


| | | |
|--|--|---|
| e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i> | Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com |  |
|--|--|---|

Neonatal sepsis

Karolina Stankevičiūtė¹, Diana Daščioraitė¹, Deividas Rimkus¹

¹*Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

Abstract

Introduction: Neonatal sepsis can be classified into early onset and late onset, which varies according to the methods of acquisition and the time of onset. Early onset sepsis is the result of vertical bacterial transmission from the mother during the perinatal period. The fetus can be contaminated with bacteria as they rise from the vagina into the uterus, hematologically through the placenta, or in rare cases through the fallopian tube. Late onset sepsis is caused by exposure to pathogenic bacteria in the postnatal environment.

Objective: To elucidate neonatal sepsis description, risk factors, diagnostic methods and treatment.

Methods: Based on publications found by “*Pubmed*” published in 2010-2020, a literature review was performed.

Results: The risk of sepsis is increased by preterm birth, low birth weight, long anhydrous period, chorioamnionitis, long hospitalization time, vitamin D deficiency, maternal group β hemolytic B streptococcal colonization. The disease is diagnosed on the basis of clinical signs and laboratory data. Laboratory assessment includes a complete blood count, C-reactive protein and procalcitonin levels. The most important test is the blood culture. Early initiation of treatment is very important when neonatal sepsis is diagnosed. The two most important components of treatment are supportive treatment and rational antimicrobial therapy. The recommended empirical treatment for suspected neonatal sepsis is a combination of ampicillin and gentamicin.

Conclusions: Neonatal sepsis is an important cause of morbidity and mortality among newborns. Diagnosis can be difficult because the first symptoms are mild and begin in a variety of ways. Once the disease has been diagnosed, a blood culture should be performed as soon as possible also supportive treatment and empirical antibiotic therapy should be initiated. Once the pathogens have been identified and their susceptibilities known the most appropriate antimicrobial should be administered.

Keywords: neonatal sepsis, infection, antibiotics.

Naujagimių sepsis

Karolina Stankevičiūtė¹, Diana Daščioraitė¹, Deividas Rimkus¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas

Santrauka

Ižanga. Naujagimių sepsis skirstomas į ankstyvą ir vėlyvą, kurie skiriasi pagal įgijimo būdą ir atsiradimo laiką. Ankstyvas sepsis yra vertikalaus bakterijų perdavimo iš motinos perinataliniu laikotarpiu rezultatas. Vaisius gali būti kontaminuotas bakterijomis, joms pakilus iš makšties į gimdą, hematogeniškai per placentą arba retais atvejais per kiaušintakį. Vėlyvas sepsis atsiranda dėl postnatalinės aplinkos patogeninių bakterijų poveikio.

Tikslas. Išsiaiškinti naujagimių sepsio apibūdinimą, rizikos veiksnius, diagnostikos metodus ir gydymą.

Metodai. Remiantis „*Pubmed*“ rastomis mokslinėmis publikacijomis, publikuotomis 2010-2020 metais, atlikta literatūros apžvalga.

Rezultatai. Riziką susirgti sepsiu didina neišnešiotumas, mažas gimimo svoris, ilgas bevandenis laikotarpis, chorioamnionitas, ilgas hospitalizavimo laikas, vitamino D trūkumas, motinos kolonizacija B grupės β hemoliziniu Streptokoku. Liga diagnozuojama pagal klinikinius požymius ir laboratorinius duomenis. Atliekamas pilnas kraujo vaizdo tyrimas, nustatomas C - reaktyviojo baltymo ir prokalcitonino kiekis, tačiau svarbiausias tyrimas yra kraujo pasėlis. Diagnozavus naujagimių sepsį yra labai svarbus ankstyvas gydymo pradėjimas. Du svarbiausi gydymo komponentai yra simptominis gydymas ir racionali antibiotikoterapija. Antibiotiko pasirinkimas priklauso nuo įtariamos mikrofloros ir atsparumo vaistams, taip pat nuo infekcijos šaltinio. Rekomenduojamas empirinis gydymas įtariant ankstyvą naujagimių sepsį yra ampicilino ir gentamicino derinys.

