



**ΑΝΟΙΚΤΟ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΚΥΠΡΟΥ**

## **ΣΧΟΛΗ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΚΑΙ ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΜΟΝΑΔΩΝ ΥΓΕΙΑΣ»**

### **ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΕΠΙΠΕΔΟΥ ΜΑΣΤΕΡ**

**Αξιολόγηση των παραγόντων που σχετίζονται με την εμφάνιση σηψαιμίας σε νεογνά πολύ χαμηλού βάρους γέννησης σε Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών στην Κύπρο**

**Θάλεια Παπαδούρη**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ  
Δρ Βασίλειος Ραφτόπουλος**

**ΛΕΥΚΩΣΙΑ  
ΙΟΥΝΙΟΣ 2013**

**ΑΝΟΙΚΤΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΚΥΠΡΟΥ  
ΣΧΟΛΗ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ  
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΚΑΙ ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΜΟΝΑΔΩΝ ΥΓΕΙΑΣ»

**ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΕΠΙΠΕΔΟΥ ΜΑΣΤΕΡ**

*Αξιολόγηση των παραγόντων που σχετίζονται με την εμφάνιση  
σηψαιμίας σε νεογνά πολύ χαμηλού βάρους γέννησης σε Μονάδα  
Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών στην Κύπρο*

Θάλεια Παπαδούρη

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ  
Δρ Βασίλειος Ραφτόπουλος

ΛΕΥΚΩΣΙΑ  
ΙΟΥΝΙΟΣ 2013

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Κατάλογος Πινάκων.....	4
Κατάλογος Εικόνων.....	4
Ευχαριστίες.....	5
Ελληνική περίληψη.....	6
Αγγλική Περίληψη.....	7
Εισαγωγή.....	8
Γενικό Μέρος.....	10
Κεφάλαιο 1.Νεογνικές Λοιμώξεις.....	11
1.1.Ανοσιακό σύστημα νεογνού.....	11
1.2.Προωρότητα.....	13
1.3.Προδιαθεσικοί παράγοντες εμφάνισης λοίμωξης.....	13
1.4.Τρόποι μετάδοσης των λοιμώξεων στα νεογνά.....	15
1.5. Λοιμώξεις στους χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας(ΛΧΠΥΥ).....	17
1.6. Επιπτώσεις των ΛΧΠΥΥ.....	21
Κεφάλαιο 2. Νεογνική σηψαιμία.....	23
2.1. Πρώιμη σηψαιμία.....	24
2.2.Οψιμη σηψαιμία.....	26
2.3. Κλινική εικόνα σηψαιμίας.....	27
2.4. Θεραπεία Σηψαιμίας.....	28
Ειδικό Μέρος.....	30
Σκοπός.....	31
Στόχοι.....	31
Δείγμα και Μέθοδος.....	31
Στατιστική ανάλυση.....	32
Αποτελέσματα.....	32
Συζήτηση.....	42
Συμπεράσματα.....	52
Περιορισμοί.....	52
Βιβλιογραφία.....	53
Παραρτήματα.....	61

## **Κατάλογος Πινάκων**

Πίνακας 1: Περιγεννητικά χαρακτηριστικά των κυήσεων νεογνών ΠΧΒΓ.....	35
Πίνακας 2: Κλινικά σημεία σε νεογνά ΠΧΒΓ με σηψαιμία.....	36
Πίνακας 3: Εργαστηριακοί δείκτες σηψαιμίας σε νεογνά ΠΧΒΓ.....	37
Πίνακας 4: Προδιαθεσικοί παράγοντες σηψαιμίας.....	40
Πίνακας 5: Επιβαρυντικοί παράγοντες εμφάνισης σηψαιμίας.....	41
Πίνακας 6: Ημέρες νοσηλείας και θνησιμότητα.....	42

## **Κατάλογος Εικόνων**

Εικόνα 1: Αριθμός Νοσηλευομένων νεογνών στη ΜΕΝΝ.....	33
Εικόνα 2: Ποσοστό νοσηλευομένων νεογνών ΠΧΒΓ στη ΜΕΝΝ.....	33
Εικόνα 3: Τόπος και τρόπος γέννησης των νεογνών ΠΧΒΓ.....	34
Εικόνα 4: Παθογόνοι μικροοργανισμοί στις αιμοκαλλιέργειες νεογνών ΠΧΒΓ.....	38
Εικόνα 5: Κατανομή ειδών του σταφυλόκοκκου του αρνητικού στην πηκτάση.....	38

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Ιδιαίτερες ευχαριστίες απευθύνω στον Δρα Βασίλειο Ραφτόπουλο επιβλέποντα καθηγητή μου για την πολύτιμη βοήθειά του, το συνεχές ενδιαφέρον και την ηθική υποστήριξή του κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της παρούσας διατριβής. Επιθυμώ να τον ευχαριστήσω θερμά για τη συνεχή επίβλεψη, τις διορθώσεις, τις εποικοδομητικές υποδείξεις, την κριτική και καθοριστική καθοδήγησή του που συνέτειναν στην ολοκλήρωση της μελέτης αυτής.

Ευχαριστώ την Διευθύντρια της Μονάδας Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών του ΝΑΜ ΙΙΙ, Δρα Χριστίνα Καραολή και τον Εκτελεστικό Διευθυντή του ΝΑΜ ΙΙΙ, Δρα Πέτρο Μάτσα για την πολύπλευρη υποστήριξή τους στη διεξαγωγή της έρευνας.

Επίσης οφείλω ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου που πάντα στηρίζει τις δικές μου επιλογές με απεριόριστη αγάπη, αφοσίωση και κατανόηση.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Η σηψαιμία αποτελεί σημαντική αιτία νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας, ιδιαίτερα στα πρόωρα και πολύ χαμηλού βάρους νεογνά. Η συχνότητα εμφάνισης της νεογνικής σηψαιμίας αυξάνεται ευθέως ανάλογα προς το ποσοστό της επιβίωσης των πιο ανώριμων νεογνών και τους προδιαθεσικούς παράγοντες εκδήλωσης της κατά την περιγεννητική περίοδο.

**Σκοπός:** Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η καταγραφή του επιπολασμού επεισοδίων σηψαιμίας σε νεογνά πολύ χαμηλού βάρους (ΠΧΒΓ) καθώς και η διερεύνηση των παραγόντων που σχετίζονται με την εμφάνισή τους.

**Δείγμα και μέθοδος:** Πραγματοποιήθηκε μια αναδρομική περιγραφική έρευνα σε Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών Νοσοκομείου της Κύπρου από τον Ιούνιο του 2011 έως και τον Ιούνιο του 2012. Ανασκοπήθηκαν τα ιατρικά αρχεία όλων των νεογνών με βάρος γέννησης  $\leq 1.500$  γραμμαρίων που νοσηλεύτηκαν στη MENN στο διάστημα αυτό βάσει προκαθορισμένου πρωτόκολλου και καταγράφηκαν οι θετικές αιμοκαλλιέργειες αυτών.

**Αποτελέσματα:** Από τα 89 νεογνά ΠΧΒΓ, που νοσηλεύτηκαν στη MENN κατά την προαναφερόμενη χρονική περίοδο, 17 (19%) παρουσίασαν 21 επεισόδια σήψης. Ο σταφυλόκοκκος ο αρνητικός στην πηκτάση αποτελούσε το 76,1% των μικροοργανισμών που απομονώθηκαν από τις θετικές αιμοκαλλιέργειες και ήταν το κύριο παθογόνο, τόσο στην πρόωμη όσο και στην όψιμη σηψαιμία. Τα νεογνά με επιβεβαιωμένη σηψαιμία ήταν μικρότερης ηλικίας κύησης, με χαμηλότερο βάρος γέννησης και με αυξημένο το ποσοστό χοριοαμνιονίτιδας κατά την κύηση από τα υπόλοιπα. Το 75% των νεογνών ΠΧΒΓ με σήψη χρειάστηκαν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, ενώ το 82,4% αυτών είχαν τοποθετημένους κεντρικούς φλεβικούς αγγειακούς καθετήρες. Η μέση διάρκεια νοσηλείας των σηπτικών νεογνών ήταν 74,8 ημέρες.

**Συμπέρασμα:** Στην παρούσα μελέτη ο επιπολασμός της σηψαιμίας σε νεογνά ΠΧΒΓ σε MENN στην Κύπρο ήταν με ποσοστό 19% ιδιαίτερα χαμηλός. Σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου για πρόκληση σηψαιμίας ήταν το κλινικό εύρημα της χοριοαμνιονίτιδας κατά τη διάρκεια της κύησης και η τοποθέτηση κεντρικών αγγειακών καθετήρων κατά τη νοσηλεία. Κύριο παθογόνο της νεογνικής σηψαιμίας στη μονάδα αυτή ήταν ο σταφυλόκοκκος ο αρνητικός στην πηκτάση.

**Λέξεις κλειδιά:** Νεογνική Σηψαιμία, Νεογνά Πολύ Χαμηλού Βάρους Γέννησης

## ABSTRACT:

**Introduction:** Neonatal septicemia is one of the major causes of morbidity and mortality in very low birth weight (VLBW) infants.

**Aim:** To investigate the incidence, causes, predictors, and outcomes of septicemia in a neonatal intensive care unit in Cyprus in a cohort of very low birth weight infants.

**Methods:** A retrospective study of all infants with birth weight of  $\leq 1.500$  g who were admitted in a neonatal intensive care unit in Cyprus in June 2011– June 2012 was performed. Data on the maternal prenatal history, delivery and neonatal course, including detailed information on episodes of microbiologically verified septicemia were collected on predefined forms.

**Results:** Of the 89 infants of very low birth weight, who were hospitalized in the NICU during that period 21 septicemia episodes occurred for 17 infants (19%). Staphylococcus coagulase negative was the main pathogen (76.1%) isolated from the positive blood cultures. Neonates with blood-culture proven sepsis were lower gestational age and birth weight than the others and with an increased rate of chorioamnionitis during the pregnancy. 75% of the VLBW newborns with sepsis were ventilated during their hospitalization in the NICU and in 82.4% of those had inserted central venous vascular catheters. The mean duration of hospitalization in septic infants was 74.8 days.

**Conclusions:** In this study the prevalence of sepsis in neonates VLBW admitted in a NICU in Cyprus was very low, as septicemia occurred for 19% of the infants. Major risk factors were the chorioamnionitis and the presence of central vascular catheters. The main pathogen of neonatal sepsis in the unit was the staphylococcus coagulase-negative.

**Keywords:** Neonatal Sepsis, Very Low Birth Weight Infants

# Εισαγωγή

Παρόλο που με τον όρο «νεογνική περίοδος» καθορίζονται οι τέσσερις πρώτες εβδομάδες της ζωής μετά τη γέννηση, η εμβρυική και νεογνική ζωή αποτελούν μια συνέχεια κατά την οποία η ανάπτυξη και η εξέλιξη του ανθρώπου επηρεάζονται από γενετικούς, περιβαλλοντικούς και κοινωνικούς παράγοντες. Η αλματώδης ανάπτυξη της τεχνολογίας στον χώρο της υγείας και η σημαντική βελτίωση των θεραπευτικών παρεμβάσεων στις μονάδες εντατικής νοσηλείας νεογνών έχουν οδηγήσει στη μείωση της θνησιμότητας στα νεογνά, αλλά όχι και της νοσηρότητας. Ιδιαίτερα τα πρόωρα νεογνά συχνά αντιμετωπίζουν σοβαρές επιπλοκές κατά τη διάρκεια της παραμονής τους στις Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας, γεγονός που αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης νευρολογικών ή αναπτυξιακών προβλημάτων στη μετέπειτα ζωή τους (1).

Κύριες αιτίες της νεογνικής θνησιμότητας, όσον αφορά τα πρόωρα νεογνά, είναι αυτή καθαυτή η προωρότητα, το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ), οι συγγενείς ανωμαλίες, οι λοιμώξεις, η βρογχοπνευμονική δυσπλασία, η εγκεφαλική αιμορραγία και η νεκρωτική εντεροκολίτιδα. Οι πρόωρες γεννήσεις αποτελούν το 6-12% του συνόλου των κυήσεων και αντιπροσωπεύουν το 75% των νεογνικών θανάτων (2). Τα νεογνά με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης, δηλαδή εκείνα των οποίων το βάρος κατά τη γέννηση είναι μικρότερο των 1.500γρ, αντιπροσωπεύουν μόνο το 1% όλων των γεννήσεων, αλλά οι θάνατοί τους αντιστοιχούν στο 50% των νεογνικών θανάτων. Σε σύγκριση με τα νεογνά που ζυγίζουν από 2.500 γρ. και πάνω, τα πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά έχουν 200 φορές περισσότερες πιθανότητες να καταλήξουν κατά την ίδια περίοδο (2).

Οι λοιμώξεις αποτελούν σημαντική αιτία νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας, ιδιαίτερα στα πρόωρα νεογνά, παρά τις ραγδαίες εξελίξεις στη νοσηλεία τους και τη χρήση νέων ισχυρών αντιμικροβιακών φαρμάκων. Η συχνότητα των μικροβιακών λοιμώξεων είναι πολύ υψηλή στη νεογνική ηλικία, καθώς κυμαίνεται από 1 μέχρι 5 ανά 1.000 γεννήσεις ζώντων νεογνών, ενώ είναι ακόμη μεγαλύτερη στα πρόωρα καθώς ανέρχεται σε 1 στις 250 γεννήσεις (3,4). Η συχνότητα εμφάνισης της νεογνικής λοίμωξης αυξάνεται ευθέως ανάλογα προς το ποσοστό της επιβίωσης των πιο ανώριμων νεογνών και τους προδιαθεσικούς παράγοντες εκδήλωσης της λοίμωξης κατά την περιγεννητική περίοδο. Η θνητότητα λόγω λοίμωξης κυμαίνεται από 5-10%, ενώ στα πρόωρα νεογνά είναι υψηλότερη.



Τα τελευταία χρόνια έχει αυξηθεί πλασματικά, καθώς επιζούν όλο και μικρότερου βάρους αλλά και πιο ανώριμα νεογνά, τα οποία νοσηλεύονται και επιβιώνουν σε εντατικές μονάδες νεογνών (5-7).

Παρά το γεγονός ότι η έγκαιρη θεραπευτική αντιμετώπιση των νεογνικών λοιμώξεων μειώνει τη θνητότητα, η διάγνωση αυτών κατά τη νεογνική περίοδο είναι δύσκολη, εξαιτίας της άτυπης κλινικής εικόνας και της έλλειψης εξειδικευμένων εργαστηριακών εξετάσεων για την ταυτοποίηση της λοίμωξης.

Οι παραπάνω λόγοι επιβάλλουν την καταγραφή του επιπολασμού των λοιμώξεων στα νεογνά πολύ χαμηλού βάρους γέννησης καθώς και τη διερεύνηση των παραγόντων που σχετίζονται με την εμφάνισή τους. Η διεξαγωγή της παρούσας έρευνας αναμένεται να συντελέσει στην ενδυνάμωση της γνώσης στο συγκεκριμένο ερευνητικό πεδίο και να συνεισφέρει στη βελτίωση της ποιότητας των υπηρεσιών παροχής υγείας στα κυπριακά νοσηλευτήρια και ιδιαίτερα σε Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών. Επίσης προσδοκεί να αποτελέσει κίνητρο για άλλους ερευνητές, αλλά και για τις διοικήσεις των νοσοκομείων, για συνεχή αξιολόγηση και βελτίωση των παρεχόμενων υπηρεσιών υγείας.

Η συλλογή δεδομένων υλοποιήθηκε με την ανασκόπηση των ιατρικών αρχείων στη βάση προκαθορισμένου πρωτόκολλου, όλων των νεογνών πολύ χαμηλού βάρους γέννησης (ΠΧΒΓ) που νοσηλεύτηκαν σε Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN) σε νοσοκομείο της Λευκωσίας από τον Ιούνιο του 2011 μέχρι και τον Ιούνιο του 2012. Το δείγμα αποτέλεσαν 89 νεογνά ΠΧΒΓ που νοσηλεύτηκαν στη MENN κατά την υπό μελέτη περίοδο. Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο IBM-SPSS 19.

Η παρούσα εργασία απαρτίζεται από δύο μέρη, το γενικό και το ειδικό. Στο γενικό μέρος γίνεται η ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας, όσον αφορά τις νεογνικές λοιμώξεις με εκτενέστερη αναφορά στη νεογνική σηψαιμία. Το ειδικό μέρος περιλαμβάνει τον σκοπό, τη μέθοδο επιλογής του δείγματος, τη μεθοδολογία συλλογής των δεδομένων, τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων, τα αποτελέσματα και τέλος τη συζήτηση και τα συμπεράσματα βάσει των αποτελεσμάτων.

# **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

## Νεογνικές Λοιμώξεις

### 1.1.Ανοσιακό σύστημα νεογνού

Το έμβρυο αναπτύσσεται και διαβιώνει μέσα σε άσηπτο περιβάλλον που υπό φυσιολογικές συνθήκες εξασφαλίζει τη λειτουργία μιας σειράς παραγόντων και μηχανισμών της φυσικής ανοσίας, οι οποίοι εκφράζονται και λειτουργούν στη μήτρα, τον πλακούντα και το αμνιακό υγρό.

Χαρακτηριστικά, η κοιλότητα της μήτρας, κατά τη διάρκεια της κύησης, απομονώνεται από το μολυσματικό περιβάλλον του κόλπου με ένα βύσμα που αποφράσσει τον τράχηλο και περιέχει αντιμικροβιακά πεπτίδια και πρωτεΐνες (8,9).

Το αμνιακό υγρό, από την άλλη πλευρά, παρουσιάζει ισχυρή αντιμικροβιακή δράση έναντι πολλών Gram-θετικών και Gram-αρνητικών βακτηρίων. Η δράση αυτή οφείλεται στα αντιμικροβιακά πεπτίδια και πρωτεΐνες, καθώς και στις πρωτεΐνες οξειάς φάσης, που παράγονται και διαχέονται σ' αυτό από τα κύτταρα της τροφοβλάστης.

Πριν από τον τοκετό, μάλιστα, παρατηρείται αύξηση της συγκέντρωσης στο αμνιακό υγρό της φωσφολιπάσης A<sub>2</sub>, ενός ενζύμου με έντονη δράση έναντι των Gram-θετικών βακτηριδίων (10).

Ακόμα άλλοι μηχανισμοί της φυσικής ανοσίας σε περίπτωση λοίμωξης, επάγουν φλεγμονώδη αντίδραση με προφανή στόχο τον περιορισμό αυτής και την προστασία του εμβρύου.

Τα επιθηλιακά κύτταρα της μήτρας εκφράζουν τους TLR (toll-like receptors) 1 μέχρι 9, οι οποίοι αποτελούν βασικούς μεσολαβητές εκσεσημασμένης παραγωγής β-ντεφενσινών, πεπτιδίων με αντιμικροβιακή δράση. Ειδικότερα, οι TLR-4, που εκφράζονται από τη συγκυτιοτροφοβλάστη, αναγνωρίζουν παθογόνα που ενδεχομένως φθάνουν εκεί με το αίμα της μητέρας, με συνέπεια την έκλυση φλεγμονώδους απάντησης (11).

Αμέσως μετά τη γέννησή του, το νεογνό, που μέχρι εκείνη τη στιγμή ζούσε μέσα στο άσηπτο ενδομήτριο περιβάλλον, βρίσκεται αντιμέτωπο με το τεράστιο αντιγονικό φορτίο των παθογόνων του περιβάλλοντος, με τα οποία έρχεται σε επαφή, κυρίως μέσω του δέρματος και του πεπτικού του σωλήνα και λιγότερο μέσω της

αναπνευστικής οδού. Η επιβίωσή του έναντι αυτής της απότομης μικροβιακής εισβολής εξαρτάται, σχεδόν αποκλειστικά, από τους μηχανισμούς της φυσικής ανοσίας, δεδομένης της ανεπάρκειας της ειδικής ανοσίας του νεογνού, που δεν είναι ικανή να υποστηρίξει την άμυνά του (8).

Το φαγοκυτταρικό σύστημα αποτελεί βασική συνιστώσα της φυσικής ανοσίας, όπου εξειδικευμένα φαγοκύτταρα (μακροφάγα, μονοκύτταρα και ουδετερόφιλα) εκτελούν ποικίλες αμυντικές λειτουργίες έναντι του ξενιστή, που βασίζονται στην φαγοκυτταρική πρόσληψη των παθογόνων παραγόντων. Μια σειρά από παράγοντες συμβάλλουν στην αποτελεσματική λειτουργία του φαγοκυτταρικού συστήματος.

