučaju (1,01%) u nedonoščeta (<37 gestacijskih tjedana).

Samo je jedan ispitanik (1,01%) rođen s niskom porodnom masom (<2500 g) (56). U tog ispitanika zabilježena je masa od 2390 g. U Tablicama 4. i 5. su prikazane karakteristike novorođenčadi liječene od akutnog omfalitisa.

Tablica 4. Karakteristike novorođenčadi liječene od akutnog omfalitisa (N=99)

| | Rodna duljina (cm) | Rodna masa (g) | Gestacijska dob (dani) |
|--------------|---------------------------|-----------------------|-------------------------------|
| SV±SD | 51,24±1,77 | 3638,99±452,89 | 39,73±1,14 |
| Max | 56 | 4840 | 41,71 |
| Min | 47 | 2390 | 35 |

SV – srednja vrijednost; SD – standardna devijacija; Max – maksimalna vrijednost; Min – minimalna vrijednost

Tablica 5. Laboratorijske karakteristike ispitanika u trenutku prijema na bolničko liječenje (N=99)

| | SV±SD | Max | Min |
|-------------------------------------|--------------|------------|------------|
| Leukociti (10⁹/L) | 11,8±3,09 | 24,5 | 3,8 |
| Segmentirani neutrofilni (%) | 32,34±11,97 | 70 | 2 |
| CRP (mg/L) | 2,95±5,5 | 39,9 | 0,2 |
| Trombocit (g/L) | 355,58±119,4 | 711 | 61 |
| Natrij (mmol/L) | 138,7±3,73 | 149 | 130 |
| Kalij (mmol/L) | 5,05±0,56 | 6,6 | 3,6 |
| Klor (mmol/L) | 104,08±4,38 | 116 | 97 |

SV – srednja vrijednost; SD – standardna devijacija; Max – maksimalna vrijednost; Min – minimalna vrijednost; CRP – C-reaktivni protein

Analizirali smo i kliničke znakove karakteristične za akutni omfalitis. Najčešći znak kojim se prezentira je crvenilo (70,71%). Crvenilo se opisuje kao rubno crvenilo, periumbilikalno crvenilo, eritematozni areal ili lokalna hiperemija. U malo više od polovice slučajeva (51,52%) opisuje se iscjedak ili sekrecija iz pupka. Opisno se koriste termini gnojni iscjedak, žućkasti sekret, serozna sekrecija. Granulom na pupku i krvarenje iz pupka se opisuju u istom broju slučajeva; 9,09%, dok se najmanje opisuje neugodan miris, u samo 4,04% ispitanika (Tablica 6).

Tablica 6. Klinička slika akutnog omfalitisa (N=99)

| | | 2015. (N=20) | 2016. (N=30) | 2017. (N=32) | 2018. (N=9) | 2019. (N=8) |
|-----------------------------|----------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Crvenilo | 70 (70,71%) | 14 | 22 | 24 | 5 | 5 |
| Iscjedak (sekrecija) | 51 (51,52%) | 13 | 14 | 14 | 4 | 6 |
| Neugodan miris | 4 (4,04%) | 0 | 2 | 0 | 1 | 1 |
| Krvarenje | 9 (9,09%) | 2 | 3 | 2 | 1 | 1 |
| Granulom | 9 (9,09%) | 2 | 1 | 3 | 3 | 0 |

Od ukupno 99 ispitanika bris pupka je uzet u njih 77 (77,78%). Dostupni su rezultati 63 (63,64%) brisa pupka, a za 14 (14,14%) ispitanika nismo pronašli rezultate u pretraživanoj dokumentaciji (otpusnim pismima) (Tablica 7).

Tablica 7. Brisevi pupka uzeti po godinama

| | 2015. | 2016. | 2017. | 2018. | 2019. |
|--|----------------|-------------------|-------------------|-----------------|----------------|
| Uzeti brisevi (N=77) | 14/20 (70%) | 22/30 (73,33%) | 28/32 (87,5%) | 8/9 (88,89%) | 5/8 (62,5%) |
| Dostupni rezultati briseva (N=63) | 7/20 (35%) | 21/30 (70%) | 26/32 (81,25%) | 4/9 (44,44%) | 5/8 (62,5%) |

U posljednjih pet godina u KBC-u Split najčešći uzročnik je meticilin osjetljivi *Staphylococcus aureus* (MSSA) koji u 22 slučaja uzrokuje omfalitis, sam ili u kombinaciji s drugim bakterijama. Sljedeći uzročnik po učestalosti je *Klebsiella pneumoniae* koja u 15 slučajeva uzrokuje omfalitis kao izolirani patogen ili u kombinaciji s drugim bakterijama. Treći uzročnik po učestalosti je *Escherichia coli* koja je uzrokovala omfalitis u 14 slučajeva, također kao izolirani patogen ili u kombinaciji s drugim bakterijama. U 40 (63,49%) slučajeva je izoliran isključivo jedan uzročnik, dok je u 23 (36,51%) slučaja izolirano više različitih bakterija. Izolirani su također koagulaza negativni *Staphylococcus* (CoNS), meticilin osjetljivi i meticilin rezistentni *Staphylococcus epidermidis* (MSSE i MRSE), *Enterococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter baumannii*, *Morganella Morganii*, *Streptococcus viridans*, a u jednom je slučaju iz brisa pupka izolirana samo fiziološka flora (Tablica 8).

Tablica 8. Uzročnici akutnog omfalitisa u KBC-u Split 2015. – 2019. (N=63)