Išvados. Naujagimių sepsis yra viena dažniausių naujagimių ir vaikų mirštamumo priežasčių. Diagnozuoti gali būti sunku, nes pirmieji simptomai būna nežymūs ir prasideda įvairiai. Nustačius ligą reikia kuo anksčiau atlikti kraujo pasėlių ir pradėti empirinę antibiotikoterapiją, kuri vėliau koreguojama pagal pasėlio rezultatus, bei skirti simptominį gydymą.

Raktažodžiai: naujagimių sepsis, infekcija, antibiotikai.

Apibrėžimas, rizikos veiksniai

Naujagimių sepsis arba liga, kurią sukelia sisteminė bakterinė infekcija. Tai yra pagrindinė vaikų sergamumo ir mirtingumo priežastis. Amerikoje 2015 m. atlikto visuomenės sveikatos centro tyrimo duomenimis, naujagimių sepsis yra trečia pagal dažnumą naujagimių mirtingumo priežastis ir 16-oji pagal mirusių žmonių skaičių visose amžiaus grupėse (1).

Naujagimių sepsis skirstomas į ankstyvą ir vėlyvą, kurie skiriasi pagal įgijimo būdą ir atsiradimo laiką. Ankstyvas sepsis (ANS) yra vertikalaus bakterijų perdavimo iš motinos perinataliniu laikotarpiu rezultatas. Vaisius gali būti kontaminuotas bakterijomis, joms pakilus iš makšties į gimdą, hematogeniškai per placentą arba retais atvejais per kiaušintakį (2). Dažniausiai naujagimis užsikrečia natūralaus gimdymo metu, kuomet slenka per makštį ir kontaktuoja su natūralia moters mikroflora (3).

Vėlyvas sepsis (VNS) atsiranda dėl postnatalinės aplinkos patogeninių bakterijų poveikio (4). Literatūroje galima rasti įvairių nuomonių, koks laiko tarpas skiria ANS ir VNS. Kai kurie šaltiniai teigia, kad tai 72 valandos, kai kurie - septynios dienos (5-6). Neišnešioti kūdikiai turi didesnę riziką susirgti VNS (7). Naujagimio mikrobiomo sudėtis yra labai įvairi, todėl paprastai nekenksmingi komensaliniai mikrobai gali tapti dominuojančiais ir užgožti kūdikio imuninę sistemą.

Didžiausias rizikos faktorius, dėl ko gali kilti sepsis, yra neišnešiotumas arba mažas gimimo svoris. Literatūroje teigiama, kad net 3-10 kartus dažniau serga neišnešioti naujagimiai. Tai susiję su jų nebrandumu, imunine disfunkcija, nepakankamu IgG

gavimu iš motinos per placentą. Taip pat neišnešiotiems naujagimiams dažnai reikia ilgalaikių intraveninių prieigų, endotrachėjinės intubacijos ar kitų intervencinių procedūrų, kas sukelia papildomus bakterijų patekimo kelius. Visą tai ilgina hospitalizacijos laiką, kas taip pat yra rizikos veiksnys vėlyvajam sepsiui (8). Atlikta tyrimų, kad vitamino D trūkumas taip pat gali būti ankstyvojo sepsio priežastis (9). Gaivinimas gimdymo metu, kuomet atliekama endotrachėjinė intubacija ar bambos kraujagyslių kateterizacija yra siejama su padidėjusia sepsio rizika (10).