Οι παράγοντες αυτοί περιλαμβάνουν την παρουσία επαρκούς αριθμού μονοκυττάρων και ουδετερόφιλων στο περιφερικό αίμα, την ικανότητα να ανταποκρίνονται στα μηνύματα που προέρχονται από τις περιοχές της φλεγμονής, τη δυνατότητα μετάβασης προς αυτές τις περιοχές και την ικανότητα να προσλάβουν και στη συνέχεια να θανατώσουν τον μικροοργανισμό «εισβολέα». Πολλαπλές μικρές ανεπάρκειες του φαγοκυτταρικού συστήματος έχουν περιγραφεί στα νεογνά.

Η φλεγμονώδης απάντηση, όμως, μετά από μια τόσο μεγάλη ενεργοποίηση των μηχανισμών της φυσικής ανοσίας, μπορεί να αποβεί ιδιαίτερα βλαπτική για το νεογνό. Έναντι αυτού, οι παράγοντες και οι λειτουργίες της φυσικής ανοσίας του νεογνού παρουσιάζουν χαρακτηριστική διάταξη, δομή και λειτουργικότητα, η οποία αφ' ενός εξασφαλίζει την προστασία του από τις λοιμώξεις και αφ' ετέρου περιορίζει την έκταση και τους κινδύνους που υποκρύπτει μια ανεξέλεγκτη φλεγμονώδης απάντηση (10).

Κατά τη γέννηση, το εύθραυστο δέρμα του νεογνού καλύπτεται από σμήγμα ειδικής σύστασης. Η συνεργική δράση των συστατικών του σμήγματος του προσδίδει αντιμικροβιακή δράση έναντι διαφόρων βακτηρίων και μυκήτων, περιλαμβανομένων του κολοβακτηριδίου και της κάντιντας της λευκάουσας (12).

Αποτέλεσμα του αποικισμού του δέρματος από τη συμβιωτική χλωρίδα και ιδιαίτερα από Gram-θετικούς σταφυλόκοκκους, που συμβαίνει αμέσως μετά από τον τοκετό, είναι το τοξικό ερύθημα που εμφανίζει ποσοστό περίπου 50% των αρτιγέννητων νεογνών. Οι σταφυλόκοκκοι διεισδύουν στους θυλάκους των τριχών, όπου προσελκύνουν και ενεργοποιούν τοπικά μακροφάγα, τα οποία παράγουν κυτοκίνες και επάγουν την αντίδραση οξείας φάσης (13).

Η απομάκρυνση του στείρου αμνιακού υγρού, με το οποίο είναι γεμάτος ο πεπτικός σωλήνας του νεογνού, συνοδεύεται από εκτεταμένη έκθεση του εντερικού

βλεννογόνου στα παθογόνα του περιβάλλοντος, αλλά και στα τροφικά αντιγόνα. Το εντερικό ανοσιακό σύστημα καλείται να υποστηρίξει την άμυνα του νεογνού διατηρώντας τον αυστηρό έλεγχο της αναπτυσσόμενης φλεγμονής, ταυτόχρονα όμως επιφορτισμένο με την ανάγκη μιας τέτοιας εξέλιξης αυτών των διεργασιών, που θα επιτρέψει την ομαλή εγκατάσταση της εντερικής χλωρίδας. Η ανάπτυξη της ανοσιακής ομοιοστασίας μέσα στο περιβάλλον του εντερικού οικοσυστήματος, κατά τις πρώτες ώρες της ζωής, καθορίζει τη λειτουργία της εντερικής ανοσίας για όλη τη μετέπειτα ζωή.

Το εντερικό ανοσιακό σύστημα εμφανίζεται, κατά τη γέννηση, αρκετά ώριμο, με σημαντικές όμως διαφορές σε σχέση με εκείνο των ενηλίκων. Είναι χαρακτηριστική η πλήρης σχεδόν απουσία βλαστικών κέντρων και κατά συνέπεια, η αδυναμία παραγωγής IgA (14).

## **1.2. Προωρότητα**

Πρόωρα ονομάζονται τα νεογνά που γεννιούνται πριν την 37η εβδομάδα από την πρώτη ημέρα της τελευταίας εμμήνου ρύσεως. Τα πρόωρα νεογνά αντιμετωπίζουν μια πληθώρα προβλημάτων που αφορούν όλα τα συστήματα του οργανισμού. Κυρίως λόγω της ανωριμότητας των οργανικών λειτουργιών, τα νεογνά αυτά εμφανίζουν αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα, ενώ στην πλειοψηφία των περιπτώσεων δεν παρατηρούνται οι αναμενόμενες κλινικές εκδηλώσεις.

Στην Ευρώπη και άλλες οικονομικά ανεπτυγμένες χώρες το ποσοστό πρόωρου τοκετού είναι 5-10%, ενώ στις ΗΠΑ έχει αυξηθεί τις τελευταίες δεκαετίες στο 12-13%. Με βάση την ηλικία κύησης, το 5% των πρόωρων γεννήσεων είναι ηλικίας κύησης μικρότερης των 28 εβδομάδων. Το 15% των νεογνών γεννιούνται στις 28-31 εβδομάδες, το 20% στις 32-33 εβδομάδες και το 60-70% στις 34-36 εβδομάδες κύησης. Στην Κύπρο παρατηρείται το υψηλότερο ποσοστό προωρότητας πανευρωπαϊκά με 10,4% (15).

## **1.3. Προδιαθεσικοί παράγοντες εμφάνισης λοίμωξης**

Διάφοροι περιγεννητικοί παράγοντες συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης κατά τη νεογνική περίοδο. Από αυτούς, άλλοι συνδέονται με

περιγεννητικές λοιμώξεις και άλλοι με επίκτητες λοιμώξεις σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας.

Ως μητρικοί προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση νεογνικών λοιμώξεων αναγνωρίζονται η ουρολοίμωξη κατά την κύηση, ο αποικισμός του κόλπου με μικρόβια, η χορήγηση στεροειδών στη μητέρα και η εμφάνιση πυρετού της μητέρας κατά την περιγεννητική περίοδο, που αποτελεί το κύριο κλινικό εύρημα της χοριοαμνιονίτιδας με ευαισθησία 95-100%.

Η παρατεταμένη ρήξη των εμβρυικών υμένων για περισσότερο από 24 ώρες συνδέεται με αύξηση το υ κινδύνου εμφάνισης λοίμωξης κατά 1%, ενώ η χοριοαμνιονίτιδα κατά την κύηση τον αυξάνει κατά 3-5%. Η συνύπαρξη ορισμένων παραγόντων, όπως η παρατεταμένη ρήξη θυλακίου, με πυρετό κατά την έναρξη πρόωρου τοκετού, πολλαπλασιάζουν τον κίνδυνο λοίμωξης. Χαρακτηριστικά ο κίνδυνος τετραπλασιάζεται, αν η ρήξη των υμένων έχει σαν επιπλοκή τη χοριοαμνιονίτιδα. Η ασυμπτωματική βακτηριουρία της εγκύου συσχετίζεται με τον πρόωρο τοκετό και ο αποικισμός του κόλπου με μυκόπλασμα με τα χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά.

Μελέτες έχουν καταδείξει το χαμηλό κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο της οικογένειας, την κακή υγιεινή και διατροφή της μητέρας, την μητέρα μαύρης φυλής και την ύπαρξη σεξουαλικά μεταδιδόμενου νοσήματος ως παράγοντες που αυξάνουν τη συχνότητα των λοιμώξεων (16).

Επιπρόσθετα παρεμβάσεις κατά την κύηση όπως η αμνιοκέντηση, η περιδέση του τραχήλου της μήτρας, η διατραχηλική λήψη εμβρυικών λαχνών και η παρακέντηση του ομφάλιου λώρου για λήψη αίματος διευκολύνουν τη δίοδο μικροβίων από το δέρμα και ευνοούν την ανάπτυξη χοριοαμνιονίτιδας και λοίμωξης του εμβρύου.

Επιπλοκές κατά τον τοκετό όπως ο πρόωρος τοκετός, η δυστοκία, ο τραυματικός τοκετός αυξάνουν τον κίνδυνο περιγεννητικών λοιμώξεων (16). Το αρσενικό φύλο, η υποξία του νεογνού και το χαμηλό Apgar-score (βαθμολόγηση της κλινικής αξιολόγησης του νεογέννητου) μικρότερο του 6 στο 1<sup>ο</sup> και 5<sup>ο</sup> λεπτό μετά τη γέννηση είναι άλλοι επιβαρυντικοί παράγοντες που προδιαθέτουν σε λοίμωξη.

Η φλεγμονώδης απάντηση εξαρτάται από την ηλικία κύησης, τη λοιμογόνο δράση του μικροβίου, τον αριθμό των παθογόνων μικροβίων στο αίμα, τη διατροφική και ανοσιακή κατάσταση του ξενιστή, το χρόνο και το είδος της θεραπευτικής παρέμβασης.

Σημαντικότεροι όμως παράγοντες που προδιαθέτουν σε νεογνικές λοιμώξεις παραμένουν η προωρότητα και το χαμηλό βάρος γέννησης, καθώς συνάδουν με νοσηλεία σε εντατική μονάδα και κατά συνέπεια με αυξημένες παρεμβάσεις και αύξηση του κινδύνου λοιμώξεων (17). Χαρακτηριστικά η προωρότητα αυξάνει τον κίνδυνο λοίμωξης κατά 4 μέχρι και 11 φορές..

Πρόωρα νεογνά υψηλού κινδύνου για την εκδήλωση λοίμωξης-σηψαιμίας είναι τα πολύ ανώριμα νεογνά, τα νεογνά με σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ), με ενδομήτρια δυστροφία, άπνοιες, ανοικτό αρτηριακό πόρο, περιγεννητική ασφυξία, εγκεφαλική αιμορραγία, σύνδρομο διαφυγής αέρα και πνευμονική υπέρταση. Στα πολύ χαμηλού βάρους πρόωρα νεογνά η όσιμη λοίμωξη ιδιαίτερα συνδέεται με την παρατεταμένη μηχανική υποστήριξη ή με την παραμονή ανοικτού του αρτηριακού πόρου ή με συνοδό σοβαρή ενδοκοιλιακή αιμορραγία του εγκεφάλου ή νεκρωτική εντεροκολίτιδα (16).

Η δυσαναλογία νοσηλευτικού προσωπικού-νεογνών, οι τραυματικοί χειρισμοί, η ενδοτραχειακή διασωλήνωση και η μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, η τοποθέτηση ενδοαγγειακών καθετήρων και η παρεντερική χορήγηση υγρών αποτελούν παράγοντες που δύνανται να αυξήσουν τον κίνδυνο εκδήλωση σηψαιμίας κατά τη διάρκεια της νοσηλείας σε μονάδες εντατικής νεογνών. Οι παθογόνοι μικροοργανισμοί μπορεί να προέρχονται από το γεννητικό σωλήνα ή από το περιβάλλον και το προσωπικό των μονάδων εντατικής νοσηλείας νεογνών (17).

Από την αναζήτηση στο Pubmed με τις λέξεις κλειδιά ανεβρέθηκαν 304 αναφορές στο συγκεκριμένο θέμα τα τελευταία 5 χρόνια

## **1.4. Τρόποι μετάδοσης των λοιμώξεων στα νεογνά**

Οι λοιμώξεις είναι συχνή και σημαντική αιτία νεογνικής και βρεφικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Το 2% των εμβρύων μολύνονται ενδομήτρια ενώ το 10% των νεογνών μολύνονται κατά την διάρκεια του τοκετού ή στον 1ον μήνα ζωής.

Το έμβρυο κατά την ενδομήτρια ζωή του είναι αρκετά προστατευμένο από τη μικροβιακή χλωρίδα του γεννητικού συστήματος της μητέρας. Προστατεύεται με τις χοριακές μεμβράνες, τον πλακούντα και τους αντιμικροβιακούς παράγοντες του αμνιακού υγρού. Παρά τη σχετική προστασία όμως πολλοί είναι οι τρόποι προσβολής του από λοιμογόνους παράγοντες με τελικό αποτέλεσμα την εκδήλωση λοίμωξης.

Οι μικροοργανισμοί του κόλπου προκαλούν φλεγμονή των εμβρυικών μεμβρανών, του ομφάλιου λώρου και του πλακούντα, για αυτό και 1-4% των εμβρύων αυτών σε περίπτωση τοκετού αναπτύσσουν συστηματική λοίμωξη. Οι μικροοργανισμοί που απομονώνονται από το μολυσμένο αμνιακό υγρό είναι αναερόβια μικρόβια, ο β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος της ομάδας Β, το κολοβακτηρίδιο, το μυκόπλασμα hominis και το ουρεόπλασμα urealiticum (18,19).

Η μετάδοση των λοιμωδών παραγόντων μπορεί να γίνει διαμνιακά, κυρίως όταν υπάρχει ρήξη των χοριακών μεμβρανών πέραν του 24ώρου με εισρόφηση μολυσμένου αμνιακού υγρού από το έμβρυο ή το νεογνό κατά τον τοκετό. Το γεγονός αυτό μπορεί να οδηγήσει σε πρόωρο τοκετό ή σε ενδομήτριο θάνατο ή στη γέννηση νεογνού με σήψη. Μόλυνση του αμνιακού υγρού με βακτήρια και εισρόφηση οδηγεί σε συγγενή πνευμονία ή συστηματική βακτηριακή λοίμωξη, με εκδηλώσεις που θα εμφανιστούν πριν από τον τοκετό (εμβρυϊκή δυσπραγία, ταχυκαρδία), κατά τον τοκετό (περιγεννητική ασφυξία), ή μετά από μια λανθάνουσα λίγων ωρών (αναπνευστική δυσχέρεια, καταπληξία). Εισρόφηση των βακτηρίων κατά τη διάρκεια του τοκετού μπορεί να οδηγήσει σε λοίμωξη μετά από ένα διάστημα 1-2 ημερών (19).

Η χοριοαμνιονίτιδα αποτελεί ενδομήτρια λοίμωξη και είναι αποτέλεσμα μικροβιακής εισβολής στο αμνιακό υγρό, λόγω παρατεταμένης ρήξης της χοριοαμνιακής μεμβράνης. Μόλυνση αμνιακού υγρού μπορεί να προκύψει και σε φαινομενικά άθικτη μεμβράνη ή σε περίπτωση πρόσφατης ρήξης της μεμβράνης. Η λοίμωξη του αμνιακού υγρού μπορεί να είναι συμπτωματική ή να προκαλέσει πυρετό στη μητέρα, με ή χωρίς τοπικά ή συστηματικά σημεία χοριοαμνιονίτιδας (δύσοσμο κολπικό έκκριμα /αμνιακό υγρό, λευκοκυττάρωση της μητέρας, ταχυκαρδία της μητέρας και / ή του εμβρύου) (20,21).

Στις πιο πολλές περιπτώσεις το νεογνό αποικίζεται με τη χλωρίδα του γεννητικού σωλήνα με τη δίοδο μέσω αυτού κατά τη διαδικασία του τοκετού. Ο αποικισμός του νεογνού από βακτήρια δεν έχει πάντοτε ως αποτέλεσμα τη νόσο. Παράγοντες που σχετίζονται με το αν το βρέφος θα αναπτύξει νόσο ή όχι, περιλαμβάνουν την προωρότητα, καθώς ο κίνδυνος λοίμωξης και σηψαιμίας είναι 3-10 φορές μεγαλύτερος σε πρόωρα χαμηλού βάρους νεογνά από τελειόμηνα κανονικού βάρους, την παρουσία ή όχι υποκείμενης νόσου, επεμβατικές διαδικασίες όπως την ανάνηψη κατά την γέννηση, ειδικά αν περιλαμβάνει διασωλήνωση της τραχείας ή την εισαγωγή καθετήρα στην οφθαλμική φλέβα ή και των δύο, τη



λοιμογόνο δύναμη του μικροοργανισμού, την έμφυτη ανοσία και την απόκριση του ξενιστή, καθώς και την παρουσία μητρικών αντισωμάτων μέσω διαπλακουντιακής μεταφοράς (22).

Η νεογνική λοίμωξη διακρίνεται σε πρώιμη και όψιμη. Η πρώιμη νεογνική λοίμωξη μεταδίδεται κυρίως μέσω του αμνιακού υγρού με κάθετη μετάδοση και μέσω της αποικισμένης γεννητικής οδού και εμφανίζεται από την γέννηση έως την έβδομη ημέρα ζωής. Η όψιμη νεογνική λοίμωξη, που εμφανίζεται από την έβδομη έως την τριακοστή ημέρα ζωής, διακρίνεται σε αυτή που μεταδίδεται κάθετα περιγεννητικά, αλλά και οριζόντια από το περιβάλλον, όπου διαβιεί το νεογνό. Η οριζόντια μετάδοση συντελείται είτε διαμέσου των χεριών του προσωπικού που εργάζεται σε τμήματα νοσηλεία νεογνών, είτε λόγω των επεμβατικών υποστηρικτικών τεχνικών όπως η χρήση οργάνων, τραχειοσωλήνων, στοματογαστρικών καθετήρων σίτισης, ομφαλικών καθετήρων, ουροκαθετήρων, ενδοφλέβιων καθετήρων, παροχετεύσεων, υπερθερμιδικών εγχύσεων και υποστηρικτικού μηχανικού αερισμού (23).

Τα νεογέννητα βρέφη μπορεί να μην είναι ικανά να ανταποκριθούν στη λοίμωξη, εξαιτίας μιας ή περισσότερων ανοσολογικών διαταραχών, λόγω ανωριμότητας, που αφορούν στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα, το συμπλήρωμα, τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνα, τις κυτταροκίνες και τη χημική ή κυτταρική ανοσία. Ενδέχεται να υπάρχει υποκλινική μόλυνση, συγγενείς ανωμαλίες, εστιακή νόσος ή συστηματική λοίμωξη χωρίς εμφανή εστία. Η χρονική στιγμή της έκθεσης, η ποσότητα του ενοφθαλμιζόμενου λοιμώδους παράγοντα, η ανοσολογική κατάσταση και ο αιτιολογικός παράγοντας επηρεάζουν την έκφραση της νόσου στο έμβρυο και το νεογνό. Επίσης συνυπάρχοντα νοσήματα του νεογνού συχνά επιπλέκουν την διάγνωση και την αντιμετώπιση των νεογνικών λοιμώξεων (24).

## **1.5.Λοιμώξεις σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας (ΛΧΠΥΥ) σε νεογνά πολύ χαμηλού βάρους γέννησης**

Οι ΛΧΠΥΥ είναι υπεύθυνες για τη σημαντική νοσηρότητα και όψιμη θνησιμότητα σε νοσηλευόμενα νεογνά. Πολλοί ορίζουν τις νοσοκομειακές λοιμώξεις ως τις λοιμώξεις που εμφανίζονται μετά από τις 3 πρώτες ημέρες ζωής και οι οποίες δεν έχουν αποκτηθεί από το γεννητικό σύστημα της μητέρας.

Το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων των ΗΠΑ (CDC) ορίζει ως νοσοκομειακή λοίμωξη κάθε λοίμωξη που εμφανίζεται μετά την είσοδο του νεογνού σε Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών κατά την διάρκεια της νοσηλείας τους και δεν οφείλεται σε διαπλακουντιακή μετάδοση. Τα ποσοστά των νοσοκομειακών λοιμώξεων σε υγιή τελειόμηνα νεογνά είναι χαμηλά και μικρότερα του 1% (25).

Η πλειοψηφία των ΛΧΠΥΥ συμβαίνει σε πρόωρα ή τελειόμηνα νεογνά που απαιτούν εντατική φροντίδα και νοσηλεία. Οι παράγοντες κινδύνου για ΛΧΠΥΥ σε αυτά τα βρέφη περιλαμβάνουν την προωρότητα, το χαμηλό βάρος γέννησης, τις επεμβατικές διαδικασίες όπως την τοποθέτηση μόνιμων αγγειακών καθετήρων και παροχετεύσεων, τη χορήγηση παρεντερικής διατροφής, τη διασωλήνωση, τις αλλοιώσεις στο δέρμα ή/και τους βλεννογόνους, τη συχνή χρήση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος, καθώς αυτή καθαυτή την παρατεταμένη νοσηλεία σε νοσοκομείο (25,26).