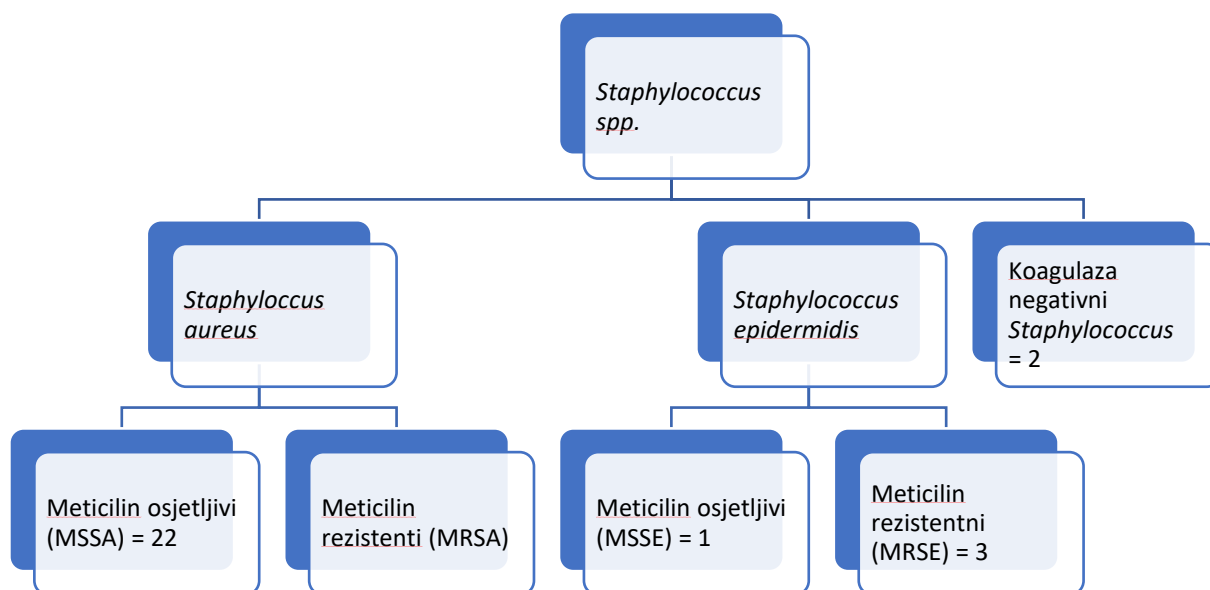
| | 2015. | 2016. | 2017. | 2018. | 2019. | Ukupno |
|--------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|----------------|
| Jedan uzročnik | 5 | 13 | 16 | 2 | 4 | 40 (63,49%) |
| Više uzročnika | 2 | 8 | 10 | 2 | 1 | 23 (36,51%) |
| MSSA | 2 | 7 | 8 | 3 | 2 | 22 (34,92%) |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 3 | 4 | 4 | 2 | 2 | 15 (23,81%) |
| <i>Escherichia coli</i> | 0 | 7 | 6 | 0 | 1 | 14 (22,22%) |
| <i>Enterococcus spp.</i> | 1 | 5 | 2 | 0 | 0 | 8 (12,7%) |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 0 | 4 | 2 | 0 | 0 | 6 (9,52%) |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 1 | 0 | 2 | 0 | 1 | 4 (6,35%) |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 3 (4,76%) |
| MRSE | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (4,76%) |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 3 (4,76%) |
| FF | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 (3,17%) |
| CoNS | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 (3,17%) |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 (3,17%) |
| MSSE | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1,59%) |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 (1,59%) |
| <i>Morganella Morganii</i> | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 (1,59%) |
| <i>Streptococcus viridans</i> | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 (1,59%) |

MSSA – meticilin osjetljivi *Staphylococcus aureus*; *MRSE* – meticilin rezistentni *Staphylococcus epidermidis*; *FF* – fiziološka flora; *CoNS* – koagulaza negativni *Staphylococcus*, *MSSE* – meticilin osjetljivi *Staphylococcus epidermidis*

U KBC-u Split u razdoblju od 2015. do 2019. godine zabilježeno je ukupno 15 različitih uzročnika akutnog omfalitisa. Njih sedam (46,47%) je gram pozitivno (G+), a osam (53,33%) je gram negativno (G-).

Beta laktamaze proširenog spektra (ESBL) su enzimi koje luče bakterije kako bi se zaštitile od djelovanja antibiotika i time postaju otpornije na liječenje (59). Od 14 izoliranih *Escherichia coli* u proteklih pet godina, jedna (7,14%) proizvodi beta laktamazu širokog spektra (ESBL+), a izolirana je 2017.godine. Od 15 izoliranih *Klebsiella pneumoniae*, četiri (26,67%) proizvode taj enzim. Po jedna je izolirana 2015. i 2018. godine, a dvije 2017.godine.

Najviše uzročnika pripada rodu *Staphylococcus spp.* Zabilježena su 22 meticilin osjetljiva *Staphylococcus aureus* (MSSA), a podatci o meticilin rezistentnom *Staphylococcus aureusu* (MRSA) kao uzročniku ne postoje. U dva slučaja je kao uzročnik zabilježen *Staphylococcus aureus* bez podataka o osjetljivosti na meticilin. (Slika 1).



Slika 1. Vrste uzročnika akutnog omfalitisa iz roda *Staphylococcus* (N=28)

Samo je jedan bolesnik (1,01%) liječen peroralnim pripravkom; antibiotikom cefaleksinom u obliku sirupa, dok su svi ostali liječeni parenteralnom primjenom antibiotika. Najčešće je korišten ceftriakson (96,97%). Također je korišten cefuroksim (Tablica 9).

Tablica 9. Liječenje akutnog omfalitisa (N=99)

| Način liječenja | Broj ispitanika |
|-------------------------|------------------------|
| Lokalna toaleta | 99 (100%) |
| Ceftriakson intravenski | 96 (96,97%) |
| Cefuroksim intravenski | 2 (2,02%) |
| Cefaleksin sirup | 1 (1,01%) |

Malo manje od polovice ispitanika (46,54%) hospitalizirano je isključivo s dijagnozom akutnog omfalitisa.. Od komorbiditeta najčešće se radi o konjugiranoj hiperbilirubinemiji (18,81%), otvorenom foramenu ovale (13,86%) i konjuktivitisu (9,9%) (Tablica 10).

Tablica 10. Ostale dijagnoze bolesnika s akutnim omfalitisom (N=99)

| Komorbidityet | Bolesnici |
|---|------------------|
| Bez komorbidityeta | 46 (46,47%) |
| Konjugirana Hiperbilirubinemija | 19 (19,19%) |
| Otvoreni foramen ovale (FOA) | 14 (14,14%) |
| Konjuktivitis | 10 (10,1%) |
| Infekcija urotrakta | 4 (4,04%) |
| Gastroenteritis | 3 (3,03%) |
| Insuficijencija mitralne valvule | 2 (2,02%) |
| Neutješni plač | 2 (2,02%) |
| Norođenačke Konvulzije | 2 (2,02%) |
| Perzistentni duktus arteriosus (PDA) | 2 (2,02%) |
| Porođajna ozljeda vanjskog spolovila | 2 (2,02%) |
| Povraćanje | 2 (2,02%) |
| VSD | 2 (2,02%) |
| Hiperplazija dojki (benigna) | 1 (1,01%) |
| Bronhitis RSV+ | 1 (1,01%) |
| Bronhopneumonija | 1 (1,01%) |
| GERB | 1 (1,01%) |
| Hiperviskozni sindrom novorođenčeta | 1 (1,01%) |
| Nistagmus | 1 (1,01%) |

VSD – ventrikularni septalni defekt, RSV – respiratorni sincicijski virus, GERB – gastroezofagealna refluksna bolest

Prosječno vrijeme hospitalizacije je trajalo 7,03 dana (Tablica 11).

Tablica 11. Vrijeme boravka u bolnici.

| Vrijeme boravka u bolnici (dani) | SV±SD | Max | Min |
|---|----------|-----|-----|
| Svi ispitanici (N=99) | 7,03±6 | 57 | 2 |
| Ispitanici koji su liječeni isključivo zbog akutnog omfalitisa (N=46) | 5,36±2,4 | 13 | 2 |

SV – srednja vrijednost; SD – standardna devijacija; Max - najveća vrijednost; Min - najmanja vrijednost

Od 99 bolesnika samo 15 (15,15%) ima zabilježene podatke o izvađenoj hemokulturi. Svima je mikrobiološki utvrđena sterilna hemokultura.

U trenutku prijema u bolnicu 72 bolesnika (72,73)% ima podatke o tjelesnoj temperaturi, dok u ostalih nisu zabilježeni (Tablica 12).