Motinos anamnezė apimanti buvusias infekcijas, bakterijų kolonizaciją, imunitetą taip pat yra svarbi informacija. Akušerinė anamnezė - neišnešiotumas, daugiau nei 18 val bevaudenis laikotarpis, chorioamnionitas, šlapimo takų infekcijos yra svarbūs rizikos veiksniai (11). Aspiracija ar bakterijų patekimas į amniono skystį gali sukelti įgimtą pneumoniją ar sepsį, kurie dažnai pasireiškia jau prieš gimdymą. Taip pat motinos kolonizacija *B grupės β hemoliziniu Streptokoku* yra reikšmingas rizikos veiksnys (12).

Klinikiniai požymiai

Naujagimiams, sergantiems bakteriniu sepsiui, gali pasireikšti nespecifiniai infekcijos požymiai ir simptomai arba židininiai infekcijos požymiai, tokie kaip temperatūros pokyčiai, hipotenzija, bloga perfuzija, blyški ir marga oda, metabolinė acidozė, tachikardija ar bradikardija, apnėja, kvėpavimo sutrikimai, niurzgėjimas, cianozė, dirglumas, mieguistumas, traukuliai, netoleravimas maitinimo, pilvo pūtimas, gelta, petechijos, purpura ir kraujavimas (13). Pirmi simptomai gali būti nežymūs

ar gali pasireikšti tik apnėja arba tachipnėja, nosies sparnelių plazdėjimas, tachikardija (1 lentelė). Vėlesnės sepsio komplikacijos gali būti kvėpavimo nepakankamumas, plaučių hipertenzija, širdies nepakankamumas, šokas, inkstų nepakankamumas,

kepenų funkcijos sutrikimas, smegenų edema ar trombozė, antinksčių kraujavimas ar nepakankamumas, kaulų čiulpų disfunkcija (neutropenija, trombocitopenija, anemija) ir išplitusi intravazalinė koaguliacija (6).

1 lentelė *Naujų infekcijos požymiai ir simptomai*

| Simptomai | |
|-----------------------------|---|
| Bendri simptomai | Karščiavimas >37,7 ar hipotermija <35,5 |
| Gastrointestinalinė sistema | Sutrikęs virškinimas, vėmimas, diarėja, hepatomegalija |
| Kvėpavimo sistema | Apnėja, tachipnėja, dusulys, retrakcija, cianozė, nereguliarus kvėpavimas |
| Kardiovaskulinė sistema | Tachikardija, bradikardija, hipotenzija, prasta perfūzija, silpnas pulsas |
| Šlapimo organų sistema | Oligurija |
| CNS | Patologinis Moro refleksas, tremoras, neramumas, irzlumas, hipotonija, pakitęs verkimas |
| Hematogeninė sistema | Gelta, splenomegalija, blyškumas, petechijos, purpura ar kraujavimas |

Diagnostika

Visų pirma reikia įvertinti visus klinikinius požymius išvardintus 1 lentelėje. Atmetus galimas kitas priežastis, naujagimiai turėtų būti vertinami, kaip sergantys sepsiu ir nedelsiant turi būti skiriami intraveniniai antibiotikai ir pacientai hospitalizuojami (14). Didžiausią diagnostinę vertę turi kraujo tyrimai, lyginant su kitais instrumentiniais tyrimais, tačiau naujagimiams jo galima paimti labai ribotą kiekį, todėl kiekvienas kraujo tyrimas privalo būti gerai apsvarstytas ir pagrįstas jo būtinumas. Aukštinis diagnostinis tyrimas laikomas kraujo pasėlis. Tačiau rezultatai gaunami tik po 24-48 val, o ir dėl mažo

kraujo kiekio (0,5-1 ml) galima gauti klaidingus rezultatus (15).