Τα αντιβιοτικά επηρεάζουν τον αποικισμό από τη φυσιολογική χλωρίδα και διευκολύνουν τον αποικισμό από παθογόνα. Ο συνωστισμός και η ανεπαρκής εφαρμογή τεχνικών έλεγχου των λοιμώξεων, όπως το πλύσιμο των χεριών πριν την εξέταση του επόμενου ασθενή μπορεί επίσης να επιδεινώσουν το πρόβλημα.

Ο επιπολασμός των ΛΧΠΥΥ σε πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά κάτω από 1.500 γρ. κυμαίνεται στο 20-25%. Η συχνότητα αυξάνει ανάλογα με τη διάρκεια παραμονής του νεογνού στη μονάδα και αντιστρόφως ανάλογα με την ηλικία κήσης. Σύμφωνα με το National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) το ποσοστό αυτό είναι ανάλογο με το βάρος γέννησης και κυμαίνεται στο 43% για νεογνά βάρους γέννησης 401–750γρ, στο 28% για νεογνά βάρους 751–1000γρ, στο 15% για αυτά με βάρος γέννησης 1.001–1.250 γρ. και στο 7% για νεογνά με βάρος γέννησης 1.251–1.500γρ (27).

Το προσωπικό ή οι επισκέπτες στη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών μπορεί να μεταδώσουν μικροοργανισμούς με άμεση ή έμμεση επαφή με διάφορους τρόπους (ενδοφλέβια υγρά, φάρμακα, αναπνευστικές συσκευές, κόπρανα, αίμα) δεδομένου ότι οποιοδήποτε παθογόνο μπορεί να αποικίσει τα νεογνά. Ως εκ τούτου τα πιθανά αίτια ΛΧΠΥΥ είναι πολλά (28).

Ο αποικισμός του δέρματος, του ομφαλού, της αναπνευστικής και γαστρεντερικής οδού με παθογόνους παράγοντες συχνά προηγείται της ανάπτυξης λοίμωξης. Τα συνήθη παθογόνα αίτια νεογνικών λοιμώξεων σε μονάδες εντατικής νεογνών είναι ο αρνητικός στην πηκτάση σταφυλόκοκκος, ο χρυσίζων

σταφυλόκοκκος, οι μύκητες, ιδιαίτερα τα είδη της κάντιντας και Gram-αρνητικά βακτήρια όπως η κλεμπσιέλα πνευμονίας, το κολοβακτηρίδιο, η σαλμονέλα, το καμπυλοβακτηρίδιο, η σεράτια, η ψευδομονάδα αερογινόσα, το κιτροβακτηρίδιο και οι εντερόκοκκοι (27).

Ο σταφυλόκοκκος ο αρνητικός στην πηκτάση είναι ο μικροοργανισμός που απομονώνεται συχνότερα από το δέρμα και τους βλεννογόνους του νοσηλεύμενου νεογνού. Αν και θεωρείται μικρόβιο με μικρή λοιμογόνο δύναμη, από την δεκαετία του 80 άρχισε να αναθεωρείται ο ρόλος του σαν αίτιο ενδονοσοκομειακής σήψης, κυρίως σε ειδικές ομάδες ασθενών μεταξύ των οποίων τα νεογνά που νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής νοσηλείας. Από τότε αναφέρεται βαθμιαία αύξηση της συχνότητας απομόνωσης του σταφυλόκοκκου του αρνητικού στην πηκτάση από τις καλλιέργειες αίματος νεογνών, με παράλληλη μείωση της συχνότητας σήψης από άλλους μικροοργανισμούς, αν και σε ορισμένες μελέτες δε διαπιστώθηκαν σημαντικές μεταβολές της συχνότητας διαχρονικά (29-31).

Οι συστηματικές μυκητιάσεις αυξήθηκαν τις τελευταίες δεκαετίες από 75% μέχρι και 450% στις περισσότερες σύγχρονες μονάδες εντατικής νοσηλείας νεογνών. Η κάντιντα αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα παθογόνα των ΛΧΠΥΥ στις μονάδες αυτές. Μέχρι τη δεκαετία του 1990 η κάντιντα η λευκάζουσα ήταν υπεύθυνη για την πλειονότητα των καντιντιάσεων, τα τελευταία όμως χρόνια άλλα είδη κάντιντας (κυρίως η κάντιντα *parapsilosis* και *tropicalis*) ευθύνονται για το συνεχώς αυξανόμενο ποσοστό των λοιμώξεων αυτών (32). Η διάγνωση τους είναι συχνά δύσκολη και επιβεβαιώνεται με την απομόνωση της κάντιντας από το αίμα. Η καλλιέργεια αίματος για την κάντιντα γίνεται σε κοινό ή και ειδικό καλλιεργητικό υλικό για να αυξηθεί η πιθανότητα απομόνωσης της. Απαιτείται περισσότερος χρόνος για την ανάπτυξη των μυκήτων και οι αιμοκαλλιέργειες θα πρέπει να επωάζονται 7-10 μέρες, ενώ το ποσοστό ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων υπολογίζεται στο 20-50% των περιπτώσεων (32). Η χορήγηση συνδυασμών αντιμικροβιακών παραγόντων ευρέος φάσματος, η τοποθέτηση ενδοφλέβιων καθετήρων και ο αποικισμός των ασθενών από μύκητες του γένους Κάντιντα αποτελούν τους συχνότερους προδιαθεσικούς παράγοντες καντινταιμίας σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (32). Μελέτες σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς αναφέρουν 35-80% πιθανή ή αποδεδειγμένη συσχέτιση των επεισοδίων καντινταιμίας με τους ενδοφλέβιους καθετήρες, κυρίως κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες και καθετήρες τύπου Hickman (32). Αν και το είδος Κάντιντα *parapsilosis* ενέχεται συχνότερα σε αυτά τα επεισόδια, ανάλογη συσχέτιση

αναφέρεται για το είδος Κάντιντα η λευκάζουσα. Η ικανότητα προσκόλλησης των ανωτέρω ειδών σε συνθετικά υλικά αποδίδεται κατεξοχήν στο σχηματισμό μεμβρανών και την παραγωγή βλέννης (slime) και λιγότερο στην αλληλεπίδραση υδρόφοβων επιφανειακών πρωτεϊνών των μυκήτων με το υδρόφοβο υλικό των καθετήρων (32).

Στους ιούς που συμβάλουν στις νεογνικές ΛΧΠΥΥ περιλαμβάνονται οι εντεροϊοί, ο μεγαλοκυτταροϊός, ο ιός της ηπατίτιδας Α, αδενοϊοί, ο ιός της γρίπης, ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός, οι ρινοϊοί, ο ιός της παραϊνφλουένζας, ο ιός του απλού έρπητα, και οι ροταϊοί (26). Η λοίμωξη στο νεογέννητο μπορεί να είναι περιορισμένη σε ένα μόνο όργανο ή να επεκτείνεται σε πολλαπλά όργανα (εστιακή ή συστηματική), μπορεί να είναι ήπια, μέτριας βαρύτητας ή σοβαρή, οξεία, υποξία ή χρόνια, ή μπορεί να είναι ασυμπτωματική (33).

Λοιμώξεις από διαφορετικούς μικροοργανισμούς μπορεί να έχουν παρόμοιες κλινικές εικόνες και συνήθως δεν είναι δυνατόν να τεθεί οριστική διάγνωση ενός αιτιολογικού παράγοντα μόνο από την κλινικές εκδηλώσεις. Οι πρώιμες εκδηλώσεις λοίμωξης μπορεί να είναι αβληχρές και μη ειδικές. Μόνο περίπου το 50% των προσβεβλημένων από λοίμωξη νεογνών έχουν υπερθερμία, ο δε πυρετός στα νεογνά δεν σημαίνει πάντα λοίμωξη (33). Ο πυρετός μπορεί να οφείλεται σε διάφορες άλλες αιτίες όπως η αυξημένη θερμοκρασία του περιβάλλοντος, αφυδάτωση, διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος, υπερθυρεοειδισμός. Τα περισσότερα νεογνά με εμπύρετο λόγω λοίμωξης έχουν και πρόσθετα σημεία συμβατά με λοίμωξη, παρόλο που η εστία της μπορεί να μην είναι εμφανής.

Οι περισσότερες ΛΧΠΥΥ είναι λοιμώξεις του αίματος-σηψαιμίες και σχετίζονται συνήθως με την τοποθέτηση ενδοαγγειακών καθετήρων. Άλλες σοβαρές λοιμώξεις είναι η πνευμονία, η μηνιγγίτιδα, η ομφαλίτιδα και η νεκρωτική εντεροκολίτιδα.

Η πρόληψη των ΛΧΠΥΥ είναι πολύπλοκη και περιλαμβάνει χειρουργικό πλύσιμο δίλεπτης διάρκειας πριν την είσοδο στο θάλαμο των νεογνών, πλύσιμο των χεριών του προσωπικού διάρκειας 15 δευτερολέπτων μεταξύ της εξέτασης-φροντίδας των ασθενών, χειρουργικές φόρμες για το προσωπικό, επαρκές νοσηλευτικό προσωπικό, αποφυγή συνωστισμού, μείωση του αριθμού των φλεβοκεντήσεων, μείωση της διάρκειας μηχανικού αερισμού και η άσηπτη τοποθέτηση κεντρικών φλεβικών γραμμών (34-36).

## 1.6. Επιπτώσεις των ΛΧΠΥΥ

Οι ΛΧΠΥΥ αποτελούν ένα μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας που θέτει σε κίνδυνο την ασφάλεια των πασχόντων και εκφράζεται με σημαντική αύξηση των δεικτών της νοσηρότητας, της θνησιμότητας, καθώς επίσης της διάρκειας και του κόστους νοσηλείας.

Οι επιπτώσεις των λοιμώξεων αυτών είναι ανυπολόγιστες τόσο σε ανθρώπινες ζωές όσο και στην εύρυθμη λειτουργία του συστήματος υγείας και συνιστούν ένα δυσεπίλυτο καθημερινό πρόβλημα των κλινικών ιατρών που επιβάλλει την άμεση εφαρμογή μέτρων ελέγχου λοιμώξεων. Ενδεικτικές επιπτώσεις είναι η παράταση νοσηλείας, η εμφάνιση επιπλοκών, η αύξηση του φόρτου εργασίας του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού, η ανάγκη λειτουργίας μονώσεων και αυστηρής εφαρμογής μέτρων ελέγχου της ενδονοσοκομειακής διασποράς, και η αύξηση του κόστους νοσηλείας.

Υπολογίζεται ότι, στις οικονομικά ανεπτυγμένες χώρες, 5-15% των ασθενών που εισάγονται σε νοσοκομείο θα νοσήσουν από λοίμωξη οφειλόμενη σε παθογόνο μικροοργανισμό από τον οποίο προσβάλλονται κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους (37,38,39). Σε οικονομικά αναπτυσσόμενες χώρες, το ποσοστό υπολογίζεται ότι είναι πολύ υψηλότερο (19%-31%), αν και δεν υπάρχουν έρευνες σε εθνικό αλλά σε τοπικό μόνο επίπεδο (40).

Στην Ευρωπαϊκή Ένωση νοσούν από ΛΣΧΠΥΥ κάθε χρόνο 4,1 εκατομμύρια άτομα (εύρος ανάμεσα στα κράτη μέλη της Ε.Ε. 8-12% των εισαγωγών σε νοσοκομεία) με τη θνητότητα οφειλόμενη σε ΛΣΧΠΥΥ να υπολογίζεται στο 1% (37.000-50.000 θάνατοι ετησίως), ενώ επιπλέον συμμετέχουν στην πρόκληση θανάτου μαζί με άλλους παράγοντες σε ποσοστό 2,7% (135.000 θάνατοι ετησίως) (40,41).

Παρόμοιο πρόβλημα αντιμετωπίζουν και τα κυπριακά νοσοκομεία, τα οποία κυρίως κατά την τελευταία δεκαετία, έρχονται αντιμέτωπα με τα ολοένα αυξανόμενα επίπεδα της μικροβιακής αντοχής και την εμφάνιση ΛΧΠΥΥ από πολυανθεκτικούς Gram-αρνητικούς μικροοργανισμούς. Η εκτεταμένη διασπορά παθογόνων στελεχών που παράγουν καρβαπενεμάσες θέτει στο περιθώριο τον τελευταίο αντιμικροβιακό παράγοντα της θεραπευτικής φαρέτρας, τις καρβαπενέμες. (37,38). Η λήψη και η αυστηρή εφαρμογή αποτελεσματικών μέτρων για τον έλεγχο των νοσοκομειακών

λοιμώξεων από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά μικρόβια καθίσταται επείγουσας και πρωταρχικής σημασίας (38,39).

Διεθνώς αποδεδειγμένες αποτελεσματικές στρατηγικές αντιμετώπισης των ΛΣΧΠΥΥ, διαμορφωμένες βάσει σχεδίου δράσης για την αντιμετώπιση των νοσοκομειακών λοιμώξεων από πολυανθεκτικά παθογόνα είναι:(1) η συστηματική επιτήρηση-γνωστοποίηση της έκτασης του προβλήματος, αλλά και η δυνατότητα άμεσης παρέμβασης, με την υποχρεωτική δήλωση όλων των λοιμώξεων από τα τρία βασικότερα Gram αρνητικά νοσοκομειακά παθογόνα που χαρακτηρίζονται από υψηλά ποσοστά αντοχής έναντι των καρβαπενεμών (στελέχη κλεμπσιέλλας, ακινητοβακτηριδίου και ψευδομονάδας), (2) η εφαρμογή μέτρων για τον άμεσο έλεγχο της περαιτέρω διασποράς τους στα νοσοκομεία, δημόσια και ιδιωτικά, (3) η θεμελίωση ισχυρών βάσεων για την ανάπτυξη μακροπρόθεσμα συστήματος επιτήρησης και αντιμετώπισης μεμονωμένων ή συρροής κρουσμάτων ασθενών με λοίμωξη από πολυανθεκτικά μικρόβια, (4) οι συντονισμένες δράσεις του Υπουργείου Υγείας με στόχο τη διαμόρφωση των κατάλληλων διοικητικών παρεμβάσεων για την υλοποίηση των προτεινόμενων μέσω ενός εθνικού σχεδίου δράσης για την αντιμετώπιση των νοσοκομειακών λοιμώξεων από πολυανθεκτικά παθογόνα μέτρων, (5) η έκδοση αναφοράς για την εκτίμηση κινδύνου (risk assessment) διασποράς Gram αρνητικών πολυανθεκτικών παθογόνων σε εθνικό και ευρωπαϊκό επίπεδο και (6) η οργάνωση και ανάπτυξη από το Υπουργείο Υγείας συστήματος επικοινωνίας φορέων δημόσιας υγείας με τους χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας και την κοινότητα για το πρόβλημα των νοσοκομειακών λοιμώξεων από πολυανθεκτικούς Gram αρνητικούς μικροοργανισμούς.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### Νεογνική Σηψαιμία

Νεογνική σηψαιμία είναι κάθε συστηματική λοίμωξη κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα ζωής που τεκμηριώνεται με θετική καλλιέργεια αίματος. Είναι ιδιαίτερα συχνή τις πρώτες μέρες και αποτελεί σημαντική απειλή για τη ζωή των νεογνών, ειδικά των πρόωρων και των πολύ χαμηλού βάρους γέννησης. Στις βιομηχανικές χώρες η επίπτωσή της στα τελειόμηνα νεογνά με κανονικό βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης είναι 0,1%, αυξάνεται στο 10% σε νεογνά με βάρος γέννησης 1.000-1.500 γρ, στο 35% σε νεογνά κάτω των 1.000γρ. και στο 50% σε μικρότερα των 750 γρ. (42, 43).

Η νεογνική σηψαιμία αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα της νεογνικής περιόδου και σχετίζεται με υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα, ιδιαίτερα στα πρόωρα νεογνά (44). Ανάλογα με τη χρονική εμφάνιση των σημείων και συμπτωμάτων της νόσου διακρίνεται σε πρόιμη και σε όψιμη νεογνική σηψαιμία. Η πρόιμη νεογνική σηψαιμία εμφανίζεται τις πρώτες 3-7 ημέρες ζωής, η δε όψιμη μετά την έβδομη ημέρα ζωής. Η συνολική θνητότητα της πρόιμης είναι 15-40%, το ποσοστό αυτό είναι χαμηλότερο (2-30%) για πρόιμη σηψαιμία που οφείλεται στον στρεπτόκοκκο της ομάδας Β. Η θνητότητα της όψιμης σηψαιμίας ανέρχεται στο 10-20% και μειώνεται σημαντικά στο 2-6%, αν το παθογόνο είναι ο στρεπτόκοκκος της ομάδας Β (6, 45).

Σε μελέτη που έγινε σε επτά Μονάδες Εντατικής Θεραπείας Νεογνών στην Αυστραλία η ετήσια επίπτωση της σήψης ήταν περίπου 6,6 ανά 1.000 γεννήσεις ζώντων νεογνών, εκ των οποίων το 75% αφορούσε την όψιμη εμφάνιση σήψης. Η συνολική νοσοκομειακή θνητότητα της σήψης ανερχόταν στο 10% (46).

Σε σύνολο 54 νεογνικών μονάδων στο Ηνωμένο Βασίλειο το 1998, 204 από τις 3.963 διαδοχικές εισαγωγές (ποσοστό 5%), είχαν θετική καλλιέργεια αίματος (47). Σε μια ομάδα της Βορείου Αμερικής, η θνητότητα της σηψαιμίας στα πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά ήταν 21%. Η αυξημένη ευαισθησία των νεογνών σε βακτηριακές λοιμώξεις έχει αποδοθεί σε ανωριμότητα της μη ειδικής-φυσικής ανοσίας.

Συχνότερα τα μικρόβια εισέρχονται στο νεογνό κατά τη διάρκεια του τοκετού. Η όψιμη σηψαιμία οφείλεται σε μικρόβια αποικισμού μέσα στις μονάδες εντατικής

θεραπείας νεογνών στο 40% περίπου των περιπτώσεων. Από τα Gram-αρνητικά το κολοβακτηρίδιο είναι το πιο σημαντικό παθογόνο και ακολουθούν είδη κλεμπσιέλλας, του εντεροβακτηριδίου, του κιτροβακτηριδίου, της σεράτιας και της ψευδομονάδας. Οι σταφυλόκοκκοι (θετικοί και αρνητικοί στην πηκτάση) είναι συχνοί στα νεογνά με μακροχρόνια νοσηλεία και με κεντρικά τοποθετημένους φλεβικούς καθετήρες (48).

Η καταπληξία είναι συχνή και ιδιαίτερα σοβαρή επιπλοκή της νεογνικής σηψαιμίας με συχνά θανατηφόρα έκβαση. Εκδηλώνεται με βαριά υπόταση και σημεία πολυοργανικής ανεπάρκειας. Η εκδήλωση της σηπτικής καταπληξίας αποτελεί τμήμα του συνδρόμου της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης. Μετά την είσοδο της ενδοτοξίνης των Gram-αρνητικών μικροβίων (λιποπολυσακχαριδικό αντιγόνο) ή /και της εξωτοξίνης του σταφυλόκοκκου στην κυκλοφορία, εκλύεται ένας καταρράκτης αντιδράσεων και η σηπτική καταπληξία είναι το τελικό αποτέλεσμα της αλληλοεπίδρασης των διαφόρων μεσολαβητών της φλεγμονής που απελευθερώνονται κυρίως από τα μακροφάγα, τα ουδετερόφιλα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Οι σημαντικότεροι μεσολαβητές της φλεγμονής που εμπλέκονται στην αλυσίδα αυτή των αντιδράσεων είναι οι κυτταροκίνες, οι μεταβολίτες του αραχιδινικού οξέος, διάφορες κινίνες, το συμπλήρωμα και το οξειδίο του αζώτου (48).

Οι κύριοι αιματολογικοί και βιοχημικοί δείκτες για τη διάγνωση της σηψαιμίας είναι η λευκοπενία ή η λευκοκυττάρωση, η ουδετεροπενία, η θρομβοπενία, η μεταβολική και γαλακτική οξέωση, τα αυξημένα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και οι διαταραχές της ομοιόστασης της γλυκόζης. Οι δείκτες αυτοί μεμονωμένοι παρουσιάζουν μικρή ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάγνωση της μικροβιακής σηψαιμίας, αλλά ο συνδυασμός περισσότερων δεικτών αυξάνει τη διαγνωστική αξία (48).