Tablica 12. Temperatura i hemokultura

| | Nema podataka o temperaturi | SV±SD | Tjelesna temperatura (°C) | | |
|---------------------------|-----------------------------|------------|---------------------------|------|-------|
| | | | Max | Min | >38°C |
| Sterilna HK (N=15) | 3 | 37,39±0,58 | 38,2 | 36,4 | 3 |
| Nema podataka o HK (N=84) | 24 | 36,85±0,47 | 38,8 | 35 | 2 |

HK – hemokultura; SV – srednja vrijednost; SD – standardna devijacija; Max – najveća vrijednost; Min – najmanja vrijednost

5. RASPRAVA

Cilj ovog istraživanja bio je analizirati demografske podatke, kliničke karakteristike i laboratorijske parametre djece koja su liječena od akutnog omfalitisa u KBC-u Split. Ovim istraživanjem smo utvrdili da je u razdoblju od 2015. do 2019. godine u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split od akutnog omfalitisa liječeno 99 djece, što od ukupnog broja liječenih bolesnika čini manje od 1% (0,77%). Bilježi se porast broja hospitaliziranih 2016. i 2017. godine, dok je 2018. i 2019. uočljiv pad broja bolnički liječene djece. Moguće da je u razdoblju kada je zabilježen pad hospitalizirane djece preporučen neki novi način njege pupka ili je možda provedena bolja edukacija roditelja, što je rezultiralo smanjenom učestalošću infekcije. Od ukupnog broja ispitanika 60,61% su dječaci, a 39,39% djevojčice. Podatci o učestalosti razvoja infekcije po spolu dobiveni ovim istraživanjem su vrlo slični podacima iz istraživanja provedenog u Michigan-u, SAD, gdje je udio djevojčica iznosio 39%, a dječaka 61% (29). Muški spol je u ranijim istraživanjima utvrđen kao jedan od čimbenika rizika koji upućuju na lošiju prognoze ishoda liječenja omfalitisa (20).

Prosječna dob u kojoj je postavljena dijagnoza akutnog omfalitisa je $9,62 \pm 7,85$ dana. Taj podatak približno odgovara prosječnoj dobi razvoja infekciju u djece rođene na termin (20). U razdoblju od dva tjedna nakon rođenja odvija se proces sušenja i otpadanja pupčanog bataljka čije devitalizirano tkivo predstavlja plodno tlo za razvoj infekcije, stoga je ovakav rezultat očekivan. Postoji jedan nalaz koji odskače, u kojem je dijete staro 50 dana hospitalizirano s dijagnozom P38 (akutni omfalitis), a u kliničkoj slici se navodi pupčani granulom uz oskudnu žućkastu sekreciju. Mišljenja smo da je da je ovaj ispitanik trebao biti hospitaliziran pod dijagnozom umbilikalnog granuloma. Naime, među diferencijalnim dijagnozama akutnog omfalitisa svoje mjesto ima i pupčani granulom. Klinička slika pupčanog granuloma uključuje otok i iscedak iz pupka pa nije neobično da dođe do pogrešne dijagnoze (57).

Istraživanje Iz 1991. iz Turske navodi nedonošenost kao jedan od čimbenika rizika za razvoj akutnog omfalitisa (23). U ovom istraživanju od svih ispitanika samo je jedno nedonošče, rođeno u 35. gestacijskom tjednu, dok su ostali ispitanici rođeni između 37. i 42. gestacijskog tjedna.

U kliničkoj slici prevladava crvenilo i opisano je u 70 (70,71%) ispitanika. Crvenilo se opisuje kao rubno crvenilo, periumbilikalno crvenilo, eritematozni areal ili lokalna hiperemija. Postoji studija kojom se pokušalo olakšati postavljanje dijagnoze akutnog omfalitisa na temelju kliničke slike, odnosno na temelju dvije stavke iz kliničke slike. Prema algoritmima iz tog istraživanja za dijagnozu je dovoljno postojanje intenzivnog crvenila ili umjerenog s prisustvom gnoja (42). Iz navedenog se zaključuje da dijagnozu nije moguće postaviti bez prisutnog crvenila. U KBC-u Split je u 70,71% ispitanika zabilježeno crvenilo u kliničkoj slici, dok je u

ostalnih postavljena dijagnoza bez tog obilježja. Moguće da je crvenilo bilo prisutno u kliničkoj slici, a da pritom nije zabilježeno u statusu novorođenčeta ili se akutni omfalitis nije prezentirao crvenilom. U 51 (51,52%) ispitanika opisani su gnojni iscjedak, žućkasti sekret ili serozna sekrecija. Pupčani granulom je zabilježen kao jedino obilježje kliničke slike u devet ispitanika. On je u međunarodnoj klasifikaciji bolesti zasebno klasificiran pod oznakom P83.81, za razliku od akutnog omfalitisa s ili bez krvarenja, koji je označen s P38. Stoga se izraz pupčani granulom ne bi trebao koristiti u opisivanju kliničke slike akutnog omfalitisa. Ispitanik u kojeg je u kliničkoj slici vidljiv granulom pupka trebao bi biti zaprimljen u bolnicu s tom dijagnozom zasebno ili bi se ta dijagnoza trebala pridružiti dijagnozi akutnog omfalitisa. Kvarenje iz pupka imalo je devet ispitanika te je njima uz antibiotsku terapiju ordiniran vitamin K. Četvero ispitanika se prezentiralo s neugodnim mirisom iz pupka, a jednom hospitaliziranom ispitaniku je u kliničkoj slici kao jedino obilježje opisan neugodan miris iz pupkovine. U statusu tog novorođenčeta se ne opisuju dodatna odstupanja u kliničkom statusu, niti da je bolesnik lošijeg općeg stanja. Pri prijemu je tom bolesniku zabilježen blago povišeni upalni biomarker (CRP-14,8 mg/L) pa je moguće da je na bolničko liječenje primljen zbog potrebe daljnje opservacije i nadzora te empirijske primjene antibiotika. U tijeku hospitalizacije koja je trajala šest dana su došli rezultati brisa pupka uzetog pri prijemu i izolirani su *Proteus mirabilis* i *Enterococcus faecalis*.

U KBC-u Split, u razdoblju od 2015. do 2019. godine dostupni su rezultati 63 (63,64%) brisa pupka, od ukupnih 99 ispitanika. Za 14 (14,14%) ispitanika u pretraživanoj dokumentaciji nismo pronašli rezultate brisa pupka, a preostalim 22 (22,22%) bris pupka nije uzet pri prijemu na liječenje. Prema uputama NICE novorođenčadi koja se prezentira kliničkom slikom umbilikalne infekcije potrebno je napraviti hemokulturu, uzeti bris pupka i odmah započeti s antibiotskim liječenjem (40). U našem istraživanju je ispitanicima kojima nije uzet bris pupka započeta parenteralna primjena antibiotika, isključivo na temelju kliničke slike i laboratorijskih nalaza. Važno je da se svim bolesnicima koji se hospitaliziraju pod dijagnozom omfalitisa obvezno ordinira pretraga brisa pupka.