Pilnas kraujo vaizdas (PKV) yra dažnai naudojamas diagnostinis tyrimas. Jo metu svarbiausi duomenys yra baltųjų kraujo kūnelių kiekis (leukocitozė > 34 x 10⁹/l arba leukopenija < 5 x 10⁹/l), absoliutus neutrofilų skaičius (>95 procentilio arba <5 procentilio) ir nesubrendusių neutrofilų santykis su visais neutrofilais (I:T)>0,2 (16). Tačiau leukopenijos jautrumas diagnozuojant sepsį yra mažas (29 proc.), bet specifiskumas aukštas (91 proc.) (17). Interpretuojant šį rodiklį reikia atsižvelgti į naujagimio amžių (17). I:T santykis yra jautresnis tyrimas (18). Tačiau kartais gali būti padidėjęs ir dėl kitų priežasčių,

tokių kaip - perinatalinė asfiksija, motinos hipertenzija, distresas ir ilgalaikė indukcija oksitocinu (18-19).

C - reaktyvusis baltymas (CRB) yra lengviausiai prieinamas ir dažniausiai naudojamas laboratorinis tyrimas (20-21). CRB yra pentamerinis baltymas, sintezuojamas kepenyse, randamas kraujo plazmoje, kurio koncentracija padidėja reaguojant į uždegimą. ANS naudojamas rečiau, nes jautrumas yra mažas dėl to pusinės eliminacijos ir sintezės laiko (22). Serijinis CRB tyrimas padidina jo jautrumą (22) ir taip pat naudojamas antibakterinio gydymo efektyvumui vertinti (23-24). Žinoma yra būklių, kuomet CRB gali būti padidėjęs ir dėl kitų priežasčių, tai yra mekonio aspiracija, ilgas gimdymo laikas, hemolizė, audinių pažeidimas, operacija, priešlaikinis kūdikio poveikis gliukokortikoidais, motinos karščiavimas gimdymo metu, ilgas bevandenis laikotarpis, įtemptas gimdymas ar vaisius distresas, perinatalinė asfiksija ar šokas, kraujavimas ir pneumotoraksas (24).

Prokalcitoninas (PKT) yra ūminės fazės reagentas ir kalcitonino peptidas. Įrodyta, kad PKT yra susijęs su imunomoduliacija ir kraujagyslių atsaku į uždegimą, ypač sukeltą sisteminės bakterinės infekcijos. Greitas PKT augimas prasidėjęs bakteriniam sepsiui daro jį geru ANS diagnostikos žymeniu, palyginti su CRB (25). Klaidingas PKT padidėjimas gali būti dėl intrakranijinio kraujavimo, asfiksijos, naujagimio hipoksijos, gaivinimo (26). Atliktuose tyrimuose teigiama, kad PKT yra jautresnis ir specifiskesnis tyrimas nei CRB (27).

Juosmeninė punkcija naudojama kai kraujo pasėlis yra teigiamas, klinikinė eina ir laboratoriniai tyrimai rodo bakterinės kilmės sepsį ir naujagimiui negerėja nuo

paskirto antibakterinio gydymo (28). Taip pat yra klinikinių požymių, susijusių su centrinės nervų sistemos pažeidimu, tai letargija, dirglumas, traukuliai. Jeigu yra kvėpavimo sutrikimo požymių, turėtų būti atliekama krūtinės ląstos rentgenograma (27). Tai padėtų nustatyti pneumoniją. Kai nėra įgimtos urogenitalinės anomalijos, šlapimo pasėliai kūdikiams sergantiems ANS retai būna teigiami. Dažniau jie gali rodyti patologiją sergant VNS (29).