## **2.1.Πρώιμη σηψαιμία**

Η πρώιμη σηψαιμία εμφανίζεται την πρώτη εβδομάδα ζωής του νεογνού. Οι παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση και την ανάπτυξη της πρώιμης νεογνικής σηψαιμίας μπορεί να προέρχονται από τη μητέρα ή το νεογνό. Στους παράγοντες που προέρχονται από τη μητέρα περιλαμβάνονται ο αποικισμός του κόλπου, η λοίμωξη της μητέρας κατά την περιγεννητική περίοδο (ουρολοίμωξη, χοριοαμνιονίτιδα, ενδομητρίτιδα) καθώς και η ρήξη των εμβρυικών υμένων για περισσότερο από 24



ώρες. Οι παράγοντες αυτοί ευθύνονται για την αύξηση του κινδύνου σηψαιμίας ιδιαίτερα στα πρόωρα νεογνά. Στους παράγοντες που προέρχονται από το νεογνό ανήκει η προωρότητα και το χαμηλό βάρος γέννησης καθώς η ίδια η περιγεννητική λοίμωξη αποτελεί σημαντικό παράγοντα πρόωρου τοκετού (49).

Η πρόιμη νεογνική σηψαιμία είναι νόσος πολυσυστηματική, και εκδηλώνεται με εικόνα καταπληξίας ή σοβαρής αναπνευστικής ανεπάρκειας. Τα νεογνά είναι συνήθως πρόωρα ή χαμηλού βάρους γέννησης, με ιστορικό μαιευτικών επιπλοκών, όπως η παρατεταμένη ρήξη εμβρυικών υμένων και η χοριοαμνιονίτιδα. Η συχνότητά της είναι περίπου 2 στις 1.000 γεννήσεις νεογνών. Στα πρόωρα και στα χαμηλού βάρους νεογνά το ποσοστό αυτό είναι υψηλότερο και η θνητότητα κυμαίνεται στο 5-20% (49). Το συχνότερο ενοχοποιούμενο μικρόβιο είναι ο στρεπτόκοκκος της ομάδας Β στο 50% περίπου των περιπτώσεων, κυρίως οι ορότυποι Ia, Ib, II, III, V που ενοχοποιούνται για πρόιμη σηψαιμία αλλά και σε ποσοστό 6.3% για όιμη νόσο με συνοδό μηνιγγίτιδα (50). Ο στρεπτόκοκκος της ομάδας Β είναι ένα μικρόβιο αποικισμού του κόλπου των γυναικών, σύνηθες κυρίως στις ΗΠΑ, όπου 20-30% των γυναικών είναι αποικισμένες. Η μόλυνση του αμνιακού υγρού και η κατάποση μολυσμένων υγρών κατά την δίοδο μέσω του κόλπου είναι η κύρια αιτία μετάδοσης.

Άλλο κύριο παθογόνο της πρόιμης νεογνικής σήψης είναι το κολοβακτηρίδιο το οποίο μπορεί να προκαλέσει πρόιμη σήψη σε ποσοστό 20% και αποικισμό σε 12,6% των νεογνών. Ενοχοποιούνται ιδιαίτερος τα στελέχη με K1 πολυσακχαριδικό αντιγόνο.

Η λιστέρια η μονοκυτταρογόνος ευθύνεται τόσο για την πρόιμη νεογνική σηψαιμία σε ποσοστό 0,5%, όσο και για την όιμη νόσο με συνοδό μηνιγγίτιδα. Διάφορα άλλα Gram-αρνητικά βακτηρίδια ενοχοποιούνται για πρόκληση νεογνικής σηψαιμίας κυρίως η κλεμπσιέλλα με ποσοστό 26,4%, η ψευδομονάδα (5,9%), είδη εντεροβακτηριδίου (3,6-7%), ο πρωτέας και αναερόβια μικρόβια (3%) (48). Άλλοι παθογόνοι μικροοργανισμοί είναι οι Gram-θετικοί κόκκοι όπως ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος και ο αρνητικός στην πηκτάση σταφυλόκοκκος που προκαλούν 17% περίπου των περιστατικών νεογνικής σηψαιμίας αντίστοιχα

Η προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών μπορεί να δημιουργήσει ανθεκτικά εντεροβακτηριοειδή, τα οποία θα προκαλέσουν σηψαιμία στο νεογνό (51).

## 2.2. Όψιμη σηψαιμία

Η όψιμη σηψαιμία οφείλεται στους ίδιους μικροοργανισμούς που προκαλούν την πρόωμη ή σε μικρόβια αποικισμού μέσα στις μονάδες εντατικής θεραπείας νεογνών. Η όψιμη σηψαιμία εμφανίζεται συνήθως αργά και αμβληγρά ή με εστιακή λοίμωξη και συχνά μηνιγγίτιδα. Διακρίνεται σε νοσοκομειακή όψιμη σηψαιμία και σε όψιμη σηψαιμία των νεογνών που έχουν εξέλθει από το μαιευτήριο και βρίσκονται στο σπίτι. Η επίπτωση της νοσοκομειακής όψιμης σηψαιμίας είναι αντιστρόφως ανάλογη της ηλικίας κύησης και του βάρους γέννησης. Στα μεγάλα πρόωρα νεογνά υπολογίζονται 0,76 επεισόδια ανά 1.000 ημέρες νοσηλείας. Στα πολύ χαμηλού βάρους γέννησης το ποσοστό κυμαίνεται μεταξύ 20-25% (58% σε νεογνά ηλικίας κύησης 23 εβδομάδων και 20% σε ηλικία κύησης 28 εβδομάδων). Η εμφάνισή της σχετίζεται με την παρουσία επιπλοκών της προωρότητας όπως το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας και της ανάγκης εφαρμογής μηχανικού αερισμού, η εγκεφαλική αιμορραγία, η παραμονή του ανοικτού αρτηριακού πόρου και η βρογχοπνευμονική δυσπλασία. Η παρατεταμένη νοσηλεία και η χρήση παρεμβατικών μεθόδων θεραπείας, η χρήση ενδοαγγειακών καθετήρων και παροχετεύσεων, η χορήγηση παρεντερικής διατροφής, η καθυστέρηση σίτισης, η χορήγηση στεροειδών καθώς και οι νοσηλευτικές και/ή ιατρικές παρεμβάσεις αποτελούν επιπλέον επιβαρυντικούς παράγοντες για την εμφάνιση σηψαιμίας (52).

Κατά την περίοδο παραμονής σε μονάδες εντατικής νοσηλείας το δέρμα και οι βλεννογόνοι των νεογνών αποικίζονται με μικροοργανισμούς της κάθε μονάδας ενώ συνυπάρχουν όλοι οι άλλοι επιβαρυντικοί παράγοντες που ευθύνονται για την όψιμη νεογνική σηψαιμία. Το 6,2% των οριακά πρόωρων νεογνών ηλικίας κύησης 34-36 εβδομάδων έχει ένα τουλάχιστο επεισόδιο λοίμωξης με θετική καλλιέργεια αίματος. Σύμφωνα με πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη περίπου 21% των νεογνών πολύ χαμηλού βάρους γέννησης έχουν τουλάχιστον ένα επεισόδιο όψιμης σηψαιμίας (52).

Από τα Gram-αρνητικά το κολοβακτηρίδιο είναι το πιο σημαντικό παθογόνο, ενώ ακολουθούν είδη της κλεμπσιέλλας, του εντεροβακτηριδίου, του κιτροβακτηριδίου, της σεράτιας και της ψευδομονάδας. Οι σταφυλόκοκκοι είναι συχνοί σε μακροχρόνιες νοσηλείες και σε νεογνά με τοποθετημένους κεντρικούς καθετήρες καθώς και οι λοιμώξεις από μύκητες ιδιαίτερα από κάντιντα (42,53).

Στα νεογνά πολύ χαμηλού βάρους η σηψαιμία οφείλεται σε μικροοργανισμούς όπως η κάντιντα, ο αρνητικός στην πηκτάση σταφυλόκοκκος, ο ανθεκτικός στη

μεθικιλίνη σταφυλόκοκκος (MRSA), ο ανθεκτικός στη βανκομυκίνη εντερόκοκκος και πολυανθεκτικά μικρόβια (54). Τα τελευταία χρόνια οι μυκητιασικές λοιμώξεις έχουν αναδειχθεί σε ένα πολύ σημαντικό παράγοντα θνητότητας και νοσηρότητας και ως εκ τούτου αποτελούν ένα συνεχώς αυξανόμενο πρόβλημα στις μονάδες εντατικής νοσηλείας νεογνών. Υπολογίζεται ότι 2-5% των πρόωρων νεογνών πολύ χαμηλού βάρους γέννησης θα αναπτύξουν συστηματική μυκητιασική λοίμωξη-σηψαιμία (55).

Η συνολική αναλογία των Gram-αρνητικών και Gram-θετικών οργανισμών είναι δύο προς ένα στα παγκόσμια δεδομένα (56). Οι Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί αναπτύσσουν αντίσταση μέσω μηχανισμών μεταλλάξεων, κυρίως με την απενεργοποίηση ενζύμων όπως οι ευρέως φάσματος β-λακταμάσες που αναπτύσσουν αντίσταση στα αντιβιοτικά π.χ. κεφαλοσπορίνες 3<sup>ης</sup> γενιάς. Πρόσφατες ευρωπαϊκές μελέτες σε ενήλικες νοσηλευόμενους σε μονάδες εντατικής θεραπείας δείχνουν σημαντική και αυξανόμενη αντίσταση των μικροβίων σε αντιβιοτικά (57, 58). Επιπλέον τα πλασμίδια είναι υπεύθυνα για τη μεταφορά των γονιδίων που αυξάνουν την αντίσταση σε αντιβιοτικά όπως οι αμινογλυκοσίδες και οδηγούν σε συνολική πολλαπλή αντίσταση σε πολλά άλλα αντιβιοτικά. Η ευαισθησία είναι περιορισμένη σε καρβαπενέμες και τιγκεκυκλίνη (59). Μερικά Gram-αρνητικά μικρόβια είναι ευαίσθητα μόνο σε τιγκεκυκλίνη ή/και πολυμιξίνη (60, 61).

Η αντιβιοτική θεραπεία είναι απαραίτητη και πρέπει να είναι επιθετική, ώστε να επιτυγχάνεται η μικροβιοκτόνος συγκέντρωση πχ στο αίμα. Η ποικιλία των παθογόνων μικροβίων που ενοχοποιούνται στη νεογνική σηψαιμία απαιτεί αντιβιοτική κάλυψη αρχικά σε όλο το φάσμα των μικροβίων και στη συνέχεια στοχεύει στο παθογόνο μικρόβιο της καλλιέργειας (62).

Το πρόβλημα της αντιμικροβιακής αντοχής είναι μεγάλο και η Κύπρος συγκαταλέγεται στις χώρες με το υψηλότερο ποσοστό Κλεμπσιέλας της πνευμονίας με αντοχή στις καρβαπενέμες.

## **2.3.Κλινική εικόνα σηψαιμίας**

Τα συμπτώματα και τα σημεία της νεογνικής σηψαιμίας είναι μη ειδικά όπως αδυναμία θερμορύθμισης, κυάνωση, άπνοιες, νωθρότητα, υποτονία, ενώ συνήθεις είναι οι διαταραχές περιφερικής αιμάτωσης και σίτισης. Το σηπτικό νεογνό μπορεί να εκδηλώσει νευρολογικές διαταραχές όπως σπασμούς και συμπτώματα από το

γαστρεντερικό. Η σηψαιμία τεκμηριώνεται με θετική καλλιέργεια αίματος. Η επαναληπτική καλλιέργεια αίματος επαυξάνει τη πιθανότητα διάγνωσης.

Καθώς η ανάπτυξη των μικροβίων εξαρτάται από διάφορους παράγοντες όπως το είδος των μικροβίων, τη μικροβιαίμια, τη χορήγηση αντιβιοτικών πριν από την καλλιέργεια, τις συνθήκες και τη μέθοδο των καλλιεργειών καθώς και την επαρκή ποσότητα αίματος της καλλιέργειας, κάθε αρνητική καλλιέργεια αίματος μπορεί να είναι ψευδώς αρνητική στο 30% των περιπτώσεων (63).

## **2.4.Θεραπεία νεογνικής σηψαιμίας**

Η αντιμικροβιακή θεραπεία αρχίζει με την κλινική υπόνοια λοίμωξης αμέσως μετά τη λήψη των καλλιεργειών. Συχνά τα συμπτώματα είναι υποκλινικά, μη ειδικά. Γι' αυτό και η επιλογή της εμπειρικής θεραπείας βασίζεται στο χρόνο έναρξης της λοίμωξης, στα συνήθη μικρόβια, στην κλινική πορεία που παρουσιάζει ο κάθε μικροοργανισμός, στη χλωρίδα της κλινικής και στη διεισδυτικότητα του αντιβιοτικού (56). Η εμπειρική θεραπεία ενδέχεται να τροποποιηθεί όταν υπάρχει το αποτέλεσμα της καλλιέργειας και το αντιβιογράμμα ή το επιβάλλει η πορεία της νόσου (63).

Η δόση και η συχνότητα χορήγησης ποικίλουν ανάλογα με την ηλικία κύησης, το βάρος κύησης, την ηπατική και νεφρική λειτουργία. Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από το είδος της λοίμωξης.

Εκτός της αντιβιοτικής θεραπείας η υποστηρικτική θεραπεία κρίνεται απαραίτητη. Η υποστήριξη με τον αναπνευστήρα μπορεί να είναι αναγκαία, ιδιαίτερα σε νεογνά με κεραυνοβόλο σηψαιμία πρώιμης έναρξης. Αναγκαία επίσης είναι η ενδοφλέβια χορήγηση υγρών, η παρεντερική διατροφή, η συνεχής καταγραφή των ζωτικών σημείων, ο έλεγχος των ηλεκτρολυτών, της γλυκόζης και των βιοχημικών δεικτών, ώστε να επιτυγχάνεται η διόρθωση των μεταβολικών διαταραχών. Η σηπτική καταπληξία απαιτεί υποστήριξη της κυκλοφορίας με ογκωτικά διαλύματα και ινότροπα. Αντιμετωπίζονται επίσης οι σπασμοί και οι επιπλοκές του ΚΝΣ παρέχοντας συμπτωματική αντιεπιληπτική αγωγή. Σε περίπτωση διάχυτης ενδαγγειακής πήξης χορηγείται πρόσφατα κατεψυγμένο πλάσμα, βιταμίνη Κ, συμπυκνωμένα ερυθρά και αιμοπετάλια για την αντιμετώπιση της αναιμίας και της θρομβοπενίας. Η ανταπόκριση στη θεραπεία καθορίζεται με τη θετική τροποποίηση

της κλινικής εικόνας και των εργαστηριακών ευρημάτων μερικές ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας.

# **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## Σκοπός

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η καταγραφή του επιπολασμού των λοιμώξεων στα νεογνά που έχουν χαμηλό ύψος και η διερεύνηση των παραγόντων που σχετίζονται με την εμφάνισή τους.

## Στόχος

Στόχος της παρούσας έρευνας ήταν η διερεύνηση της επίδρασης της χρήσης των συσκευών στην εμφάνιση λοιμώξεων στα νεογνά πολύ χαμηλού βάρους γέννησης

## Δείγμα και μέθοδος

Η αναδρομική μελέτη πραγματοποιήθηκε σε Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN) νοσοκομείου της Κύπρου από τον Ιούνιο του 2011 έως και τον Ιούνιο του 2012. Στο νοσοκομείο αυτό εδρεύει το μοναδικό τριτοβάθμιο κέντρο εντατικής νοσηλείας νεογνών παγκύπρια στο οποίο νοσηλεύονται όλα τα νεογνά ΠΧΒΓ. Ανασκοπήθηκαν τα ιατρικά αρχεία όλων των νεογνών με βάρος γέννησης  $\leq 1.500$  γρ. που νοσηλεύτηκαν στην MENN στο διάστημα αυτό βάσει προκαθορισμένου πρωτόκολλου (Παράρτημα 1) και καταγράφηκαν οι θετικές αιμοκαλλιέργειες αυτών. Τα κριτήρια επιλογής του δείγματος ήταν: (1) βάρος γέννησης  $\leq 1.500$  γρ, (2) νοσηλεία στη MENN το διάστημα Ιουνίου 2011 έως τον Ιούνιο του 2012.

Μελετήθηκαν τα ιστορικά των νεογνών αυτών, καταγράφηκαν ο τρόπος γέννησης, τα κλινικά χαρακτηριστικά, οι προδιαθεσικοί για λοίμωξη παράγοντες, η κλινική εικόνα, τα εργαστηριακά αποτελέσματα, οι επιπλοκές που παρουσίασαν και η υποστηρικτική-θεραπευτική αντιμετώπιση των νεογνών με επεισόδιο σηψαιμίας καθώς και τα είδη των μικροοργανισμών που απομονώθηκαν στις αιμοκαλλιέργειες.

Οι αιμοκαλλιέργειες επώαστηκαν στο αυτοματοποιημένο σύστημα BACTEC/ALERT. Οι θετικές αιμοκαλλιέργειες αναγνωρίστηκαν από το οπτικό και ηχητικό σήμα του επωαστήρα και στη συνέχεια ανακαλλιεργήθηκαν σε αιματούχο άγαρ (για Gram-θετικούς κόκκους), σοκολατούχο άγαρ (για αιμόφιλο και πνευμονιόκοκκο), Sabouraud άγαρ (για μύκητες) και Mac Conkey άγαρ (για Gram-αρνητικά βακτήρια). Για την ταυτοποίηση των μικροβίων και τον έλεγχο της ευαισθησίας στα αντιβιοτικά χρησιμοποιήθηκε το σύστημα PHOENIX 100.

Χρησιμοποιήθηκαν οι ορισμοί του CDC για τις λοιμώξεις.

## Στατιστική ανάλυση

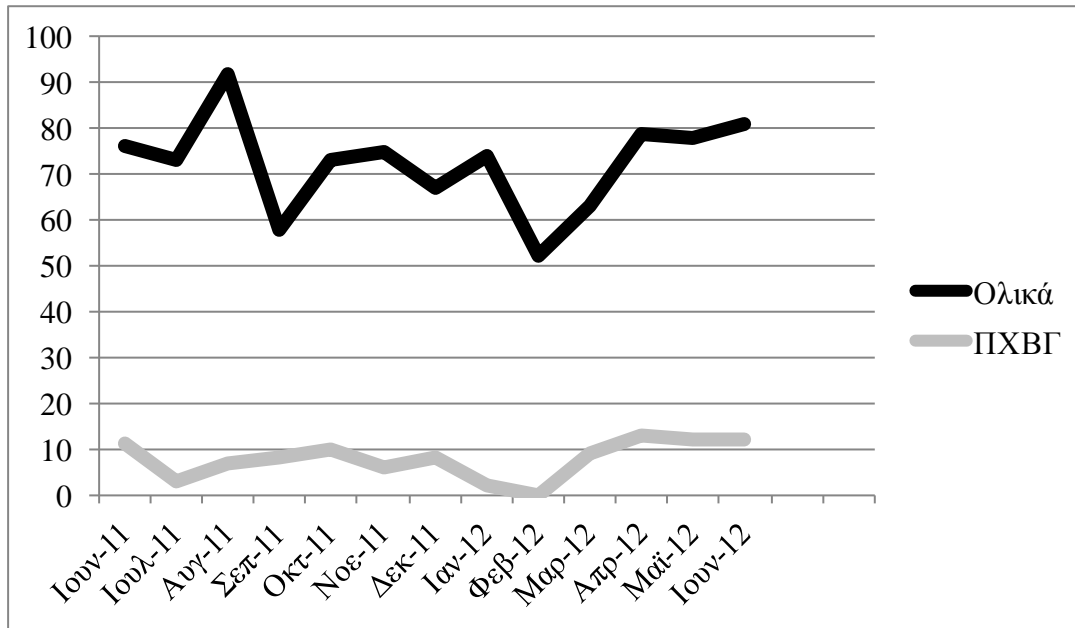
Η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος για τις κοινωνικές επιστήμες IBM-SPSS 19 (Statistical Package for Social Sciences). Υπολογίστηκαν οι μέσες τιμές, οι σταθερές αποκλίσεις και τα όρια των κλινικών χαρακτηριστικών. Η σύγκριση των ποιοτικών χαρακτηριστικών έγινε με το Fisher exact test και των μέσων τιμών με το t-test.

Η δοκιμασία student's t-test χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της διαφοράς των μεταβλητών στις μέσες τιμές τους. Όταν η κατανομή είναι κανονική, χρησιμοποιείται η δοκιμασία t-test, διαφορετικά, χρησιμοποιείται κάποιο μη παραμετρικό κριτήριο, εκτός και αν το δείγμα είναι μεγάλο.