Među svim ispitanicima najčešći uzročnik akutnog omfalitisa je *Staphylococcus aureus*. Od 63 testirana brisa pupka, u 24 (38,1%) ispitanika je izolirana bakterija *Staphylococcus aureus*. U 22 slučaja *Staphylococcus aureus* je pokazao osjetljivost na meticilin (MSSA). *Staphylococcus aureus* također je dokazan kao najčešći uzročnik u jednom istraživanju napravljenom u Tanzaniji, kao i u istraživanju napravljenom u Pakistanu, Omanu, Turskoj i Sjevernoj Indiji (23,32,33,58,59). U studiji iz Pakistana 95,7% svih izoliranih *Staphylococcus aureusa* su bili meticilin osjetljivi (32). Taj podatak približno odgovara našoj studiji u kojoj je

91,67% svih *Staphylococcus aureus* meticilin osjetljivo. Za razliku od te, studije iz Turske i Sjeverne Indije pokazuju predominaciju meticilin rezistentnog *Staphylococcus aureus* (23,59). Istraživanjem u kojem je 623 novorođenčadi nasumičnim probirom ispitano na mjerila koja potvrđuju infekciju pupka (umjereno ili intenzivno crvenilo i prisutnost gnoja), dokazana je infekcija u njih 21 (3,37%). Istraživanje pokazuje da se u više od 90% slučajeva radi od stafilokoknoj infekciji (*Staphylococcus aureus*), meticilin rezistentnoj (MRSA) (60). Pošto se radi o soju bakterije koji je problematičan za cijeli zdravstveni sustav zbog svoje otpornosti na beta laktamske antibiotike i samim tim težeg liječenja, možemo biti zadovoljni činjenicom da od 2015. do 2019. nije zabilježen slučaj akutnog omfalitisa liječenog u KBC-u Split koji je uzrokovala MRSA. Meticilin rezistentni sojevi pojavili su se u 3 slučaja infekcije *Staphylococcus epidermidis*, isključivo 2015.godine.

Drugi uzročnik po učestalosti je *Klebsiella pneumoniae*. Izolirana je kao uzročnik u 15 (23,81%) slučajeva u ispitivanom razdoblju. U studijama napravljenim u Pakistanu, Omanu i sjevernoj Indiji se među najčešćim uzročnicima, nakon *Staphylococcus aureus*, navodi *Klebsiella pneumoniae* (32,33,59). U našem istraživanju su četiri izolirane *Klebsiellae pneumoniae* ESBL pozitivne, što znači da proizvode beta laktamaze proširenog spektra. U razdoblju od 2014. do 2017. godine nadzirana je otpornost bakterija na antibiotike u cijeloj Europi, tako i Hrvatskoj. Tada je primijećeno da većina sojeva *Klebsiella pneumoniae* koji su otporni na liječenje trećom generacijom cefalosporina producira ESBL soj (61). Sva četiri slučaja u KBC-u Split su uspješno liječena intravenskom primjenom ceftriaksona, koji je cefalosporin treće generacije. Treći uzročnik po učestalosti je *Escherichia coli* koja je uzrokovala omfalitis u 14 (22,22%) slučajeva. Među najčešćim uzročnicima se navodi *Escherichia coli* u studiji u Omanu i Turskoj (23,33). Najveće podudaranje s našim istraživanjem pokazuje istraživanje u Omanu. U oba su akutni omfalitis najčešće uzrokovali *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* i *Escherichia coli* (33). U samo jednog ispitanika u našem istraživanju je *Escherichia coli* bila ESBL pozitivna, odnosno proizvodila je beta laktamaze proširenog spektra. I taj je uzročnik uspješno liječen cefalosporinima treće generacije, ceftriaksonom parenteralno. Zabilježeno je ukupno 15 različitih uzročnika akutnog omfalitisa. Njih sedam (46,67%) je gram pozitivno (G+), a osam (53,33%) je gram negativno (G-). Od preostalih uzročnika najčešće je izoliran rod *Enterococcus* koji uzrokuje infekciju u osam slučajeva, *Proteus mirabilis* u šest, u po četiri slučaja *Enterobacter cloacae* i *Staphylococcus epidermidis*, u po tri slučaja *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii*, dva slučaja su uzrokovana koagulaza negativnim *Staphylococcus* (CoNS), a po jedan slučaj uzrokuju *Enterobacter aerogenes*, *Morganella Morganii*, i *Streptococcus viridans*.

U jednom je slučaju iz brisa pupka izolirana samo fiziološka flora. U istraživanju iz Pakistana jedan od najčešćih uzročnika je *Streptococcus pyogenes*, koji u KBC-u Split u razdoblju od 2015. do 2019. ni u jednom slučaju ne uzrokuje akutni omfalitis (32). Prema nekim je autorima akutni omfalitis polimikrobna infekcija (62). U našem istraživanju je polimikrobna infekcija otkrivena u 23 (36,51%) slučajeva, dok ih je 40 (63,49%), bilo uzrokovano isključivo jednim patogenom.

Prema različitoj literaturi preporučuje se liječenje parenteralnom primjenom antibiotika. Preporuča se kombinacija flukloksacilina i aminoglikozidnog antibiotika (gentamicin). Razvojem komplikacija u vidu nekrotizirajućeg fascitisa treba uključiti antibiotike koji djeluju na anaerobne organizme; metronidazol ili klindamicin. Savjetuje se liječenje u trajanju od najmanje sedam do deset dana (40). Svi ispitanici ove studije podvrgnuti su antibiotskom liječenju. Samo jedan ispitanik je primio antibiotik peroralnim putem. Radi se o cefaleksinu u obliku sirupa. Preostalih 98 (98,99%) liječeno je parenteralnim putem. U velikoj većini slučajeva antibiotik izbora parenteralno primijenjen je ceftriakson, a samo u dva slučaja je korišten cefuroksim. Ceftriakson je cefalosporin treće generacije, koji kao takav djeluje na gram pozitivne i gram negativne bakterije. U Katzungovoj Temeljnoj i kliničkoj farmakologiji se navodi da sojevi koji stvaraju beka laktamaze širokog spektra nisu osjetljivi na njih, a u ovom istraživanju je vidljivo da je parenteralna primjena ceftriaksona dovela do klinički povoljnog ishoda liječenja u svih ispitanika, pa i onih kojima je omfalitis uzrokovan ESBL+ sojevima (63).

Od svih ispitanika, njih 46 (46,47%) liječeno je isključivo od akutnog omfalitisa, dok su ostali uz akutni omfalitis imali i neke druge bolesti. Najčešći komorbiditet koji je zabilježen u ispitivanom razdoblju je konjugirana hiperbilirubinemija, koja je zabilježena u 19,19% ispitanika, zatim otvoreni foramen ovale (FOA) u 14 (14,14%) i konjuktivitis u 10 (10,1%) ispitanika. Iz rezultata našeg istraživanja vidimo da je prisutnost komorbiditeta produžila liječenje ispitanika na Klinici za dječje bolesti KBC-a Split. Prosječno vrijeme boravka u bolnici ispitanika koji su liječeni isključivo od akutnog omfalitisa iznosi 5,36 dana, dok prosječno vrijeme boravka u bolnici svih ispitanika studije iznosi 7,03 dana. Pošto je preporučeno liječenje u trajanju od sedam do deset dana, vidimo da se u KBC Split u ispitivanom razdoblju liječenje nije odvijalo po toj preporuci (40). Neki od ispitanika su liječeni samo dva dana na Klinici. Ti su bolesnici inicijalno primljeni na obradu i liječenje pod dijagnozom akutnog omfalitisa, ali je dijagnostičkim postupcima prijemna dijagnoza naknadno korigirana. Svim je bolesnicima po otpuštanju iz bolnice preporučena terapija kod kuće koja je uključivala lokalnu toaletu.