Gydymas

Diagnozavus naujagimių sepsį yra labai svarbus ankstyvas gydymo pradėjimas. Du svarbiausi gydymo komponentai yra simptominis gydymas ir antibiotikai. Paskyrus antibiotikus reikia laukti nuo 12 iki 24 valandų kol pasireiškia jų poveikis, dėl to dažnai nuo simptominio palaikomojo gydymo priklauso gydymo išėitys (28). Palaikomojo gydymo tikslas - normalizuoti temperatūrą, užtikrinti pakankamą deguonies prisotinimą, esant poreikiui pradėti dirbtinę plaučių ventiliaciją. Jei kūdikis yra hemodinamiškai nestabilius, pradėti infuzoterapiją. Norint užtikrinti normalią audinių perfuziją ir arterinį kraujo spaudimą skiriama kristaloidų arba koloidų taip pat inotropų. Kūdikis turi būti stebimas dėl galimos hipoglikemijos ir hiperglikemijos. Esant anemijai arba įtariant kraujavimą skiriama eritrocitų masė arba šviežiai šaldyta plazma (30). Naujagimių sepsio gydymą antibiotikais galima suskirstyti į empirinę antimikrobinę terapiją pagal įtariamą patogeną ir tikslinę, pakoreguotą pagal žinomą sukėlėją. Pageidautina, kad pasėliai būtų paimti prieš pradedant empirinę antibiotikoterapiją, tačiau tyrimai neturėtų trukdyti kuo greitesniam antibiotikų paskyrimui ypač tiems pacientams, kuriems diagnozuojamas sepsinis šokas (9).

Empirinė terapija

Antibiotiko pasirinkimas priklauso nuo įtariamos mikrofloros tam tikroje aplinkoje ir jų jautrumo antimikrobinėms medžiagoms taip pat nuo infekcijos šaltinio (31).

Rekomenduojamas empirinis gydymas įtariant ankstyvą naujagimių sepsį yra ampicilino ir gentamicino derinys. Naujagimių, kurių amžius ≤ 7 dienos, ampicilino dozė yra 100 mg/kg į veną (IV) kas aštuonias valandas, gentamicino dozė yra 4 mg/kg IV kas 24 valandas (32-33). Ampicilino ir gentamicino derinys yra veiksmingas gydant dažniausiai pasitaikančius patogenus, sukeliančius ankstyvą sepsį, įskaitant B grupės streptokoką, *Listeria*, *Enterococcus* ir daugumą *Escherichia coli* patogenų (31). Įtariant gramneigiamų bakterijų sukeltą meningitą kartu su ampicilinu ir gentamicinu skiriama trečios ar ketvirtos kartos cefalosporinų (9).

Empirinės terapijos pasirinkimas vėlyvojo naujagimių sepsio gydymui priklauso nuo to, ar naujagimis po gimimo visą laiką prabuvo ligoninėje ar buvo namuose. Iš namų priimami naujagimiai turi mažesnę riziką užsikrėsti daugeliui vaistų atspariu patogenu, nei kūdikiai, kurie lieka ligoninėje nuo pat gimimo. Ampicilino ir gentamicino arba ampicilino ir trečios kartos cefalosporino derinys yra pirmo pasirinkimo empirinis gydymas naujagimių, kurie po gimimo buvo namuose (27). Naujagimių, vyresnių kaip 7 dienos, ampicilino dozė yra 75 mg/kg IV kas šešias valandas. Gentamicino dozė yra 5 mg/kg IV kas 24 valandas (32-33). Kūdikiams, kurie nuo pat nuo gimimo ir toliau gulėjo ligoninėje, yra didesnė rizika užsikrėsti vaistams atspariais mikroorganizmais, todėl ampicilinas pakeičiamas vankomicinu (skiriama gentamicinas ir vankomicinas). Pradinė vankomicino

IV įsotinamoji dozė yra 20 mg/kg, vėlesnė dozė priklauso nuo kreatinino koncentracijos serume (34).

Sepsiui gydyti skiriamos antibiotikoterapijos trukmė priklauso nuo patogeno, infekcijos vietos ir kūdikio klinikinio atsako. Minkštųjų audinių infekcijoms ar plaučių uždegimui gydyti reikia 7–10 dienų. Giliai esančioms infekcijoms (pvz. osteomielitui) ir meningitui gydyti gali prireikti 3-6 savaičių (31).