## Αποτελέσματα

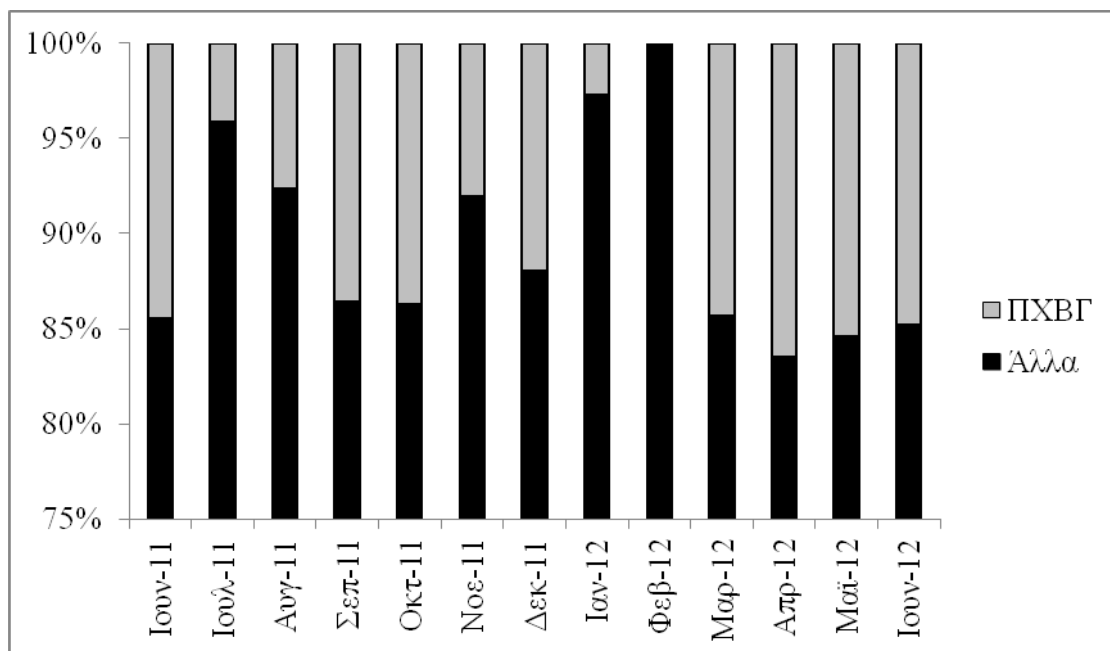
Στη MENN νοσηλεύτηκαν κατά την αναφερόμενη χρονική περίοδο 942 νεογνά. Εκατόν ένα από αυτά ήταν πολύ χαμηλού βάρους γέννησης (ΠΧΒΓ) που αντιστοιχεί σε ποσοστό 10,7% επί του συνόλου των νοσηλευομένων νεογνών κατά την υπό μελέτη περίοδο. Όπως φαίνεται στην εικόνα 1, υπάρχει μια διακύμανση στο ποσοστό των ΠΧΒΓ νεογνών στην περίοδο καταγραφής.





**Εικόνα 1:** Αριθμός νοσηλευομένων νεογνών στην MENN

Μελετήθηκαν συνολικά οι ιατρικοί φάκελοι 89 νεογνών ΠΧΒΓ, που νοσηλεύτηκαν στην MENN κατά την προαναφερόμενη χρονική περίοδο (Εικόνα 1). Σε 12 νεογνά δεν ήταν δυνατή η ανεύρεση των φακέλων τους. Το ποσοστό των νοσηλευομένων νεογνών ΠΧΒΓ ήταν ιδιαίτερα υψηλό κατά τους μήνες Απρίλιο και Μάιο του 2012 (Εικόνα 2).

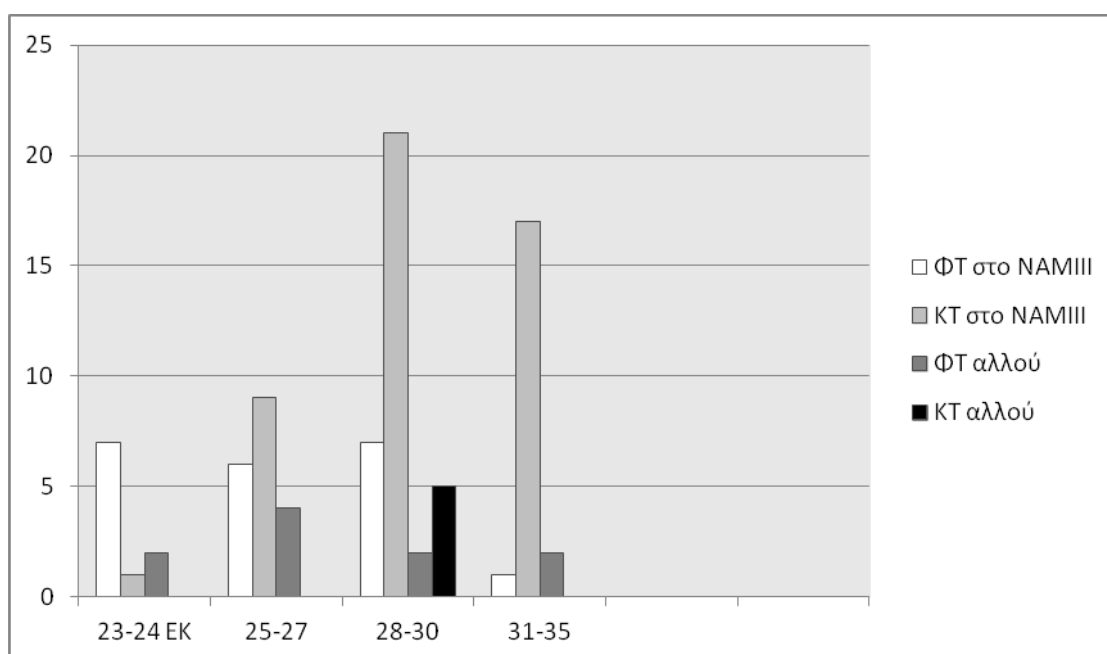


**Εικόνα 2:** Ποσοστό νοσηλευομένων νεογνών ΠΧΒΓ στη MENN

Το 49,4% των νεογνών ήταν άρρενα. Η μέση ηλικία κύησης ήταν οι 29,03±2,83 εβδομάδες κύησης (ελάχιστο 23, μέγιστο 35), ενώ το μέσο βάρος γέννησης ήταν τα 1,085±254,63 γραμμάρια (ελάχιστο 492, μέγιστο 1,500).

Τα 77,5% των νεογνών γεννήθηκαν στο νοσοκομείο «Αρχιεπίσκοπος Μακάριος III» στη Λευκωσία (NAM III).

Με φυσιολογικό τοκετό γεννήθηκαν το 37,1 % των νεογνών, ενώ με καισαρική τομή το 62,9%. Το ποσοστό των καισαρικών τομών ήταν υψηλότερο στις ηλικίες 28-35 εβδομάδων κύησης και πολύ χαμηλό στις ηλικίες μικρότερες των 25 εβδομάδων κύησης (Εικόνα 3).



**Εικόνα 3:** Τύπος και τρόπος γέννησης των νεογνών PIXBG

Εικοσιτέσσερα νεογνά PIXBG προέρχονταν από 16 δίδυμες κυήσεις και 9 από 5 τρίδυμες κυήσεις που αντιστοιχεί σε ποσοστό 37,07% των νεογνών αυτών.

Τα 60 νεογνά (67,4%) ήταν κυπριακής καταγωγής και το 73,3% από αυτά γεννήθηκαν στο NAM III. Τα υπόλοιπα νεογνά (19,1%) κατάγονταν από άλλη ευρωπαϊκή χώρα και το 58,8% από αυτά γεννήθηκαν στο NAM III. Από τα 12 νεογνά που κατάγονταν από τρίτες χώρες (13,4%), το 58,3% γεννήθηκαν στο NAM III.

Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται τα περιγεννητικά χαρακτηριστικά κυήσεων των νεογνών PIXBG.

**Πίνακας 1:** Περιγεννητικά χαρακτηριστικά κήσεων νεογνών ΠΧΒΓ

Κλινικά Χαρακτηριστικά	Συχνότητα	Ποσοστό %
Παρατεταμένη ρήξη υμένων	9	10,1
Χorioαμνιονίτιδα	5	5,6
Αποκόλληση πλακούντα	6	6,8
Ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης	14	15,7
Προεκλαμψία	3	3,4
Εμβρυική δυσχέρεια	3	3,4
Διαβήτης μητέρας	3	3,4
Άλλο	3	3,4
Κανένα από τα πιο πάνω	43	48,5
ΣΥΝΟΛΟ	89	100,0

Οι περιγεννητικές καταστάσεις που συνόδευαν την πρόωρη γέννηση και το χαμηλό βάρος των νεογνών αυτών ήταν η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, η παρατεταμένη ρήξη των υμένων, η οξεία αποκόλληση του πλακούντα και η χοριοαμνιονίτιδα (Πίνακας1).

Σε ποσοστό 48,5% των νεογνών παραμένει άγνωστο το αίτιο του πρόωρου τοκετού και του πολύ χαμηλού βάρους γέννησης.

Από το σύνολο των νεογνών πολύ χαμηλού βάρους γέννησης τα 17 νεογνά, (19% του συνόλου των νοσηλευομένων νεογνών) παρουσίασαν 21 επεισόδια σηψαιμίας. Το 38,1% των επεισοδίων αυτών ήταν πρώιμη, ενώ το 61,9% ήταν όψιμη σήψη.

Η κλινική εικόνα της σήψης στα νεογνά αυτά χαρακτηριζόταν κυρίως από άπνοιες, διαταραχές της περιφερικής αιμάτωσης και της θερμοκρασίας (υποθερμία ή πυρετός) (Πίνακας 2). Τα περισσότερα νεογνά με σηψαιμία είχαν περισσότερα από ένα κλινικά σημεία λοίμωξης.

**Πίνακας 2:** Κλινικά σημεία σε νεογνά ΠΧΒΓ με σηψαιμία

Κλινικά Συμπτώματα	Συχνότητα	Ποσοστό %
Υποθερμία	2	8,0
Πυρετός	2	8,0
Άπνοιες	10	40,0
Διαταραχές περιφερικής αιμάτωσης	8	32,0
Υποτονία	2	8,0
Αναπνευστική ανεπάρκεια	1	4,0
ΣΥΝΟΛΟ	25	100

Κατά τον εργαστηριακό έλεγχο, εκτός από την θετική καλλιέργεια αίματος με την οποία επιβεβαιωνόταν η σηψαιμία, τα περισσότερα νεογνά παρουσίασαν αυξημένη τιμή της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), διαταραχές του αριθμού των λευκοκυττάρων, κυρίως λευκοκυττάρωση, αναιμία και διαταραχές της πήκτικότητας

(Πίνακας 3). Ο εργαστηριακός έλεγχος στα νεογνά με σηψαιμία χαρακτηριζόταν από τον συνδυασμό θετικών δεικτών λοίμωξης.

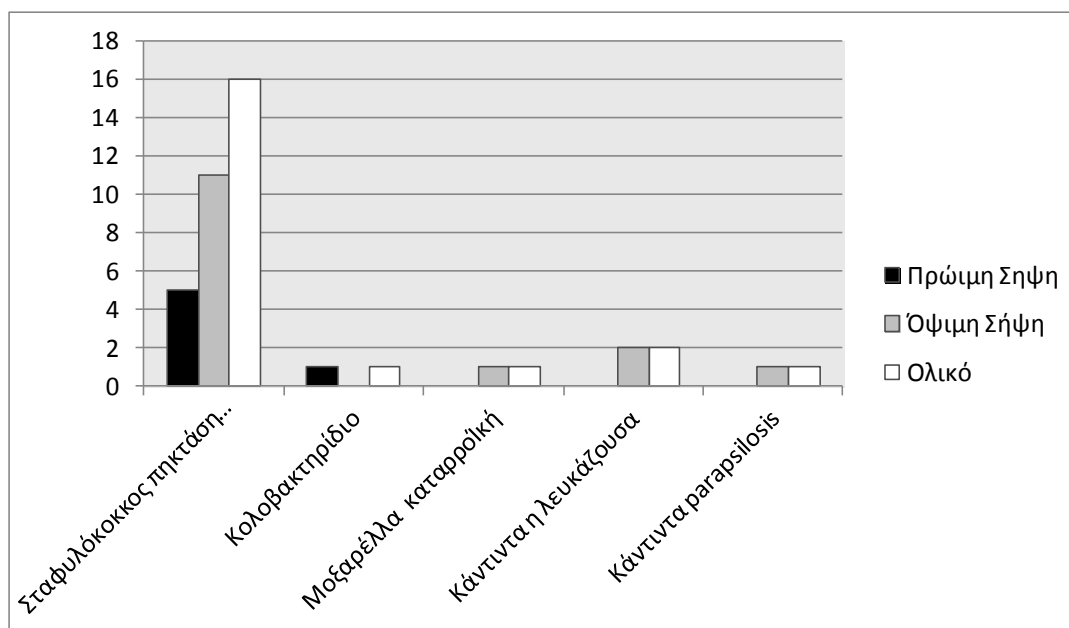
**Πίνακας 3:** Εργαστηριακοί δείκτες σηψαιμίας σε νεογνά ΠΧΒΓ

Εργαστηριακά Αποτελέσματα	Συχνότητα	Ποσοστό %
Λευκοπενία	3	10
Λευκοκυττάρωση	5	16,6
↑ CRP	7	23,4
Διαταραχές Πήξης	5	16,6
Θρομβοπενία	3	10
Υπεργλυκαιμία	1	3,4
Μεταβολική Οξέωση	1	3,4
Αναιμία	5	16.6
ΣΥΝΟΛΟ	30	100

Ο μέσος χρόνος από την εισαγωγή στη MENN μέχρι την εκδήλωση της σηψαιμίας ήταν 16,95 μέρες (εύρος 24 ώρες- 96 μέρες).

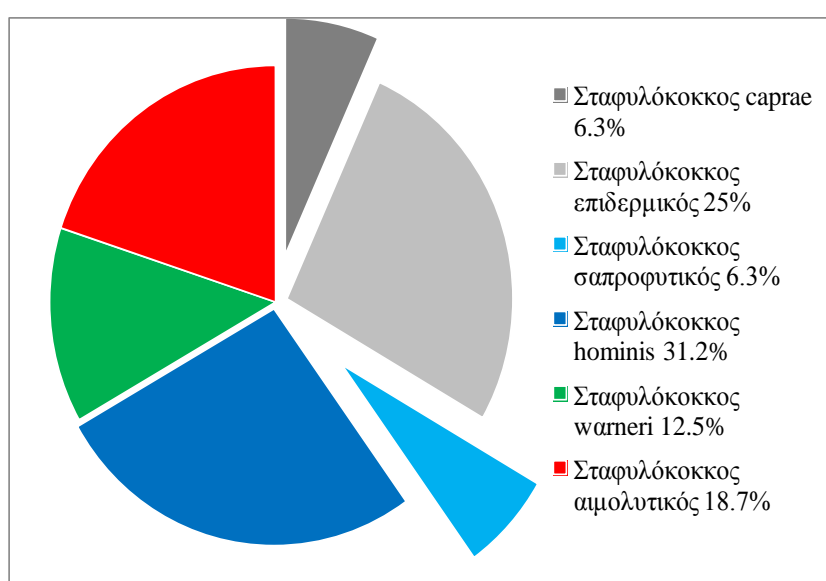
Ο σταφυλόκοκκος ο αρνητικός στην πηκτάση (ΣΠΑ), αντιπροσώπευε το 76,1% των μικροοργανισμών που απομονώθηκαν από τις θετικές αιμοκαλλιέργειες και ήταν το κύριο παθογόνο τόσο στην πρώιμη όσο και στην όψιμη σηψαιμία.

Ένα 20% της όψιμης σηψαιμίας προκλήθηκε από μύκητες και συγκεκριμένα από Κάντιντα (Εικόνα 4).



**Εικόνα 4:** Παθογόνοι μικροοργανισμοί στις αιμοκαλλιέργειες νεογνών ΠΧΒΓ

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η κατανομή των διάφορων ειδών του σταφυλόκοκκου του αρνητικού στην πηκτάση που απομονώθηκαν από τις καλλιέργειες αίματος στα νεογνά πολύ χαμηλού βάρους. Κατά σειρά συχνότητας ο αιμολυτικός σταφυλόκοκκος, που περιλαμβάνει τα στελέχη σταφυλόκοκκος hominis (31,2%) και haemolyticum (18,7%) ήταν το κύριο παθογόνο με συνολικό ποσοστό 49,9%. Ο επιδερμικός σταφυλόκοκκος που περιλαμβάνει και τον σταφυλόκοκκο carrae προκάλεσε το 31,3% των νεογνικών λοιμώξεων ( Εικόνα 5).



**Εικόνα 5:** Κατανομή ειδών του σταφυλόκοκκου του αρνητικού στην πηκτάση

Τα νεογνά με επιβεβαιωμένη λοίμωξη ήταν νεογνά μικρότερης ηλικίας κύησης (28,4 vs 29,1), με χαμηλότερο βάρος γέννησης (989,0 vs 1.113,61), κυπριακής κυρίως καταγωγής (58,8%).

Τα νεογνά αυτά γεννήθηκαν κυρίως στο ΝΑΜ ΙΙΙ, στην πλειοψηφία με καισαρική τομή, αλλά με υψηλότερα ποσοστά φυσιολογικού τοκετού από την ομάδα σύγκρισης.

Είναι ακόμα προφανές ότι στα νεογνά ΠΧΒΓ που παρουσίασαν σηψαιμία ήταν αυξημένο το ποσοστό χοριοαμνιονίτιδας και πρόωρης ρήξης υμένων (Πίνακας 4).

Το 58,8% των νεογνών με σηψαιμία είχε Apgar score<6 στο πρώτο λεπτό μετά τη γέννηση και χρειάστηκε αναζωογόνηση και υποστήριξη της ζωής.

Το 75% των νεογνών ΠΧΒΓ με σήψη χρειάστηκαν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στη ΜΕΝΝ μηχανική υποστήριξη της αναπνοής κυρίως λόγω του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ). Τα υπόλοιπα των νεογνών με ΣΑΔ (18,75%) υποστηρίχτηκαν αναπνευστικά με μη επεμβατικές παρεμβάσεις.

Από την ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης (Πίνακας 4) φαίνεται ότι μόνο η χοριοαμνιονίτιδα αποτελεί στατιστικά σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση σηψαιμίας στα νεογνά.

Το 38,2% των νεογνών ΠΧΒΓ παρουσίασαν τουλάχιστο ένα επεισόδιο με κλινική εικόνα σηψαιμίας, αλλά χωρίς θετικοποίηση της καλλιέργειας αίματος.

**Πίνακας 4:** Προδιαθεσικοί παράγοντες σηψαιμίας

Προδιαθεσικοί παράγοντες	Νεογνά με λοίμωξη	Νεογνά χωρίς λοίμωξη	OR	95% CI	p-value
Μέση ηλικία κύησης	28,4±2,4 εβδ.	29,1±2,9 εβδ.	0,908	0,753-1,095	0,313
Μέσο βάρος γέννησης	989,0±224 γρ	1.113,61±259 γρ	0,998	0,996-1,000	0,077
Φύλο	35,2% Άρρενα 64,8% Θήλεα	52,7% Άρρενα 47,3% Θήλεα	1,995	0,665- 5,983	0,218
Τρόπος γέννησης	58,8% ΚΤ 41,2 ΦΤ	66,6% ΚΤ 33,3% ΦΤ	1,4	0,474-4,135	0,543
Τόπος γέννησης	88,2% ΝΑΜΙΠ 11,8% Εκτός	76% ΝΑΜΙΠ 24% Εκτός	0,424	0,088-2,042	0,284
Υπηκοότητα γονιών	Κύπριοι 58,8% Ευρωπαίοι 17,6% Άλλοι 23,6%	Κύπριοι 68% Ευρωπαίοι 19,5% Άλλοι 12,5%	1,050 2,178	0,254-4,346 0,559-8,485	0,946 0,262
Χοριοαμνιονίτιδα	17,6%	5,55%	6,600	1,236-35,234	0,027
Παρατεταμένη ρήξη υμένων	17,6%	8,3%	2,583	0,502-13,298	0,256
Ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης	0%	8,3%	0,205	0,023-1,821	0,155



Τα ινότερα φάρμακα χορηγήθηκαν σχεδόν αποκλειστικά στα νεογνά με σήψη στα πλαίσια στήριξης της κυκλοφορίας και αντιμετώπισης της σηπτικής καταπληξίας. Η παρουσία ανοικτού αρτηριακού πόρου ήταν μια περαιτέρω συχνή επιπλοκή στα νεογνά με σήψη. Η επίπτωση της εγκεφαλικής αιμορραγίας ήταν χαμηλή και χωρίς σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα νεογνά των δύο ομάδων (Πίνακας 5). Τα νεογνά με επεισόδια σηψαιμίας είχαν σε πολύ υψηλό ποσοστό 82,4% τοποθετημένους κεντρικούς φλεβικούς αγγειακούς καθετήρες.