U našem istraživanju čak 27 (27,27%) bolesnika nema podatke o tjelesnoj temperaturi u trenutku prijema na bolničko liječenje. U tih ispitanika u statusu je navedena afebrilnost, ali nema podataka o mjerenju tjelesne temperature. NICE preporučuje vađenje hemokulture prije uvođenja antibiotika (51). U KBC Split samo 15 bolesnika (15,15%) ima izvađenu hemokulturu. Prosječna temperatura bolesnika kojima je izvađena hemokultura je bila nešto viša od prosječne tjelesne temperature ispitanika koji nemaju podataka o hemokulturi pa je moguće da se hemokultura vadila bolesnicima za koje se sumnjalo da zbog povišene temperature razvijaju sepsu. Prema jednom istraživanju povišena tjelesna temperatura u djece u dobi do 30 dana mjerena rektalnim električnim termometrom iznosi $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$ (64). Prema tom kriteriju je samo pet ispitanika uključenih u naše istraživanje bilo febrilno u trenutku prijema na bolničko liječenje.

Metode njege pupčanog bataljka istražene su u četiri meta analize (65-68). Uspoređivana je suha njega pupka s upotrebom 4%-tnog klorheksidina. Zaključeno je da je u vanbolničkim porodima i područjima s visokom stopom novorođenačke smrtnosti poželjno apliciranje otopine ili gela 4%-tnog klorheksidina na pupčani bataljak unutar 24 sata nakon rođenja (69-71). Tim se postupkom značajno smanjuje učestalost omfalitisa i novorođenačke smrtnosti, u usporedbi sa suhom njegom pupka (66). Primjena tradicionalnih materijala u njezi pupka, kao primjerice različitih biljaka ili ljudskog mlijeka, može dovesti do kontaminacije patogenim bakterijama, uključujući i *Clostridium tetani* (72). Dokazana učinkovitost primjene 4%-tnog klorheksidina u vanbolničkim porodima ne može se primijeniti na bolnice (65,66,69). Najnovija meta analiza je usporedila dvije studije koje također uspoređuju primjenu klorheksidina sa suhom njegom pupka. U prvoj studiji, u bolnici u sjevernoj Indiji, ispitanicima je slučajnim odabirom ordinirana otopina klorheksidina ili suha njega pupka. Nitko od ispitanika nije razvio umbilikalnu sepsu, ali je sepsa češće dokazana u ispitanika u kojih je primijenjena suha njega pupka, nego u onih koji su tretirani klorheksidinom. Navode kako se ova zapažanja ne smiju generalizirati na svu novorođenčad rođenu u bolnici. U drugoj studiji je ispitanicima slučajnim odabirom ordiniran ili klorheksidin u obliku praška ili suha njega pupka (66,73,74). Razlike u učestalosti ozbiljnijih komplikacija i incidenciji omfalitisa između dvije skupine nije bilo. Ukupno, ova analiza pruža jako malo ili ništa dokaza da je primjena klorheksidina adekvatan način njege pupčanog bataljka. Od 1998. godine WHO preporuča suhu njegu pupka u ustanovama s visokim resursima (9). Suha njega podrazumijeva održavanje bataljka čistim, ostavljanje što više na zraku ili lagano pokrivanje čistom tkaninom. Ako je potrebno pere se sapunom i sterilnom vodom. U područjima s lošim higijenskim uvjetima i visokom učestalošću infekcija WHO preporuča primjenu klorheksidina (65). Iako je primjena

klorheksidina označena kao sigurna, pronađeni su tragovi lijeka u krvi novorođenčadi nakon lokalne primjene (9,75,76). Također može izazvati kontaktni dermatitis i kontaminaciju postavljenog centralnog venskog katetera (77). Podatci o sigurnosti primjene klorheksidina su nepotpuni i doza koja je sigurna za primjenu nije poznata (65). U bolnici za žene Hutzel u Detroitu, Michigan, provedeno je istraživanje u razdoblju od 2001. do 2011. godine. U tom vremenskom razdoblju je došlo do promjena u načinu prakticiranja njege pupka. Od početka istraživanja pa sve do konca 2006. godine korišten je antiseptik Triple dye, tada se počinje sa suhom njegom pupka uz korištenje sterilnog pribora sve do konca 2010. kada se sterilni pribor zamjenjuje nesterilnim. Primjetan je pad broja oboljelih od akutnog omfalitisa kada se korištenje antiseptika zamijenilo suhom njegom pupka uz korištenje sterilnog pribora, dok je nagli skok u broju oboljelih zabilježen kada je sterilni pribor zamijenjen nesterilnim (29). Pošto je incidencija omfalitisa jako niska u razvijenim zemljama, a klinička slika blaga, sve upućuje na to da je u takvim uvjetima suha njega pupka sasvim učinkovita (17).

Iz rezultata ove studije vidimo da je učestalost akutnog omfalitisa u KBC-u Split u razdoblju od 2015. do 2019. godine niska, pogotovo u zadnje dvije godine. Infekcija ima blagi klinički tijek, ne dovodi do razvoja komplikacija i odgovara na liječenje ceftriaksonom. Stoga bi bilo najbolje i dalje primjenjivati suhu njegu pupka. Primijećen je nedostatak nekih od važnih ispitivanih parametara. Moguće da ti parametri nisu izvađeni pri inicijalnoj obradi ili nisu zabilježeni u pretraživanoj dokumentaciji. Trebalo bi napraviti dijagnostičko-terapijski algoritam ili upute prema kojima bi se svim bolesnicima sa sumnjom na akutni omfalitis napravile sve pretrage koje su potrebne, kako se ne bi opet dogodilo da nedostaju ključni podatci, primjerice izmjerena tjelesna temperatura pri prijemu na liječenje.

Akutni omfalitis je infekcija koja nastaje prvenstveno u lošim higijenskim uvjetima, što je čimbenik rizika na koji se itekako može utjecati. Iako sama infekcija uobičajeno ima blagi klinički tijek i nije opasna po život novorođenčeta, sa sobom donosi teške trenutke za roditelja i dijete. Počevši od same spoznaje da s djetetom nešto nije u redu, da nije u potpunosti zdravo, zatim proces hospitalizacije djeteta, odvajanje od roditelja, podvrgavanje djeteta različitim dijagnostičkim postupcima, strah od razvoja komplikacija i negativnog ishoda liječenja, sve su to izuzetno stresni događaji kako za roditelje, tako i za dijete. Gledajući s ekonomskog aspekta, smanjenjem broja hospitalizacija manje bi se trošili bolnički resursi i smanjila bi se opterećenost, već i onako preopterećenog sustava. Zato je važno kontinuirano provoditi edukaciju roditelja i medicinskog osoblja, stalno naglašavati važnost održavanja higijene novorođenčeta i njege pupka, pokazati majkama i očevima da jednostavnim postupcima mogu puno učiniti za zdravlje svog djeteta.