Tikslinė (mikrobiologiškai patvirtinta) terapija

Nustačius ligą sukėlusius patogenus pagal jų jautrumą antibiotikams ir infekcijos vietą pakeičiami empiriškai skirti antibiotikai į labiau tinkamus, siauresnio spektro vaistus. Prieš B grupės streptokoką yra veiksmingas Penicilinas arba Ampicilinas. Ampicilinas dažniausiai būna pakankamas vaistas gydyti vien *L. monocitogenes* sukeltai infekcijai, tačiau kartu skiriamas aminoglikozidas sustiprina vaisto veikimą (9). Sepsį sukėlusį ampicilinui jautri *Escherichia coli* gydoma ampicilino monoterapija skiriant 10 dienų. Ampicilinui atspari *E. coli* gydoma atsižvelgiant į jautrumo pobūdį, dažniausiai skiriamas Cefotaksimas. Enterokokų sukelta infekcija gydoma penicilinų grupės antibiotikais. Ampicilinui atsparūs enterokokai dažniausiai gydomi vankomicinu (9). Plataus spektro β -laktamazės gaminančių gramneigiamų bakterijų sukeltas infekcijas reikia gydyti karbapenemais, pvz. meropenemu. Meticilinui atsparus *S. aureus* (MRSA) dažniausiai gydomas skiriant vankomiciną (32).

Naujagimiams, kuriems sepsis patvirtintas mikrobiologiškai, įprastas gydymo kursas yra 10 dienų. Jei nustatomas konkretus infekcijos židinis (pvz., Meningitas, osteomielitas ar septinis artritas), gali būti reikalingi ilgesni gydymo kursai (33).

Papildomos terapijos

Su naujagimių sepsiu buvo tiriamos tokios papildomos imunoterapinės intervencijos, kaip intraveninės imunoglobulino (IVIG) infuzijos, granulocitų perpylimas, granulocitų ir granulocitų - makrofagų kolonijas stimuliuojančio faktoriaus (G-CSF ir GM-CSF) skyrimas, pentoksifilinas, laktoferinas, tačiau nėra įrodymų, kad šios terapijos galėtų pagerinti ligos išėtis (34).

Apibendrinimas

Naujagimių sepsis yra viena dažniausių naujagimių mirštamumo priežastis. Riziką susirgti sepsiu didina neišnešiotumas, mažas gimimo svoris, ilgas bevandenis laikotarpis, chorioamnionitas, ilgas hospitalizavimo laikas, vitamino D trūkumas, motinos kolonizacija B grupės β hemoliziniu Streptokoku. Diagnozuoti ligą gali būti sunku, nes pirmieji simptomai būna nežymūs ir prasideda įvairiai. Nustačius sepsį reikia kuo anksčiau atlikti kraujo pasėlį ir skirti simptomini gydymą bei pradėti empirinę antibiotikoterapiją, kuri vėliau koreguojama pagal pasėlio rezultatus.

Literatūros sąrašas

1. Wang H, Naghavi M, Allen C, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388:1459-544
2. Kim CJ, Romero R, Chaemsaithong P, Chaiyasit N, Yoon BH, Kim YM. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:29-52
3. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev* 2014;27:21-47
4. Carl MA, Ndao IM, Springman AC, et al. Sepsis from the gut: the enteric habitat of bacteria that cause late-onset neonatal bloodstream infections. *Clin Infect Dis* 2014; 58:1211-8
5. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child* 2015; 100:257-63
6. Muller-Pebody B, Johnson AP, Heath PT, et al. Empirical treatment of neonatal sepsis: are the current guidelines adequate? *Arch Dis Child* 2011;96:F4-8
7. Giannoni E, Agyeman PKA, Stocker M, et al. Neonatal sepsis of early onset, and hospital-acquired and community-acquired late onset: a prospective population-based cohort study. *J Pediatr* 2018;201:106-14
8. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017 Oct 14; 390 (10104):1770-1780
9. Cetinkaya M, Cekmez F, Buyukkale G, et al. Lower vitamin D levels are associated with increased risk of early-onset neonatal sepsis in term infants. *J Perinatol* 2015; 35: 39-45
10. Jan AI, Ramanathan R, Cayabyab RG. Chorioamnionitis and management of asymptomatic infants ≥ 35 weeks without empiric antibiotics. *Pediatrics* 2017;140:20162744
11. Puopolo KM, Lynfield R, Cummings JJ. Committee on Fetus and Newborn, Committee on Infectious Diseases. Management of infants at risk for Group B Streptococcal disease. *Pediatrics* 2019;144:20191881
12. Polin RA. the Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 2012;129:1006-15
13. Wynn JL. Defining neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr*. 2016 Apr;28(2):135-40.