**Πίνακας 5:** Επιβαρυντικοί παράγοντες εμφάνισης σηψαιμίας

Παράγοντες κινδύνου	Νεογνά με λοίμωξη %	Νεογνά χωρίς λοίμωξη %	OR	95% CI	p-value
Apgar score<6	58,8	38,8	1,302	0,448-3,782	0,628
Μηχανική υποστήριξη αναπνοής	75	68,1	0,712	0,206-2,460	0,591
Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας	94,1	73,6	5,736	0,711-46,242	0,101
Ανοικτός αρτηριακός πόρος	35,3	19,4	2,260	0,713-7,160	0,166
Θωρακικός παροχετευτικός σωλήνας	3,7	5,5	1,062	0,111-1,061	0,958
Κεντρικοί καθετήρες	82,4	55,5	3,949	1,044-14,935	0,043
Χορήγηση παρεντερικής διατροφής	100	98,6	-	-	-
Εγκεφαλική αιμορραγία	0	5,6	0,492	0,057-4,226	0,518

Όπως προκύπτει από την λογιστική παλινδρόμηση, η χρήση κεντρικών καθετήρων είναι ο στατιστικά σημαντικός επιβαρυντικός παράγοντας για την εμφάνιση σηψαιμίας στα νεογνά ΠΧΒΓ.

Η μέση διάρκεια νοσηλείας των σηπτικών νεογνών ήταν 74,8 ημέρες, ενώ για τα υπόλοιπα νεογνά ήταν 44,9 ημέρες ( $p < 0,005$ ).

Ο θάνατος ήταν η έκβαση για το 11,7% των νεογνών με σήψη, ενώ κατέληξαν 19,4% των νεογνών χωρίς σηψαιμία. Η ολική θνησιμότητα των νοσηλευομένων νεογνών ΠΧΒΓ στη ΜΕΝΝ για τη συγκεκριμένη περίοδο ήταν 17,97% (Πίνακας 6).

**Πίνακας 6:** Ημέρες νοσηλείας και θνησιμότητα

	Νεογνά με λοίμωξη	Νεογνά χωρίς λοίμωξη	OR	95% CI	p-value
Ημέρες Νοσηλείας	74,82±36,9	44,22±28,78	1,031	1,011-1,052	0,002
Θνητότητα	11,7%	19,4%	0,552	0,113-2,700	0,463
Ολική Θνησιμότητα στα νεογνά ΠΧΒΓ					17,97%

Όπως προκύπτει από τον πίνακα 6, ενώ η εμφάνιση λοίμωξης σχετίζεται με τη μέση διάρκεια νοσηλείας του νεογνού, δεν φαίνεται να επηρεάζει στατιστικά σημαντικά την θνησιμότητα του νεογνού.

## Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που πραγματοποιείται στην Κυπριακή Δημοκρατία προκειμένου για την καταγραφή των παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση λοιμώξεων σε νεογνά ΠΧΒΓ. Μέσα από αυτή τη διατριβή αναγνωρίστηκαν οι παράγοντες κινδύνου και τα κύρια κλινικά σημεία σηψαιμίας στα νεογνά ΠΧΒΓ που νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΝΝ κατά το υπό μελέτη χρονικό διάστημα, έγινε καταγραφή των επεισοδίων αυτών καθώς και των παθογόνων αιτιών.

Οι ανώριμοι μηχανισμοί της έμφυτης και επίκτητης ανοσίας, ιδιαίτερα του πρόωρου νεογνού, δημιουργούν συνθήκες αυξημένης ευαισθησίας στις λοιμώξεις-σηψαιμίες (64). Ο επιπολασμός της νεογνικής σηψαιμίας αυξάνεται ευθέως ανάλογα με το ποσοστό επιβίωσης των πιο ανώριμων νεογνών και τους προδιαθεσικούς παράγοντες εκδήλωσης της λοίμωξης κατά την περιγεννητική περίοδο.

Οι προδιαθεσικοί παράγοντες εκδήλωσης λοίμωξης κατά την περιγεννητική περίοδο είναι αρκετοί. Σε αυτούς συγκαταλέγονται η χοριοαμνιονίτιδα της μητέρας, η παρατεταμένη ρήξη υμένων, ο τρόπος τοκετού, το Apgar score, ο μηχανικός αερισμός και οι χειρισμοί κατά τη νοσηλεία (6,65).

Η χοριοαμνιονίτιδα και η ρήξη των εμβρυικών υμένων περισσότερο από 24ώρες ενοχοποιούνται για την πρόκληση του πρόωρου τοκετού, αλλά θεωρούνται και προδιαθεσικοί παράγοντες για την εκδήλωση νεογνικής σηψαιμίας (51,52). Στην παρούσα μελέτη το 42,9% των νεογνών με χοριοαμνιονίτιδα και 33,3% με πρόωρη ρήξη υμένων παρουσίασαν σηψαιμία. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, το μεγάλο ποσοστό των νεογνών αυτών που παρουσίασε λοίμωξη, υποδεικνύει ότι τα νεογνά αυτά θα πρέπει να είναι υπό συνεχή παρακολούθηση και ετοιμότητα για την αντιμετώπιση επικείμενης εκδήλωσης σηψαιμίας. Η ανάπτυξη πρωτοκόλλου αντιμετώπισης αυτών των νεογνών για την έγκαιρη πρόληψη και αναφορά σημείων και συμπτωμάτων είναι επιβεβλημένη.

Η ενδομήτρια δυστροφία αφενός απαιτεί μακρότερο χρόνο νοσηλείας στη ΜΕΝΝ και αφετέρου τόσο η φυσική και πολύ περισσότερο η επίκτητη ανοσία υπολείπονται στα νεογνά αυτά (66). Στα νεογνά της παρούσας μελέτης κανένα με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης δεν εκδήλωσε λοίμωξη, γεγονός που μπορεί να αποδοθεί σε υψηλό επίπεδο συνθηκών νοσηλείας των νεογνών αυτών.

Τα τελευταία χρόνια η συχνότητα της καισαρικής τομής (ΚΤ) αυξάνεται συνεχώς σε σχέση με τον φυσιολογικό τοκετό. Η αύξηση αυτή μπορεί να αποδοθεί στο γεγονός ότι η ΚΤ θεωρείται ασφαλέστατη επέμβαση με τη βελτίωση της τεχνικής και της αναισθησίας, καθώς και με την αυξημένη δυνατότητα σήμερα έγκαιρης επισήμανσης επιπλοκών στο έμβρυο. Αποτέλεσμα των πιο πάνω είναι η μεγαλύτερη πιθανότητα επιβίωσης του πρόωρου νεογνού με παράλληλη μείωση των επιπλοκών. Η καισαρική τομή προτιμάται στα πρόωρα νεογνά για να περιοριστεί ο κίνδυνος στρες και των επιπλοκών του, καθώς της πρώιμης περιγεννητικής λοίμωξης (43).

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας το 62,9% των νεογνών, ποσοστό υψηλότερο από τις άλλες δυτικές χώρες (15) γεννηθήκαν με καισαρική

τομή. Στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης το μέσο ποσοστό των τοκετών με καισαρική τομή είναι 25,5%, ενώ στη Κύπρο το ποσοστό αυτό ανέρχεται στο 52,2%, το υψηλότερο ποσοστό παγκόσμια (15). Το μεγάλο ποσοστό των καισαρικών τομών, δημιουργεί πολλά ερωτηματικά για τα πιθανά κίνητρα που μπορεί να υποκρύπτονται (οικονομικά οφέλη, προγραμματισμός τοκετού σε εύλογο χρόνο, γρηγορότερη διαδικασία από τον φυσιολογικό τοκετό και έτσι εξοικονόμηση χρόνου για τον επαγγελματία υγείας, αυξημένος φόβος για νομικές διαδικασίες εναντίον των επαγγελματιών υγείας σε περίπτωση επιπλοκών κατά τον φυσιολογικό τοκετό, εκλεκτική επιλογή επιτόκου κ.τ.λ.) πέραν από τις πραγματικές μαιευτικές ενδείξεις διενέργειας καισαρικής τομής. Από τα νεογνά που γεννηθήκαν με ΚΤ το 17,2% παρουσίασαν λοίμωξη, ενώ το ποσοστό των νεογνών με σήψη που γεννηθήκαν με φυσιολογικό τοκετό ήταν υψηλότερο (22,6%) χωρίς αυτό να είναι στατιστικά σημαντικό.

Οι κύριοι προδιαθεσικοί παράγοντες για την πρόκληση λοίμωξης στα νεογνά αυτά είναι καταρχήν αυτή καθαυτή η προωρότητα και το πολύ χαμηλό βάρος γέννησής τους. Τα νεογνά θα νοσηλευτούν σε Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών για μεγάλο χρονικό διάστημα, θα υποστούν πολλές υποστηρικτικές παρεμβάσεις σε ένα περιβάλλον συχνά αποικισμένο με ανθεκτικούς παθογόνους μικροοργανισμούς. Στους ενήλικες νοσηλευόμενους σε ΜΕΘ η χρήση των συσκευών είναι πολύ σημαντικός επιβαρυντικός παράγοντας για την εκδήλωση λοίμωξης και συνεπώς, η τήρηση των κανόνων υγιεινής και η ορθολογική χρήση τους είναι προϋποθέσεις για τη μείωση του επιπολασμού τους (66,67).

Τα νεογνά ΠΧΒΓ με σηψαιμία στην παρούσα μελέτη ήταν μικρότερης μέσης ηλικίας κύησης και χαμηλότερου μέσου βάρους γέννησης από τα υπόλοιπα νεογνά, χωρίς αυτό να είναι στατιστικά σημαντικό, πιθανώς λόγω του μικρού αριθμητικά δείγματος.

Το Apgar score κατά το πρώτο λεπτό μετά τη γέννηση ήταν μικρότερο του 6 σε 38 νεογνά, ποσοστό 45% των νεογνών ΠΧΒΓ. Λοίμωξη παρουσίασε το 58,8% των νεογνών με Apgar score <6. Το χαμηλό Apgar score συνδέεται με κακές συνθήκες τοκετού και περιγεννητικής περιόδου, οι οποίες δυνητικά αυξάνουν το κίνδυνο εμφάνισης σηψαιμίας (48). Το χαμηλό Apgar-score συνάδει ακόμα με περιγεννητική υποξία-ισχαιμία του ανώριμου εγκεφάλου και ευνοεί την ανάπτυξη λοιμώξεων. Οι ανώριμοι λειτουργικά παράγοντες της μη ειδικής ανοσίας του νεογνού ΠΧΒΓ δεν μεταδίδουν το σήμα για μεταγραφή των γονιδίων των φλεγμονωδών

κυτταροκινών, με αποτέλεσμα οι μικροοργανισμοί να ευνοούν την εκδήλωση λοίμωξης (68). Εκτός όμως από την ανωριμότητα του ανοσιακού συστήματος του προώρου νεογνού, η περιγεννητική υποξία είναι αιτία λοίμωξης και λόγω της μακροχρόνιας παραμονής στον αναπνευστήρα, της μακράς διάρκειας νοσηλείας στη ΜΕΝΝ, της χρήσης διαφόρων καθετήρων καθώς και απώτερων νευρολογικών επιπλοκών (69).

Σημαντικός προδιαθεσικός παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση λοίμωξης στα νεογνά ΠΧΒΓ είναι η ανάγκη αναπνευστικής υποστήριξης αυτών με μηχανικό αερισμό, αφενός ως παρεμβατική μέθοδος και αφετέρου λόγω των αιτιών της αναπνευστικής ανεπάρκειας όπως του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ) και άλλων νοσημάτων που επηρεάζουν το αναπνευστικό σύστημα. Ακόμα η μη ορθολογική και παρατεταμένη χρήση της ενδοτραχειακής διασωλήνωσης συντείνει περαιτέρω στην αύξηση των περιστατικών σηψαιμίας στα διασωληνωμένα νεογνά. Τα 2 στα 3 (78,5%) των νεογνών της παρούσας μελέτης με σηψαιμία είχαν μηχανική υποστήριξη της αναπνοής σε αντίθεση με το 68% των υπόλοιπων νοσηλευόμενων νεογνών ΠΧΒΓ που δεν εμφάνισαν λοίμωξη. Η διαφορά στα ποσοστά ήταν οριακά στατιστικά σημαντική.

Οι χειρισμοί κατά τη διάρκεια της νοσηλείας των νεογνών αποτελούν επίσης προδιαθεσικούς παράγοντες για την εμφάνιση λοιμώξεων (70). Τέτοιοι χειρισμοί είναι η τοποθέτηση κεντρικών αγγειακών καθετήρων, ουροκαθετήρων, θωρακικών παροχετεύσεων και η χορήγηση ολικής παρεντερικής διατροφής (71). Η τοποθέτηση κεντρικών αγγειακών καθετήρων εφαρμόστηκε σε 60,6% των νεογνών της μελέτης. Το 82,4% των νεογνών που εκδήλωσαν σήψη είχαν κεντρική αγγειακή γραμμή έναντι του 55,5% των νεογνών χωρίς λοίμωξη, ποσοστό στατιστικά σημαντικό. Παροχευτικός θωρακικός σωλήνας τοποθετήθηκε μόνο σε 2 νεογνά, τα οποία δεν παρουσίασαν λοίμωξη.

Η ολική παρεντερική διατροφή (ΟΠΔ) ευνοεί την εκδήλωση σηψαιμίας εξαιτίας της σύστασης των διαλυμάτων (λίπη και αμινοξέα) και της πυκνότητας τους σε γλυκόζη. Αρκετές είναι οι βιβλιογραφικές αναφορές σχετικά με την παρεντερική και τη σχέση της με την σηψαιμία (72). Η ερμηνεία για τον πιθανό μηχανισμό που προκαλεί τη συσχέτιση αυτή είναι ότι τα διαλύματα αυτά αποτελούν καλό θρεπτικό υλικό ανάπτυξης μικροοργανισμών και προϊόντων οξείδωσης (73). Τα διαλύματα λιπιδίων ιδιαίτερα που επιδρούν στη φαγοκυττάρωση των μονοπύρηνων μακροφάγων, σε συνδυασμό με τη γνωστή μειωμένη ανοσιακή απόκριση των

νεογνών θεωρούνται υπεύθυνοι παράγοντες εκδήλωσης λοίμωξης (73). Στην παρούσα μελέτη, καθώς όλα σχεδόν τα νεογνά ΠΧΒΓ έλαβαν παρεντερική διατροφή διά μέσου ρινογαστρικού σωλήνα δεν ήταν δυνατή η διαπίστωση αν η ΟΠΔ ή η παρουσία ρινογαστρικού καθετήρα αποτελούσαν παράγοντα κινδύνου για την πρόκληση σηψαιμίας.

Η στατιστική ανάλυση των παραπάνω προδιαθεσικών παραγόντων για την ανεύρεση του σχετικού κινδύνου εκδήλωσης λοίμωξης υποδεικνύει ότι ένας παράγοντας ή συνδυασμός περισσότερων δε μεταβάλλει σημαντικά τον σχετικό κίνδυνο λοίμωξης. Μια πιθανή ερμηνεία είναι η αυτοαναίρεση του ενός από τον άλλο παράγοντα κινδύνου. Η χρήση κεντρικών καθετήρων και του μηχανικού αερισμού είναι οι πιο κοινοί προδιαθεσικοί παράγοντες για την εκδήλωση σηψαιμίας στα νεογνά που αναφέρονται στις μελέτες τις διεθνούς βιβλιογραφίας. Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης συμφωνούν με τα ευρήματα άλλων μελετών (74).

Η παραμονή του αρτηριακού πόρου αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα στα νεογνά ΠΧΒΓ για την εκδήλωση λοίμωξης εξαιτίας της μακροχρόνιας χρήσης του μηχανικού αερισμού και της αιμοδυναμικής αστάθειας. Στην παρούσα μελέτη το 35,3% των νεογνών που εκδήλωσε λοίμωξη είχαν ανοικτό αρτηριακό πόρο (75).

Σοβαρού βαθμού εγκεφαλική αιμορραγία εκδήλωσαν 5,6% των νεογνών χωρίς λοίμωξη και κανένα από τα νεογνά με λοίμωξη. Στη διεθνή βιβλιογραφία παρατηρείται ότι τα νεογνά με σοβαρού βαθμού εγκεφαλική αιμορραγία είναι πιο ευάλωτα να εκδηλώσουν λοίμωξη (76). Η οξεία εγκεφαλική βλάβη συσχετίζεται με ανώριμη μη ειδική ανοσιακή απάντηση είτε εξαιτίας λοίμωξης είτε βλάβης που προκαλεί ο λοιμογόνος παράγοντας. Συγκεκριμένα από τη συστηματική κυκλοφορία και διαμέσου του πλακούντα φλεγμονώδεις μεσολαβητές διαπερνούν τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό και προκαλούν βλάβες στη περικολιακή περιοχή του εγκεφάλου (68). Αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί στην παρούσα μελέτη.

Ένας άλλος προδιαθεσικός παράγοντας εμφάνισης λοίμωξης είναι η μακρά διάρκεια νοσηλείας σε μονάδες εντατικής νοσηλείας νεογνών. Κατά την παρατεταμένη παραμονή των νεογνών σε ΜΕΝΝ γίνεται προσπάθεια αντιμετώπισης απλών ή και σύνθετων προβλημάτων αυτών, ακόμα και η απλή παραμονή στου νεογνού στη ΜΕΝΝ για αύξηση βάρους απαιτεί χειρισμούς που ευνοούν τον αποικισμό πολυανθεκτικών νοσοκομειακών μικροβιακών στελεχών. Στην παρούσα μελέτη τα νεογνά νοσηλεύτηκαν στην ΜΕΝΝ κατά μέσο όρο 50,1 ημέρες (SD 32,6, ελάχιστο 1, μέγιστο 171), ενώ στα νεογνά με σηψαιμία η διάρκεια νοσηλείας ήταν

μεγαλύτερη (74,82 ημέρες). Από την άλλη η σηψαιμία και οι επιπλοκές αυτής συντείνουν σε επιμήκυνση της διάρκειας νοσηλείας των νεογνών με λοίμωξη (70).

Η κλινική εικόνα της νεογνικής σηψαιμίας δεν είναι τυπική για την έγκαιρη διάγνωσή της. Η άπνοια είναι πρώιμο σημείο λοίμωξης και κλινικός δείκτης με μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα. Το 40% των νεογνών με σήψη παρουσίασαν άπνοιες σαν κύριο κλινικό σημείο εκδήλωσης λοίμωξης (77).

Ο πυρετός που σε συνδυασμό με άλλα κλινικά σημεία ανήκει στα κλινικά κριτήρια της διάγνωσης της λοίμωξης (78), εμφανίστηκε στο 8% των νεογνών με σηψαιμία. Το μικρό ποσοστό εκδήλωσης πυρετού στα πρόωρα με σηψαιμία πιθανώς οφείλεται στην ανεπαρκή παραγωγή ενδογενών πυρετογόνων ουσιών όπως η IL-1β λόγω ανωριμότητας του ανοσιακού συστήματος (79,80).

Ένα άλλο κλινικό κριτήριο είναι οι διαταραχές της περιφερικής κυκλοφορίας. Στην παρούσα μελέτη 32% των νεογνών παρουσίασε αγγειοκινητικές διαταραχές. Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με τα ευρήματα άλλων ερευνητών (77). Πιθανόν οι διαταραχές της περιφερικής κυκλοφορίας να οφείλονται στην ελαττωμένη μικροκυκλοφορία εξαιτίας της φλεγμονώδους αντίδρασης, η οποία οδηγεί σε ιστικές βλάβες μέσω του ενεργοποιημένου ή κατεστραμμένου ενδοθηλίου (77).

Οι αιματολογικοί δείκτες που αξιολογήθηκαν για τη διάγνωση της σηψαιμίας ήταν η λευκοπενία, η λευκοκυττάρωση, η αυξημένη τιμή της CRP, η αναιμία, η μεταβολική οξέωση, οι διαταραχές της πήξης. Οι δείκτες αυτοί μεμονωμένοι παρουσιάζουν μικρή ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάγνωση της μικροβιακής σηψαιμίας. Ο συνδυασμός περισσότερων δεικτών αυξάνει τη διαγνωστική αξία.