Glavno ograničenje ove studije predstavlja retrospektivno prikupljanje podataka iz protokola i pismohrana otpusnih pisama i povijesti bolesti, čime isti mogu biti nepotpuni. Također je u studiju uključen relativno mali broj bolesnika, što može biti jedan od ograničavajućih čimbenika.

6. ZAKLJUČCI

1. U razdoblju od 2015. do 2019. godine u Klinici za dječje bolesti KBC-a Split od akutnog omfalitisa je liječeno 99 djece, a što iznosi 0,77% ukupno hospitaliziranih tijekom tog razdoblja.
2. Akutni omfalitis se u najvećem broju slučajeva razvio u donešene novorođenčadi, s normalnom rodnom masom i duljinom.
3. U kliničkoj slici prevladava crvenilo periumbilikalnog područja uz prisutnost iscjetka iz pupka.
4. Najčešći uzročnik akutnog omfalitisa je meticilin osjetljivi *Staphylococcus aureus* (MSSA).
5. Parenteralna primjena antibiotika ceftriaksona se pokazala učinkovitom i dovodi do pozitivnog ishoda liječenja.
6. Akutni omfalitis je imao blagi klinički tijek, nije došlo do razvoja komplikacija i/ili smrtnog ishoda.
7. Potrebno je kontinuirano provoditi edukaciju stanovništva i medicinskog osoblja o važnosti održavanja higijene novorođenčeta i njege pupka.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Grbeša Đ. Od trećeg mjeseca do rođenja: fetus i placenta. U: Sadler TW. Langmanova Medicinska embriologija. 10. izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2009. str. 95-104.
2. Burrows TD, King A, Loke YW. Trophoblast migration during human placental implantation. Hum Reprod Update. 1996;2(4):307-21.
3. Blackburn W, Cooley W. Umbilical cord. U: Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM, urednici. Human Malformations and Related Anomalies. 2. izdanje. New York: Oxford University Press; 1993. str. 1275-350.
4. Krmpotić NJ, Marušić A. Krvožilni sustav. U: Krmpotić NJ, Marušić A, urednici. Anatomija čovjeka. 2 izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 222-52.
5. Yagel S, Kivilevitch Z, Cohen SM, Valsky DV, Messing B, Shen O, i sur. The fetal venous system, part I: normal embryology, anatomy, hemodynamics, ultrasound evaluation and Doppler investigation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010;35(6):741-50.
6. Hegazy AA. Anatomy and embryology of umbilicus in newborns: a review and clinical correlations. Front Med. 2016;10(3):271-7.
7. Krmpotić NJ, Marušić A. Topografska anatomija. U: Krmpotić NJ, Marušić A, urednici. Anatomija čovjeka. 2 izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 601.
8. Krmpotić NJ, Marušić A. Probavni sustav. U: Krmpotić NJ, Marušić A, urednici. Anatomija čovjeka. 2 izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 322.
9. Delayed umbilical cord clamping for improved maternal and infant health and nutrition outcomes [Internet]. World Health Organization. [citirano 10. srpnja]. Dostupno s: https://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/cord_clamping/en/
10. Fahmy M. Umbilicus and Umbilical Cord [Internet]. Springer International Publishing. [citirano 10. srpnja]. Dostupno s: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-62383-2>
11. Oudesluys-Murphy AM, Eilers GA, de Groot CJ. The time of separation of the umbilical cord. Eur J Pediatr. 1987;146(4):387-9.
12. Broughton G 2nd, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. Plast Reconstr Surg. 2006;117(7):12-34.
13. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. N Engl J Med. 1999;341(10):738-46.
14. Nagar H. Umbilical granuloma: a new approach to an old problem. Pediatr Surg Int. 2001;17(7):513-4.
15. Damjanov I, Aralica G, Batelja Vuletić L, Siewerth S. Upala. U: Damjanov I, Siewerth S, Jukić S, Nola M, urednici. Patologija. 5. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 40.

16. Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13(3):470-511.
17. Stewart D, Benitz W, AAP committee on fetus and newborn. Umbilical Cord Care in the Newborn Infant. *Pediatrics.* 2016;138(3):2016-149.
18. Fraser N, Davies BW, Cusack J. Neonatal omphalitis: a review of its serious complications. *Acta Paediatr.* 2006;95(5):519–22.
19. Brook I. Cutaneous and subcutaneous infections in newborns due to anaerobic bacteria. *J Perinat Med.* 2002;30(3):197-208.
20. Güvenç H, Aygün AD, Yaşar F, Soylu F, Güvenç M, Kocabay K. Omphalitis in term and preterm appropriate for gestational age and small for gestational age infants. *J Trop Pediatr.* 1997;43(6):368-72.
21. Mason WH, Andrews R, Ross LA, Wright HT Jr. Omphalitis in the newborn infant. *Pediatr Infect Dis J.* 1989;8(8):521-5.
22. Mullany LC, Darmstadt GL, Katz J, Khatri SK, LeClerq SC, Adhikari RH, et al. Risk factors for umbilical cord infection among newborns of southern Nepal. *Am J Epidemiol.* 2007;165(2):203-11.
23. Güvenç H, Güvenç M, Yeniöglu H, Ayata A, Kocabay K, Bektaş S. Neonatal omphalitis is still common in eastern Turkey. *Scand J Infect Dis.* 1991;23(5):613-6.
24. Hung CH, Cheng SN, Hua YM, Wang CL, Chen YH, Yang KD. Leukocyte adhesion deficiency disorder: report of one case. *Acta Paediatr Taiwan.* 1999;40(2):128-31.
25. van Vliet DN, Brandsma AE, Hartwig NG. Leukocyte-adhesion deficiency: a rare disorder of inflammation. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2004;148(50):2496-500.
26. Porcelijn L, de Haas M. Neonatal Alloimmune Neutropenia. *Transfus Med Hemother.* 2018;45(5):311-6.
27. Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Mahlaoui N, Chantelot CB. Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:26.
28. Lopez-Medina MD, Lopez-Araque AB, Linares-Abad M, Lopez-Medina IM. Umbilical cord separation time, predictors and healing complications in newborns with dry care. *PLoS ONE.* 2020. doi: 10.1371/journal.pone.0227209.
29. Madan R, McLaughlin K, Cepeda E, Chouthai N. Single-Center Epidemiology of Omphalitis: Do Cord Clamps Matter?. *Clin Pediatr.* 2016;55(8):765-7.