14. Murphy K, Weiner J. Use of leukocyte counts in evaluation of early-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:16–19.
15. Wattal C, Oberoi JK. Neonatal sepsis. *Indian J Pediatr*. 2011;78:473–474.
16. Kornik CP, Fort P, Clark RH, et al. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum Dev*. 2012;88(Suppl 2):S69–S74.
17. Polin RA. Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2012;129:1006–1015
18. Hedegaard SS, Wisborg K, Hvas A-M. Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis—a systematic review. *Infect Dis (Lond)*. 2015;47:117–124
19. Ismail AQT, Gandhi A. Using CRP in neonatal practice. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28:3–6.
20. Hofer N, Zacharias E, Muller W, et al. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology*. 2012;102:25–36.
21. Benitz WE, Wynn JL, Polin RA. Reappraisal of guidelines for management of neonates with suspected early-onset sepsis. *J Pediatr* 2015; 166:1070–1074
22. Hahn W-H, Song J-H, Park I-S, et al. Reference intervals of serum procalcitonin are affected by postnatal age in very low birth weight infants during the first 60 days after birth. *Neonatology*. 2015;108:60–64
23. Coggins SA, Weitkamp JH, Grunwald L, et al. Heart rate characteristic index monitoring for bloodstream infection in an NICU: a 3-year experience. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*
24. Kordek A, Łoniewska B, Podraza W, et al. Usefulness Of estimation of blood procalcitonin concentrations versus C-reactive protein concentration and whiteblood cell count for therapeutic monitoring of sepsis in neonates. *Postepy Hig Med Dosw*. 2014;68:1516–1523.
25. Hooven TA, Polin RA. Neonatal bacterial infections. In: Martin GI, Rosenfeld W, eds. *Common Problems in the newborn nursery: an evidence and case-based guide*. Springer, 2019:71-80
26. Wynn JL, Wong HR, Shanley TP, et al. Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2014; 15:5
27. National Institute for Health and Care Excellence. Neonatal infection (early onset): antibiotics for prevention and treatment (NICE Guideline 149), 2012
28. Stefanovic IM. Neonatal sepsis. *Biochem Med (Zagreb)*. 2011;21(3):276-81.
29. Toy C, Rodman E. Medications. In: *Guidelines for acute care of the neonate*, 27, Fernandes CJ, Pammi M, Katakam L (Eds), *Guidelines for acute care of the neonate*, Houston, TX 2019. P.249
30. American Academy of Pediatrics. Tables of antibacterial drug dosages. In: *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 31st ed, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2018. p.914.
31. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE; COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN; COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Management of Neonates Born at ≥ 35 0/7 Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics*. 2018 Dec;142(6):e20182894
32. American Academy of Pediatrics. Group B streptococcal infections. In: *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 31st ed, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2018. P.762.

33. Bizzarro MJ, Shabanova V, Baltimore RS, et al. Neonatal sepsis 2004-2013: the rise and fall of coagulase-negative staphylococci. *J Pediatr* 2015;166:1193 – 11
34. Nizet V, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. In: *Infectious diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 7th ed, Remington JS, et al (Eds), WB Saunders, Philadelphia 2010. p.222.