Πολλά μη λοιμώδη αίτια όπως η ενδομήτρια δυστροφία, η προεκλαμψία της μητέρας, το περιγεννητικό στρες καθώς και αίτια που προέρχονται από χορήγηση φαρμάκων εκφράζονται με λευκοπενία ή λευκοκυττάρωση (81). Στην ενδομήτρια δυστροφία η λευκοπενία πιθανόν να οφείλεται στην καταστολή του μυελού, ενώ δεν είναι πλήρως γνωστός ο μηχανισμός πρόκλησης της λόγω χορήγησης φαρμάκων. Στις λοιμώξεις όμως σχετίζεται με ανοσολογική ανωριμότητα λόγω προωρότητας στα πολύ χαμηλού βάρους νεογνά. Στην ανοσολογική ανωριμότητα των πρόωρων τα λευκοκύτταρα εκτός από την ποσοτική έχουν και ποιοτική διαταραχή με αποτέλεσμα τη μειωμένη λειτουργική ικανότητα των λευκοκυττάρων. Στην παρούσα μελέτη 10% των νεογνών με σηψαιμία παρουσίασε λευκοπενία, ενώ το 16,6% λευκοκυττάρωση.

Η θρομβοπενία όμως στα πρόωρα νεογνά αποτελεί διαγνωστικό δείκτη λοίμωξης. Βέβαια η παράμετρος αυτή θα πρέπει να συνδυαστεί και με άλλα κλινικά

και εργαστηριακά ευρήματα για να θεωρηθεί δείκτης επιβεβαιωμένης λοίμωξης, δεδομένου ότι η θρομβοπενία είναι εύρημα και άλλων παθολογικών καταστάσεων όπως η ενδομήτρια δυστροφία, η υποξία, το περιγεννητικό στρες (82). Το ποσοστό των νεογνών με θρομβοπενία που παρουσίασαν λοίμωξη κατά τη διάρκεια της έρευνας ήταν 10%.

Η κλινική εικόνα της νεογνικής σηψαιμίας δεν είναι ειδική και δεν περιέχει πρώιμα κλινικά σημεία για την έγκαιρη διάγνωσή της (83). Ως εκ τούτου η αναζήτηση πρώιμων αιματολογικών και ανοσολογικών δεικτών για την τεκμηρίωση της νεογνικής λοίμωξης είναι αναγκαία. Οι μέχρι τώρα γνωστοί δείκτες λοίμωξης για την τεκμηρίωση της νεογνικής σηψαιμίας όπως ο αριθμός των λευκών ή η CRP, δεν έχουν την ίδια ευαισθησία και ειδικότητα στα πρόωρα νεογνά όπως στους ενήλικες (84). Η CRP ως πρωτεΐνη οξείας φάσης είναι ένας από το  $\psi$  πλέον εύχρηστους εργαστηριακούς δείκτες διάγνωσης και επιτήρησης των λοιμώξεων στα νεογνά. Οι μεταβολές της τιμής της εξαρτώνται από πολλές παραμέτρους όπως είναι το είδος και ο εντοπισμός της φλεγμονώδους αντίδρασης και του λοιμογόνου παράγοντα καθώς και η χρονική φάση της λοίμωξης. Στις φλεγμονώδεις αντιδράσεις αυξάνεται τις πρώτες 8-12 ώρες από την έναρξη της φθάνοντας το μέγιστο της τιμής της σε 8-60 ώρες. Στη νεογνική σηψαιμία η μέγιστη αύξηση παρατηρείται στις 24-48 ώρες ενώ σε λοίμωξη από στρεπτόκοκκο της ομάδας B δεν παρατηρείται αύξηση κατά τις πρώτες 12 ώρες ζωής του νεογνού (85). Η μείωση της τιμής αρχίζει 24-48 ώρες μετά την έναρξη της αντιμικροβιακής θεραπείας και εφόσον ο λοιμογόνος παράγοντας είναι ευαίσθητος στη χορηγούμενη αντιμικροβιακή θεραπεία. Η αποκατάσταση της τιμής της CRP σε φυσιολογικά επίπεδα έχει αξία μόνο για την εκτίμηση της πορείας της λοίμωξης, δίχως να αποτελεί καθοριστικό κριτήριο διακοπής της αντιμικροβιακής θεραπείας (86). Η CRP, αν και εύχρηστος εργαστηριακός δείκτης των λοιμώξεων δεν παρέχει τη δυνατότητα διάγνωσης του αιτιολογικού παράγοντα καθώς αυξάνεται στις ιογενείς, μικροβιακές και μυκητιασικές λοιμώξεις. Επίσης εμφανίζεται σε όλες τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις, στην υποξία, στην περιγεννητική ασφυξία με αποτέλεσμα να είναι ευαίσθητος δείκτης αλλά μη ειδικός. Αύξηση της τιμής της CRP παρατηρείται μόνο στο 50-90% των περιπτώσεων στην έναρξη βακτηριακής λοίμωξης (87). Στην παρούσα μελέτη το 23,4% των πρόωρων νεογνών ΠΧΒΓ είχαν αυξημένη CRP. Η ευαισθησία του δείκτη αυτού, με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης μας, κυμαίνεται στο 40% (7 από 17 περιστατικά) σε αντίθεση με αυτά των



μελετών της βιβλιογραφίας που παρουσιάζον αυξημένα ποσοστά τόσο στην ευαισθησία (85-92%) όσο και στην ειδικότητα (78-86%) (88).

Η υπεργλυκαιμία θεωρείται δείκτης λοίμωξης ιδιαίτερα των πρόωρων νεογνών λόγω ανωριμότητας και μειωμένης ικανότητας ρύθμισης των επιπέδων της γλυκόζης. Στην παρούσα μελέτη, 3,4% μόνο των νεογνών πολύ χαμηλού βάρους γέννησης με σηψαιμία εμφάνισαν υπεργλυκαιμία (51).

Η μεταβολική οξέωση είναι δείκτης λοίμωξης στα νεογνά καθώς η σηψαιμία οδηγεί σε πολυοργανική ανεπάρκεια και ιστική υποξία λόγω ελαττωμένης αιμάτωσης των ιστών και υπότασης. Στη παρούσα μελέτη μόνο ένα από τα νεογνά με λοίμωξη είχε μεταβολική οξέωση (51).

Η νεογνική σηψαιμία διακρίνεται στην πρόιμη και στη όψιμη. Πρόιμη σηψαιμία παρουσίασε 8,9% και όψιμη το 14,6% των νεογνών ΠΧΒΓ.

Οι μικροοργανισμοί που απομονώθηκαν από τις καλλιέργειες αίματος, στα πρόωρα νεογνά ΠΧΒΓ ήταν Gram-θετικοί σε ποσοστό 76,1%, Gram-αρνητικοί σε ποσοστό 9,6% ενώ οι μύκητες ανευρίσκονται σε ποσοστό 14,3%. Σε κάθε χώρα τα ποσοστά των παθογόνων αιτιών είναι διαφορετικά και για το λόγο αυτό ενοχοποιείται η αναλογική εμφάνιση των Gram-θετικών μικροβίων και κυρίως του στρεπτόκοκκου της ομάδας B σε σύγκριση με τα Gram-αρνητικά μικρόβια, ο αποικισμός και τα αντισώματα της μητέρας που εμφανίζονται σε κάθε χώρα, η έλλειψη στατιστικών πληροφοριών λόγω αυξημένου ποσοστού θανάτων στη πρόιμη νεογνική σηψαιμία και λόγω αυξημένων τοκετών στο σπίτι στις αναπτυσσόμενες χώρες (51).

Κύριος αιτιολογικός παράγοντας στη μελέτη αυτή τόσο στις πρόιμες όσο και στις όψιμες σηψαιμίες ήταν ο σταφυλόκοκκος ο αρνητικός στην πηκτάση (ΣΠΑ), ενώ το ποσοστό των Gram-αρνητικών ήταν κατά πολύ μικρότερο. Σε κανένα πρόωρο νεογνό δεν απομονώθηκε στρεπτόκοκκος της ομάδας B, ένας μικροοργανισμός που θεωρείται ο συχνότερος αιτιολογικός παράγοντας πρόιμης νεογνικής σηψαιμίας στις ΗΠΑ και στις Δυτικοευρωπαϊκές χώρες (6).

Περιγράφονται διάφορα είδη ΣΠΑ με βάση τις βιοχημικές και φυσικές ιδιότητες τους (90,91), τα οποία έχουν απομονωθεί από το περιβάλλον της ΜΕΝΝ. Μάλιστα πολυανθεκτικά στελέχη τους θεωρούνται ότι αποτελούν δεξαμενή των γονιδίων αντιμικροβιακής αντοχής (92). Η λοιμογόνος δύναμη όπως καθορίζεται από την παραγωγή slime, εξωτοξίνης και διαφόρων ενζύμων διαφέρει μεταξύ των διαφόρων ειδών ΣΠΑ (93).

Ο επιδερμικός σταφυλόκοκκος αποτελεί το είδος ΣΠΑ που απομονώνεται συχνότερα από το δέρμα, τους βλεννογόνους αλλά και τις αιμοκαλλιέργειες νεογνών (91). Ο επιδερμικός σταφυλόκοκκος θεωρείται ότι μπορεί να ενδημεί για πολλά χρόνια σε μια ΜΕΝΝ δημιουργώντας κατά διαστήματα επιδημικές εξάρσεις σήψης. Από τα υπόλοιπα είδη που αποικίζουν φυσιολογικά τα νεογνά ακολουθεί ο σταφυλόκοκκος *hominis*. Σε καλλιέργειες νεογνών σε διάφορες μελέτες απομονώθηκαν κυρίως στελέχη επιδερμικού σταφυλόκοκκου, ενώ ελάχιστες αναφορές υπάρχουν για την εμπλοκή των άλλων ειδών ΣΠΑ σε περιπτώσεις νεογνικής σήψης (94). Στη μελέτη μας ο ΣΠΑ αποτελούσε το 76,1% των μικροοργανισμών που απομονώθηκαν από τις αιμοκαλλιέργειες των νεογνών. Ταυτοποιήθηκαν 6 είδη ΣΠΑ με συχνότερο τον σταφυλόκοκκο *hominis* (31,2%) και επιβεβαιώνεται ότι εκτός από τον επιδερμικό σταφυλόκοκκο και άλλα είδη ΣΠΑ μπορούν να προκαλέσουν νεογνική σήψη.

Τα τελευταία χρόνια οι μυκητιασικές λοιμώξεις έχουν αναδειχθεί σε ένα πολύ σημαντικό παράγοντα θνησιμότητας και νοσηρότητας και ένα συνεχώς αυξανόμενο πρόβλημα στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας Νεογνών. Ο αποικισμός των νεογνών με κάντιντα θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα είτε κάθετης μετάδοσης από την μητέρα είτε οριζόντιας νοσοκομειακής μετάδοσης από όργανα, υλικά και χέρια του προσωπικού. Υπολογίζεται ότι 2-5% των πρόωρων νεογνών πολύ χαμηλού βάρους γέννησης θα αναπτύξουν συστηματική μυκητιασική λοίμωξη που στην πλειοψηφία τους θα οφείλεται σε κάντιντα τη λευκάζουσα. Για τα νεογνά με βάρος γέννησης <1.000gr. η συχνότητα είναι ακόμα μεγαλύτερη.

Στην παρούσα μελέτη 20% της όψιμης σηψαιμίας προκλήθηκε από κάντιντα, τα κύρια είδη που απομονώθηκαν από τις αιμοκαλλιέργειες ήταν η λευκάζουσα και η *parapsilosis*.

Αν και είναι εντατική η προσπάθεια της επιστημονικής κοινότητας για να διατυπωθούν τεκμηριωμένες κατευθυντήριες οδηγίες για τη βέλτιστη πρακτική, είναι λίγα τα διαθέσιμα στοιχεία για την υλοποίησή τους από τα τμήματα. Συνεπώς, η καταγραφή των διαδικασιών και η ανακοίνωση των αποτελεσμάτων της κλινικής πρακτικής, εκτός από τη συμμόρφωση που επιβάλλει, μπορεί να οδηγήσει σε χρήσιμα συμπεράσματα για την επίλυση καθημερινών προβλημάτων. Ταυτόχρονα πρέπει να υπάρχουν διαρκείς βελτιώσεις των διαδικασιών, με στόχο καλύτερα αποτελέσματα. Τα επιθυμητά αποτελέσματα που κινητοποιούν τους μηχανισμούς βελτίωσης της

ποιότητας πρέπει να επιλέγονται σύμφωνα με τις προτεραιότητες του οργανισμού και να εναρμονίζονται με τα διεθνώς αποδεκτά επιστημονικά πρότυπα.

Σημαντικό είναι ο σχεδιασμός, η ανάπτυξη και η υλοποίηση συστήματος έγκαιρης καταγραφής και επιτήρησης των λοιμώξεων καθώς και η ανταλλαγή δεδομένων με τα αντίστοιχα ευρωπαϊκά δίκτυα. Οι λοιμώξεις σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας αποτελούν ένα μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας που θέτει σε κίνδυνο την ασφάλεια των ασθενών και εκφράζεται με σημαντική αύξηση της νοσηρότητας, της θνησιμότητας, καθώς επίσης της διάρκειας και του κόστους νοσηλείας (95). Ενδεικτικά το κόστος σε μονάδες εντατικής νοσηλείας όπως το καθόρισε το Υπουργείο Υγείας της Κύπρου ( DRG 2013) ανέρχεται στα 1120 ευρώ ημερησίως ανά ασθενή, με σημαντική αύξηση των δαπανών υγείας για κάθε επιπρόσθετη ημέρα νοσηλείας.

Η σύγχρονη ιατρονοσηλευτική φροντίδα επιβάλλει συχνά τη χρήση παρεμβατικών τεχνικών για την αντιμετώπιση ιδιαίτερα των βαρέως πασχόντων ασθενών, με αποτέλεσμα τον κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων συνδεδεμένες με αυτές. Οι απαιτούμενες ενέργειες είναι οι ακόλουθες: καθιέρωση συστήματος καταγραφής σημειακού επιπολασμού των λοιμώξεων, διενέργεια μελετών επιπολασμού σε εθνική κλίμακα, διασύνδεση με διάφορες ευρωπαϊκές πρωτοβουλίες στο αντικείμενο, αναβάθμιση των μικροβιολογικών εργαστηρίων, όπου αυτό είναι αναγκαίο σε προσωπικό, χώρους και υλικοτεχνική υποδομή, μηχανοργάνωση και σύνδεση των νοσοκομείων και εργαστηρίων στο διαδίκτυο, εναρμόνιση των εργαστηριακών μεθόδων των μικροβιολογικών εργαστηρίων-τήρηση βιβλίου μεθόδων και καθιέρωση συστήματος συνεχούς καταγραφής των λοιμώξεων. Προτείνεται η καταγραφή με το σύστημα επιτήρησης ανά μονάδα (unit based surveillance) και η ανάπτυξη δεικτών επίπτωσης.

Η κλινική σημασία της νεογνικής σήψης, καθώς και η εργαστηριακή πρακτική που ακολουθείται για την έγκαιρη και την αξιόπιστη διάγνωση αυτών, αποτελούν αντικείμενο διεθνούς ενδιαφέροντος και προβληματισμού. Η ταχύτατη αναβάθμιση, η βελτίωση και η ανάπτυξη νέων ανοσορολογικών, μοριακών και απεικονιστικών μεθόδων διάγνωσης, καθώς και η εισαγωγή νέων αντιμικροβιακών παραγόντων στη θεραπευτική αγωγή των νεογνικών λοιμώξεων θα οδηγήσουν στην κατάρτιση νέων κριτηρίων και οδηγιών για την διάγνωση, την αξιολόγηση και την αντιμετώπιση τους.

## Συμπεράσματα

Στην παρούσα μελέτη ο επιπολασμός της σηψαιμίας σε νεογνά ΠΧΒΓ σε ΜΕΝΝ στην Κύπρο ήταν ιδιαίτερα χαμηλός, καθώς 17 μόνο νεογνά (19%) παρουσίασαν 21 επεισόδια σήψης. Κύριοι προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου ήταν κατά τη διάρκεια της κύησης η χοριοαμνιονίτιδα και κατά τη διάρκεια της νοσηλείας η τοποθέτηση κεντρικών αγγειακών καθετήρων. Η διάρκεια νοσηλείας μπορεί να είναι αίτιο αλλά και αποτέλεσμα της εμφάνισης σηψαιμίας στα νεογνά αυτά. Το κυριότερο παθογόνο της νεογνικής σηψαιμίας στη μονάδα αυτή ήταν ο σταφυλόκοκκος ο αρνητικός στην πηκτάση.

## Περιορισμοί

Η παρούσα μελέτη έχει κάποιους περιορισμούς. Η συλλογή των δεδομένων βασίστηκε την ανασκόπηση των ιατρικών αρχείων στη βάση προκαθορισμένου πρωτόκολλου, όλων των νεογνών ΠΧΒΓ που νοσηλεύτηκαν στη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών σε Νοσοκομείο της Λευκωσίας. Οι ιατρικοί φάκελοι στα περισσότερα Δημόσια νοσοκομεία της Κύπρου ακόμα και σήμερα εξακολουθούν να είναι χειρόγραφοι, ογκώδεις, ασαφείς, δυσεύρετοι, δυσανάγνωστοι ενώ πολλές φορές χάνονται, φθείρονται και αλλοιώνονται. Η αναζήτηση των ιστορικών και των κλινικών δεδομένων είναι δύσκολη, ενώ η εξαγωγή στατιστικών συμπερασμάτων πολύπλοκη. Πιο αναλυτικά η κλινική πληροφορία για τους νοσηλευόμενους ασθενείς καταγράφεται χειρόγραφα από τους θεράποντες γιατρούς και νοσηλευτές ενώ η διαδικασία συμπλήρωσης του ιατρικού φακέλου μπορεί να είναι ασαφής, κυρίως ως προς τη διάγνωση και την πορεία της νόσου και λιγότερο ως προς την συνταγογραφία.