30. Silva-Barajas AP, McGee-Laso A, Vidal-Esteba A, Aybar-García L, Valencia-Martín J. Estudio descriptivo de casos de onfalitis en un hospital universitario. *Gaceta Sanitaria*. 2016;30:51-2.
31. Winani S, Wood S, Coffey P, Chirwa T, Mosha F, Changanalucha J. Use of a clean delivery kit and factors associated with cord infection and puerperal sepsis in Mwanza, Tanzania. *J Midwifery Womens Health*. 2007;52(1):37-43.
32. Mir F, Tikmani SS, Shakoor S, Warraich HJ, Sultana S, Asad-Ali S, i sur. Incidence and etiology of omphalitis in Pakistan: a community-based cohort study. *J Infect Dev Ctries*. 2011;5(12):828-33.
33. Sawardekar KP. Changing spectrum of neonatal omphalitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(1):22-6.
34. Ameh EA, Nmadu PT. Major complications of omphalitis in neonates and infants. *Pediatr Surg Int*. 2002;18(5-6):413-16.
35. Bingol-Kologlu M, Yildiz RV, Alper B, Yağmurlu A, Ciftçi E, Gökçora IH, i sur. Necrotizing fasciitis in children: diagnostic and therapeutic aspects. *J Pediatr Surg*. 2007;42(11):1892-7.
36. Samuel M, Freeman NV, Vaishnav A, Jaffer Sajwany M, Nayar MP. Necrotizing fasciitis: a serious complication of omphalitis in neonates. *J Pediatr Surg*. 1994;29(11):1414-6.
37. Moon SB, Lee HW, Park KW, Jung SE. Falciform ligament abscess after omphalitis: report of a case. *J Korean Med Sci*. 2010;25:1090-2.
38. Philip AG. The changing face of neonatal infection: experience at a regional medical center. *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13(12):1098-1102.
39. Orloff MJ, Orloff MS, Girard B, Orloff SL. Bleeding esophagogastric varices from extrahepatic portal hypertension: 40 years' experience with portal-systemic shunt. *J Am Coll Surg*. 2002;194(6):717-30.
40. Neonatal infection (early onset): antibiotics for prevention and treatment Guidance NICE [Internet]. The National Institute for Health and Care Excellence. [citirano 29. lipnja 2020]. Dostupno s: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg149/chapter/1-Guidance?fbclid=IwAR3TRE21y8llgRCXHDLowrpr4QfLBtFFBynBIZwf6iR4UPSapThCBdVkhSc>
41. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem*. 2001;38(Pt 5):483-93.

42. Mullany LC, Darmstadt GL, Katz J, Khattry SK, LeClerq SC, Adhikari RK, i sur. Development of clinical sign based algorithms for community based assessment of omphalitis. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2006;91:99-104.
43. National Healthcare Safety Network (NHSN) Patient Safety Component Manual [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. [citirano 10. srpnja 2020]. Dostupno s: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/validation/2017/pcsmanual_2017.pdf
44. Suita S, Nagasaki A. Urachal remnants. *Semin Pediatr Surg*. 1996;5(2):107-15.
45. Razvi S, Murphy R, Shlasko E, Cunningham Rundles C. Delayed separation of the umbilical cord attributable to urachal anomalies. *Pediatrics*. 2001;108(2):493-4.
46. Pacilli M, Sebire NJ, Maritsi D, Kiely EM, Drake DP, Curry JI, i sur. Umbilical polyp in infants and children. *Eur J Pediatr Surg*. 2007;17(6):397-9.
47. Oğuzkurt P, Kotiloğlu E, Tanyel FC, Hiçsönmez A. Umbilical polyp originating from urachal remnants. *Turk J Pediatr*. 1996;38(3):371-4.
48. Pacora P, Chaiworapongsa T, Maymon E, Kim YM, Gomez R, Yoon BH, i sur. Funisitis and chorionic vasculitis: the histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2002;11(1):18-25.
49. Mardešić D, Benjak V. Novorođenčce. U: Mardešić D. *Pedijatrija*. 8. izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2016. str. 378-83.
50. Wynn JL. Defining neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(2):135-40.
51. Pezzati M, Biagioli EC, Martelli E, Gambi B, Biagiotti R, Rubaltelli FF. Umbilical cord care: the effect of eight different cord-care regimens on cord separation time and other outcomes. *Biol Neonate*. 2002;81(1):38-44.
52. Al-Shehri H. The Use of Alcohol versus Dry Care for the Umbilical Cord in Newborns: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized and Non-randomized Studies. *Cureus*. 2019. doi: 10.7759/cureus.5103.
53. Campbell J, Beasley SW, McMullin N, Hutson JM. Clinical diagnosis of umbilical swellings and discharges in children. *Med J Aust*. 1986;145(9):450-3.
54. WHO recommendations on newborn health: guidelines approved by the WHO Guidelines Review Committee [Internet]. World Health Organization. [citirano 11. srpnja 2020]. Dostupno s: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259269>
55. Clinical Practice Guideline on Neonatal & infant skin care [Internet]. The Royal Children's Hospital Melbourne. [citirano 11. srpnja 2020]. Dostupno s:

https://www.rch.org.au/rchcpg/hospital_clinical_guideline_index/Neonatal_infant_skin_care/

56. ICD-10: international statistical classification of diseases and related health problems : tenth revision [Internet]. World Health Organization. [citirano 12. srpnja 2020]. Dostupno s: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42980>
57. Karagüzel G, Aldemir H. Umbilical Granuloma: Modern Understanding of Etiopathogenesis, Diagnosis, and Management. *J Pediatr Neonatal Care*. 2016;4(3):1-5.
58. Mhada TV, Fredrick F, Matee MI, Massawe A. Neonatal sepsis at Muhimbili National Hospital, Dar es Salaam, Tanzania; aetiology, antimicrobial sensitivity pattern and clinical outcome. *BMC Public Health*. 2012;12:904.
59. Marwah P, Chawla D, Chander J, Guglani V, Marwah A. Bacteriological profile of neonatal sepsis in a tertiary-care hospital of Northern India. *Indian Pediatr*. 2015;52(2):158-9.
60. Sengupta M, Banerjee S, Banerjee P, Guchhait P. Outstanding Prevalence of Methicillin Resistant Staphylococcus aureus in Neonatal Omphalitis. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(9):1-3.
61. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2017 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. [citirano 12. srpnja 2020]. Dostupno s: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2017>
62. Faridi MM, Rattan A, Ahmad SH. Omphalitis neonatorum. *J Indian Med Assoc*. 1993;91(11):283-5.
63. Chambers HF, Deck DH. Kemoterapijski lijekovi. U: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Temeljna i klinička farmakologija*. 11. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 773-784.
64. Herzog LW, Coyne LJ. What is fever? Normal temperature in infants less than 3 months old. *Clin Pediatr (Phila)*. 1993;32(3):142-6.
65. Imdad A, Bautista RM, Senen KA, Uy ME, Mantaring JB, Bhutta ZA. Umbilical cord antiseptics for preventing sepsis and death among newborns. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5:1-101.
66. Sinha A, Sazawal S, Pradhan A, Ramji S, Opiyo N. Chlorhexidine skin or cord care for prevention of mortality and infections in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;3:1-101.

67. Imdad A, Mullany LC, Baqui AH, Arifeen EI, Tielsch JM, Kathry SK, i sur. The effect of umbilical cord cleansing with chlorhexidine on omphalitis and neonatal mortality in community settings in developing countries: a meta-analysis. *BMC Public Health*. 2013;13:3-15.
68. Karumbi J, Mulaku M, Aluvaala J, English M, Opiyo N. Topical umbilical cord care for prevention of infection and neonatal mortality. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(1):78-83.
69. Mullany LC, Darmstadt GL, Khatry SK, Katz J, LeClerq SC, Shrestha S, i sur. Topical applications of chlorhexidine to the umbilical cord for prevention of omphalitis and neonatal mortality in southern Nepal: a community-based, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2006;367(9514):910-8.
70. Arifeen SE, Mullany LC, Shah R, Mannan I, Rahman SM, Talukder MR, i sur. The effect of cord cleansing with chlorhexidine on neonatal mortality in rural Bangladesh: a community-based, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2012;379(9820):1022-8.
71. Soofi S, Cousens S, Imdad A, Bhutto N, Ali N, Bhutta ZA. Topical application of chlorhexidine to neonatal umbilical cords for prevention of omphalitis and neonatal mortality in a rural district of Pakistan: a community-based, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2012;379(9820):1029-36.
72. Mrisho M, Schellenberg JA, Mushi AK, Obrist B, Mshinda H, Tanner M, i sur. Understanding home-based neonatal care practice in rural southern Tanzania. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2008;102(7):669-78.
73. Gathwala G, Sharma D, Bhakhri B. Effect of topical application of chlorhexidine for umbilical cord care in comparison with conventional dry cord care on the risk of neonatal sepsis: a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr*. 2013;59(3):209-13.
74. Kapellen TM, Gebauer CM, Brosteanu O, Labitzke B, Vogtmann C, Kiess W. Higher rate of cord-related adverse events in neonates with dry umbilical cord care compared to chlorhexidine powder: results of a randomized controlled study to compare efficacy and safety of chlorhexidine powder versus dry care in umbilical cord care of the newborn. *Neonatology*. 2009;96(1):13-8.
75. Aggett PJ, Cooper LV, Ellis SH, McAinsh J. Percutaneous absorption of chlorhexidine in neonatal cord care. *Arch Dis Child*. 1981;56(11):878-80.
76. Johnsson J, Seeberg S, Kjellmer I. Blood concentrations of chlorhexidine in neonates undergoing routine cord care with 4% chlorhexidine gluconate solution. *Acta Paediatr Scand*. 1987;76(4):675-6.

77. Garland JS, Alex CP, Mueller CD, Otten D, Shivpuri C, Harris MC, et al. A randomized trial comparing povidone-iodine to a chlorhexidine gluconate-impregnated dressing for prevention of central venous catheter infections in neonates. *Pediatrics*. 2001;107(6):1431-6.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi klinička obilježja i laboratorijske parametre novorođenčadi liječene od akutnog omfalitisa pri prijemu na Kliniku za dječje bolesti KBC-a Split 2015. – 2019.

Ispitanici i metode: U ovo istraživanje su uključena sva djeca liječena od akutnog omfalitisa u razdoblju od 1.1.2015. do 31.12.2019. Retrospektivno je analizirana medicinska dokumentacija.

Rezultati: U istraživanje je uključeno 99 ispitanika, od kojih su 60 (60,61%) muška djeca, a 39 (39,39%) ženska. Prosječna dob ispitanika je bila $9,62 \pm 7,85$ dana. Velika većina ispitanika (N=98, 98,99%) su bila donešena novorođenčad. U kliničkoj slici najčešće je prisutno crvenilo (70,71%), zatim iscjedak ili sekrecija iz pupka (51,52%). Dostupni su rezultati 63 (63,64%) brisa pupka. U većem broju slučajeva (N=40, 63,49%) izoliran je isključivo jedan uzročnik. Akutni omfalitis je najčešće bio uzrokovan meticilin osjetljivim *Staphylococcus aureusom*, koji je izoliran u 22 (34,92%) ispitanika. U 15 (23,81%) slučajeva uzročnik je *Klebsiella pneumoniae*, a u 14 (22,22%) slučajeva *Escherichia coli*. U svrhu liječenja svim je ispitanicima napravljena lokalna toaleta pupka i ordinirana antibiotska terapija. U 96 (96,97%) slučajeva parenteralno je primijenjen ceftriakson, u dva (2,02%) slučaja cefuroskim parenteralno, a u samo jednom (1,01%) slučaju je ispitanik liječen peroralnim antibiotikom cefaleksinom, u obliku sirupa. Nije bilo zabilježenih komplikacija.

Zaključci: Akutni omfalitis je u naših ispitanika protekao blagim kliničkim tijekom bez razvoja komplikacija. Unatoč niskoj incidenciji, potrebna je edukacija stanovništva i medicinskog osoblja, kako bi se preventivnim metodama njege pupka učestalost infekcije smanjila na najmanju moguću razinu.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Characteristics of newborns treated for acute omphalitis at University Hospital of Split 2015. – 2019.

Objectives: The aim of this study is to evaluate the clinical signs and laboratory parameters in newborns treated for acute omphalitis at the time of admission to the Pediatric clinic at University Hospital of Split 2015. – 2019.

Patients and methods: All the children treated for acute omphalitis at the Pediatric clinic of University Hospital Center Split from January 1st 2015 until December 31st 2019 were included in this study. Medical records were retrospectively analyzed.

Results: This study included 99 participants, out of whom 60 (60.61%) were male children and 39 (39.39%) were female. The diagnosis was made at the average age of 9.62 ± 7.85 days. Most of participants (N=98, 98.99%) were mature newborns. The most common clinical sign was periumbilical redness (70.71%), followed by umbilical discharge (51.52%). We have found 63 (63.64%) umbilical swabs recorded. Only one pathogen was found as a cause of infection in majority of cases (N=40, 63.49%). In 22 (34.92%) participants acute omphalitis was caused by methicilin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA), making it the most common pathogen in this study. *Klebsiella pneumoniae* was isolated in 15 (23.81%) cases, and *Escherichia coli* was isolated in 14 (22.22%) cases. All the participants were treated with antibiotics and had local cleaning of umbilical region. They were intravenously treated with ceftriaxon (96.97%) and cefuroxim (2.02%) and only one (1.01%) was treated with cefaleksin syrup for per oral application. We have not recorded any case of complication.

10. ŽIVOTOPIS

OPĆI PODATCI:

Ime i prezime: Elena Golić

Datum rođenja: 12. kolovoza 1994.

Mjesto rođenja: Zadar, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Dubrovačka 6, Biograd na Moru

E-mail: golicelena94@gmail.com

OBRAZOVANJE:

2001. – 2009. Osnovna škola Biograd, Biograd na Moru

2009. – 2013. Opća gimnazija Biograd, Biograd na Moru

2013. – 2020. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studijski program Medicina

STRUČNA PRAKSA:

Odjel urologije Centralne bolnice Sveučilišta u Coimbri, Portugal, rujan 2019. godine

ZNANJA I VJEŠTINE:

Vozačka dozvola B kategorije

Napredno poznavanje engleskog i njemačkog jezika

Osnovno poznavanje talijanskog jezika