## Βιβλιογραφία

1. Μπιλάλη Α, Μπαρτσόκας Χ, Βελονάκης Ε, Αρχαία Ελληνικής Ιατρικής 2012; 29(3): 29
2. Vedovato S, Zanardo, Chorioamnionitis and inflammatory disease in the premature newborn infant, *Minerva Pediatr* 2010; 62(3-1): 155-6
3. Pollin R et al, *Immune System Developmental Immunology In: Fanaroff et al. Fanaroff and Martins, Neonatal-Perinatal Medicin 9<sup>th</sup> ed Elsevier 2011; 761-793*
4. Morven SE, Postnatal bacterial infections in: Fanaroff et al. Fanaroff and Martins, *Neonatal-Perinatal Medicin 9<sup>th</sup> ed Elsevier 2011; 761-793*
5. Benitz WE, Adjust Laboratory Tests in Diagnosis of Early-Onset Neonatal Sepsis, *Clin perinatol* 2010; 37: 421-438
6. Cohen-Wolkowicz M et al, Early and late onset sepsis in late preterm infants, *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(12): 1052-6
7. Perez EM, Weisman LE, Novel approaches to the prevention and therapy of neonatal bacterial sepsis, *Clin Perinatol* 1997; 24: 213-29
8. Τσιτσάμη Ε, Γερμενής ΑΕ, Το ανοσιακό σύστημα του νεογνού και του βρέφους, Μηχανισμοί και κλινικές συσχετίσεις, *Αρχαία Ελληνικής Ιατρικής*, 2010; 27(2): 187-210
9. Strominger JL, Animal antimicrobial peptides: Ancient players in innate immunity, *J Immunol* 2009; 182: 6633–6634
10. Levy O, Innate immunity of the newborn: Basic mechanisms and clinical correlates, *Nat Rev Immunol* 2007; 7: 379–390
11. Schaffer TM, Fahey JV, Wright JA, Wira CR., Innate immunity in the human female reproductive tract: Antiviral response of uterine epithelial cells to the TLR3 agonist, *J Immunol* 2005; 174: 992–1002
12. Tollin M, Jagerbrink T, Haraldsson A, Agerberth B, Jornvall H, Proteome analysis of vernix caseosa, *Pediatr Res* 2006; 60: 430–434
13. Marchini G, Nelson A, Edner J, Lonne-Rahm S, Stavreus-Evers A, Hultenby K, Erythema toxicum neonatorum is an innate immune response to commensal microbes penetrated into the skin of the newborn infant, *Pediatr Res* 2005; 58: 613–616
14. Brandtzaeg P, Mucosal immunity: Induction, dissemination, and effector functions, *Scand J Immunol* 2009; 70: 505–515

15. European Perinatal Health Report, The health and care of pregnant women and babies in Europe in 2010, May 2013, [www.europeristat.com](http://www.europeristat.com)
16. Palazzi DI et al, Bacterial sepsis and meningitis in Remington JS et al ed Infectious diseases of the fetus and newborn infant, 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia 2006; 24721
17. Shet A, Congenital and perinatal infections: throwing new light with an old TORCH, Indian J Pediatr 2011; 78(1): 88-95
18. Tita A, Andrews W, Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis, Clin Perinatol 2010; 37: 393-409
19. Viscardi RM, Ureoplasma Species: Role in Diseases of prematurity, Clin Perinatol 2010; 37: 393-40922
20. Chucric TM, Monteiro JM, Lima AR, Salvadori ML, Kfoury JR Jr, Miglino MA, A review of immune transfer by the placenta. J Reprod Immunol 2010; (1-2): 14
21. Gantert M, Been JV, Gavilanes AW, Garnier Y, Zimmermann LJ, Kramer BW, Chorioamnionitis: a multiorgan disease of the fetus? J Perinatol 2010; 30: 21-30
22. Downey LC, Smith PB, Benjamin DK Jr, Risk factors and prevention of late-onset sepsis in premature infants, Early Hum Dev 2010; 86 (1): 7-12
23. Kim S et al, The prognosis of pregnancy conceived despite the presence of an intrauterine device, J Perinat Med 2010; 38: 45-53
24. Lawn JE, Kerber K, Enweronu-Laryea C, Cousens S, 3.6 million neonatal deaths-what is progressing and what is not? Semin Perinatol 2010; 34(6): 371-86
25. Ganatra HA, Zaidi AK., Neonatal infections in the developing world, Semin Perinatol 2010; 34(6): 426-25
26. Manzoni P, Rizzollo S, Decembrino L, Ruffinazzi G, Rossi Ricci A, Gallo E, Stolfi I, Mostert M, Stronati M, Farina D, Recent advances in prevention of sepsis in the premature neonates in NICU, Early Hum Dev 2011; 87(1): 31-3
27. Gomella TL, Cunningham DM, Eyal F, Neonatology McGraw Hill 2009
28. Ραφτόπουλος Β, Διαχείριση βιολογικών αποβλήτων για τους επαγγελματίες υγείας, ΤΕΠΙΑΚ 2012
29. Akiyama H, Yamasaki O, Tada J, Arata J, The production of superantigenic exotoxins by coagulase-negative staphylococci isolated from human skin lesions, J Dermatol Sci 2000; 24: 142-5

30. Karlowicz MG, Buescher ES, Surka AE, Fulminant late-onset sepsis in a neonatal intensive care unit 1988-1997 and the impact of avoiding empiric vancomycin therapy, *Pediatrics* 2000; 106: 1387-90
31. Villari P, Sarnataro C, Iacuzio L, Molecular epidemiology of staphylococcus epidermidis in a neonatal intensive care unit over a three-year period, *J Clin Microbiol* 2000; 38: 1740-6
32. Διαμαντή Ε, Μυκητιάσεις στα νεογνά, Θέματα Παιδιατρικών Λοιμώξεων, 1999
33. Plano LR, The changing spectrum of neonatal infectious disease, *J Perinatol* 2010; 30: 16-20
34. Gill AW, Keil AD, Jones C, Aydon L, Biggs S, Tracking neonatal nosocomial infection: the continuous quality improvement cycle, *J Hosp Infect* 2011; 78(1): 20-533
35. Hei MY, Zhao LL, Wu ZX, Tian L, Tan YJ, Umbilical venous catheterization related infection in the neonatal intensive care unit. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2010; 12(8): 619-21
36. Rogers E, Alderdice F, McCall E, Jenkins J, Craig S, Reducing nosocomial infections in neonatal intensive care, *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23(9): 10391
37. Control of Health-Care-Associated Infections, 1961–2011, *MMWR*, October 7 2011; 60(04): 58-63
38. Schwaber MJ, Lev B, Israeli A, Solter E, Smollan G, Rubinovitch B, Shalit I, Carmeli Y, Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. Israel Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Working Group. *Clin Infect Dis* 2011; 52(7): 848-55
39. Umscheid CA, Mitchell MD, Doshi JA, Agarwal R, Williams K, Brennan PJ, Estimating the proportion of healthcare-associated infections that are reasonably preventable and the related mortality and costs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; 32(2): 101-14
40. WHO: A Brief Synopsis on Patient Safety, WHO, Geneva 2010
41. Ευρωπαϊκή Επιτροπή, Λοιμώξεις που συνδέονται με την υγειονομική περίθαλψη 2011
42. Daley AJ, Isaacs D, Australian study group for neonatal infections. Ten year study on the effect of intrapartum antibiotic prophylaxis on early onset group B

- streptococcal and Escherichia coli neonatal sepsis in Australia, *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(7): 630-634
43. Roennestad A, Abrahamsen TG et al, Septicemia in the first week of life in a Norwegian national cohort of extremely premature infants. *Pediatrics* 2005; 115(3): 262-268
  44. Perez E., Weisman LE, Novel approaches to the prevention and therapy of neonatal bacterial infections, *Clin Perinatol* 1997; 24: 213-229
  45. Gardner SL, Sepsis in the neonate, *Crit Care Nurs Clin North Am* 2009; 21(1): 121-141
  46. Isaacs D, Barfield CP, Grimwood K, McPhee AJ, Minutillo C, Tudehope DI, Systemic bacterial and fungal infections in infants in Australian neonatal units. Australian Study Group for Neonatal Infections. *Med J Aust* 1995; 162(4): 198-201
  47. UK Neonatal Staffing study group: Patient volume, staffing and workload in relation to risk-adjusted outcomes in a stratified sample of UK neonatal intensive care units: a prospective evaluation, *Lancet* 2002; 359: 99-107
  48. Vergano S. et al, Neonatal infections in England: The NeoIN surveillance network, *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2010;27
  49. Wynn JL., et al, Pathophysiology and Treatment of Septic Shock in Neonates in Fairchild K., Early-onset neonatal sepsis, *Clin in Perinatol* 2010; 439-479
  50. Bromberger P et al, The influence of intrapartum antibiotics on the clinical spectrum of early-onset group B streptococcal infections in term infants, *Pediatrics* 2000; 106-244
  51. Ganatra et al, International Perspective on Early-Onset Neonatal Sepsis in Fairchild K., Early-Onset Neonatal Sepsis, *Clin in Perinatol* 2010; 501-523
  52. Ng PC, Hugh S, Biomarkers for late-onset neonatal sepsis: cytokines and beyond, *Clin Perinatol* 2010; 37: 599-610
  53. Stoll BJ, Gorgon T, Konores SB, Shankaran S, Tylon JE, Bauer CR. et al, Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, *J Pediatr* 1996; 129: 63-71
  54. Graham P, Simple Strategies to healthcare associated infections in the NICU, *Clin Perinatol* 2010; 37: 654-663



55. Bendel CM, Hostetter MK, Systemic candidiasis and other fungal infections in the newborn, *Semin Pediatr Infect Dis* 1994; 5: 35-4134
56. Ainsworth SB et al, Percutaneous central venous catheters versus peripheral cannulae for delivery of parenteral nutrition in neonates, *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 18(3): CD004219
57. Dellinger RP et al, Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, *Crit Care Med* 2008; (36): 296-327
58. Patel SJ, Antibiotic Resistance in neonatal intensive care unit- Pathogens, Mechanisms, Clinical Impact and Prevention including Antibiotic Stewardship, *Clin Perinatol* 2010;37: 547-53
59. Rodriguez-Bano J et al, Community-onset bacteraemia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing E.Coli risk factors and prognosis, *Clin Infect Dis* 2010; 50(1): 347-563
60. Caray AJ, Long SS, Staphylococcus aureus: Acontinuously Evolving and Formidable Pathogen in the NICU, *Clin Perinatol* 2010; 37: 535-546
61. Lim TP, Tan TY, Lee W., Sasikala S, Tan TT., Hsu L., Kwa AL, In vitro Activity of Polymyxin B, Rifampicin, Tigecycline, alone and in combination against Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii in Singapore, *PLoS One* 2011; 6(4): 18485
62. Faix RG, Utility of complete blood count and blood culture to screening to diagnose neonatal sepsis in the asymptomatic at-risk newborn, *J Pediatr* 2003; 43(5): 686-687
63. Edwards MS, Antibacterial therapy in pregnancy and neonates., *Clin Perinatol* 1997; 24: 251-2
64. Currie AJ et al, Preterm infants have deficient monocyte and lymphocyte cytokine responses to group B Streptococcus, *Infect Immun* 2011
65. Ye G, Jiang Z, Lu S, Le Y, Premature infants born after preterm premature rupture of membranes with 24-34 weeks of gestation, a study of factors influencing length of neonatal intensive care unit stay, *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24(7): 950-955
66. Engineer N, Kumar S, Perinatal variables and neonatal outcomes in severely growth restricted preterm fetuses, *Acta Obstet Gynecol scand* 2010; 89(90): 1174-1181

67. Apostolopoulou E, Raftopoulos V, Filntisis G, Kithreotis P, Stefanidis E, Galanis P, Veldekis D, Surveillance of device-associated infection rates and mortality in 3 Greek intensive care units, *Am J Crit Care*. 2013 May; 22(3):e12-20
68. Mallard C, Wang X, Infection-induced vulnerability of perinatal brain injury, *Neuro Res Int* 2012; 102-153
69. Schlapbach LJ, Aebischer M, Adams M, Natalucci G, Bonhoeffer J, Latzin P, Nelle M, Bucher H, Latal B, Swiss Neonatal Network and Follow Up Group , Impact of sepsis on neurodevelopmental outcome in a Swiss National Cohort of extremely premature infants, *Pediatrics* 2011; 128(2): 348-357
70. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Lemons JA, Donovan EF, Stark AR, Tyson JE, Oh W, Bauer CR, Koronew SB, Shankara S, Laptook AR, Stevenson DK, Papile LA, Poole. WK., Late onset sepsis in very low birth weight neonates the experience of the NICHD neonatal research Network, *Pediatrics* 2001; 110(2): 284-291
71. Vasudevan C, McGuire W, Early removal versus expectant management of central venous catheters in neonates with bloodstream infections, *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 10(8)
72. Shouman B, Abdel-Hady H, Badr RI, Hammad E, Salama MF, Dose of intravenous lipids and rate of bacterial clearance in preterm infants with blood stream infections, *Eur J Pediatr* 2011; 22
73. Lavoie PM, Lavoie JC, Watson C, Rouleau T, Chang BA, Chessex P, Inflammatory response in preterm infants is induced early in life by oxygen and modulated by total parenteral nutrition, *Pediatr Res* 2010; 68(3): 248-251
74. Corbin D, Risk factors and prevention of late onset sepsis in premature infants, *Early Hum Dev* 2010; 86(1): 7-12
75. Patole SK, Kumaran V, Travadi JN, Brooks JM, Doberty DA, Does patent ductus arteriosus affect feed tolerance in preterm neonates? *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2007; 92(1): 53-55
76. Ramadan G, Paul N, Morton A, Peacock JL, Greenough A, Outcome of ventilated infants born at term without major congenital abnormalities, *Eur J Pediatr* 2012; 171(2): 331-336

77. Rosenberg RE, Ahmed AS, Saha SK, Chowdhury MA, Ahmed S, Law PA, Black RE, Santosham M, Darmstadt GL, Nosocomial sepsis risk score for preterm infants in low-resource settings, *J Trop Pediatr* 2010; 56(2): 82-89
78. Goldstein B, Giroir B, Randolph A and the members of the international consensus conference on pediatric sepsis, International pediatric sepsis consensus conference, definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics, *Pediatr Crit Care Med* 2005; (1): 2-8
79. Fairchild KD et al, Heart rate characteristics-physiomarkers for detection of late-onset neonatal sepsis in Fairchild K, *Healthcare associated infections in the neonatal intensive care unit*, *Clin in Perinatol* 2010; 581-598
80. Atici A, Satar M, Alparslan N, Serum interleukin-1 beta in neonatal sepsis, *Acta paediatric* 1996; 85: 371-374
81. Melvan JN, Neonatal sepsis and neutrophil insufficiencies, *Int Rev Immunol* 2010; 29(3): 315-348
82. Torkaman M et al, Platelet count and neonatal sepsis, a high prevalence of *Enterobacter* spp, *Singapore Med Original Article J* 2009; 50(5): 482
83. Gerdes JS, Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate, *Pediatr Clin North Am* 2004; 51(4): 939-959
84. Benitz WE et al, Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infections, *Pediatrics* 1998; 102(4): 41
85. Janeway CA, Medzhitov R, Innate immune recognition, *Annu Rev Immunol* 2002; 20: 197-216
86. Couto RC, Barbosa JA, Petrosa TM, Biscione FM, C-reactive protein-guided approach may shorten length of antimicrobial treatment of culture-proven late onset sepsis , *Braz J Infect Dis* 2007; 11(2):. 240-245
87. Kordek A, Concentrations of procalcitonin and C-reactive protein, white blood cell count, and the immature-to total neutrophil ratio in the blood of neonates with nosocomial infections, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30: 455-457
88. Baer VL, Lambert DK, Henry E, Snow GL, Butler A, Christensen RD, *Transfusion* 2011; 1(6): 1170-1178
89. Karlowicz MG, Buescher ES, Surka AE, Fulminant late onset sepsis in a neonatal intensive care unit, 1988-1997 and the impact of avoiding empiric vancomycin therapy, *Pediatrics* 2000; 106: 1387-1390

90. Hervas JA, Alomar A, Salva F, Reina J, Benedi VJ, Neonatal sepsis and meningitis in Mallorca in 1977-1991, *Clin Infect Dis* 1993; 16: 719-24
91. Villari P, Sarnataro C, Iacuzio L, Molecular epidemiology of staphylococcus epidermidis in a neonatal intensive care unit over a three-year period, *J Clin Microbiol* 2000; 38: 1740-1746
92. Szewczyk EM, Piotrowski A, Rozalska M, Predominant staphylococci in the intensive care unit of a paediatric hospital, *J Hosp Infect* 2000; 45: 145-54
93. Drozenova J, Petras P, Characteristics of coagulase-negative staphylococci isolated from hemocultures, *Epidemiol Microbiol Immunol* 2000; 49: 51-58
94. Neumeister B, Kastner S, Conrad S, Klotz G, Bartmann P, Characterization of coagulase- negative staphylococci causing nosocomial infections in preterm infants, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 856-63
95. Ραφτόπουλος Β. Εγχειρίδιο διαχείρισης κινδύνων και λαθών στις υπηρεσίες φροντίδας Υγείας, ΤΕΠΑΚ, Λευκωσία, 2010

# ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

## 1.Πρωτόκολλο

Date of birth:	Date of admission:	Date of discharge/Death
Birth weight:	Sex: M, F	Apgar Score: 1' = 5' =
Mode of delivery:	Date of infection:	Age at infection:
Outcome: S, D	Gestational age:	Hospital of Delivery:
Nationality(Cypriots, European, Others)		
Education level of parents		
Prenatal Care		

### **Risk factors:**

1. Prolonged rupture of membranes
2. Choroamnionitis or Fever of the Mother
3. Prematurity
2. Used of nasogastric tube.
3. TPN
4. Intralipid.
5. Used of a central venous catheter, urine catheters
6. Invasive diagnostic and therapeutic procedures.
7. Presence of catheters.
8. Surgery.
9. Used of mechanical ventilation-Duration.
10. Antibiotic history
11. IUGR
12. Congenital anomaly
13. Other.

### **Neonatal problems:**

Respiratory Distress Syndrom

Pneumonia

Pneumothorax,

Pulmonary hemorrhage

Chronic Lung Disease

Atrium Septum Defect,

Persistent Ductus Arteriosus,

Persistent Fetal Circulation,

Retinopathy of Prematurity(ROP).

Intraventricular Haemorrhage,

Periventricular Leucomalacia PVL,

Ventriculomegaly,

Periventricular calcification.

Skin infection

Other.....

## 2.Επιστολή Υπουργείου Υγείας- Επιστημονική Επιτροπή Προώθησης Ερευνών

Αγαπητή κα Παπαδούρη

Σας ενημερώνω ότι η Επιστημονική Επιτροπή Προώθησης Ερευνών του ΥΥ μετά από μελέτη του αιτήματός σας για διεξαγωγή της έρευνας με θέμα «Επιδημιολογική Διερεύνηση των περιστατικών βακτηριαμίας σε Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών στην Κύπρο ,» θα σας παραχωρήσει την σχετική άδεια για διεξαγωγή της έρευνας σας αφού παρουσιάσετε στην Γραμματεία της επιτροπής έγκριση από

1. Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής Κύπρου
2. Επίτροπο Προσωπικών Δεδομένων

Για οποιοσδήποτε διευκρινήσεις είμαι στην διάθεση σας

*Ειρήνη Γεωργίου*  
*Λειτουργός Υπηρεσιών Υγείας*  
*Υπουργείο Υγείας*  
*Τηλ: +357 22605738, φαξ: +357 22772263*

*Irene Georgiou*  
*Health Services Officer*  
*Ministry of Health*  
*[Tel:+357 22605738](tel:+35722605738), [fax: +357 22772263](tel:+35722772263)*

### 3. Επιστολή Επιτρόπου Προστασίας Δεδομένων Προσωπικού Χαρακτήρα

Αρ. Φακ.: 12.03.002

Αρ. Τηλ.: 22818303

18 Οκτωβρίου 2012

Δρ. Θάλεια Παπαδούρη

Παιδίατρο – Νεογνολόγο

Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών

**Μεταπτυχιακή Έρευνα της Δρ. Θάλειας Παπαδούρη στο Ανοικτό Πανεπιστήμιο Κύπρου με τίτλο: Επιδημιολογική Διερεύνηση των περιστατικών βακτηριαμίας σε Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών στην Κύπρο.**

Αναφέρω στο ηλεκτρονικό μήνυμά σας προς το Γραφείο Επιτρόπου Προστασίας Δεδομένων Προσωπικού Χαρακτήρα με ημερομηνία 12.10.2012, σχετικά με το πιο πάνω θέμα και σε συνέχεια της τηλεφωνικής συνομιλίας μας σας πληροφορώ και γραπτώς ότι δεν απαιτείται άδεια του Επιτρόπου Προστασίας Δεδομένων για τη διεξαγωγή έρευνας. Περαιτέρω σας πληροφορώ τα εξής:

2. Σύμφωνα με την ερμηνεία των όρων «δεδομένα προσωπικού χαρακτήρα» ή «δεδομένα» και «επεξεργασία» ή «επεξεργασία δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα» που δίδεται στο άρθρο 2 των περί Επεξεργασίας Δεδομένων Προσωπικού Χαρακτήρα (Προστασία του Ατόμου) Νόμων του 2001 μέχρι 2012 (Ν. 138(I)/2001 όπως τροποποιήθηκε με τους Ν. 37(I)/2003 και Ν. 105(I)/2012, στο εξής «ο Νόμος»):

««δεδομένα προσωπικού χαρακτήρα» ή «δεδομένα» σημαίνει κάθε πληροφορία που αναφέρεται σε υποκείμενο των δεδομένων που βρίσκεται εν ζωή. Δε λογίζονται ως δεδομένα προσωπικού χαρακτήρα τα στατιστικά φύσεως συγκεντρωτικά στοιχεία, από τα οποία δε δύνανται πλέον να προσδιορισθούν τα υποκείμενα των δεδομένων,

«επεξεργασία» ή «επεξεργασία δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα» σημαίνει κάθε εργασία ή σειρά εργασιών που πραγματοποιείται από οποιοδήποτε πρόσωπο με ή χωρίς τη βοήθεια αυτοματοποιημένων μεθόδων και που εφαρμόζεται σε δεδομένα προσωπικού χαρακτήρα και περιλαμβάνει τη συλλογή, καταχώριση, οργάνωση, διατήρηση, αποθήκευση, τροποποίηση, εξαγωγή, χρήση, διαβίβαση, διάδοση ή κάθε άλλης μορφής διάθεση, τη συσχέτιση ή το συνδυασμό, τη διασύνδεση, το κλείδωμα, τη διαγραφή ή την καταστροφή, ».

3. Βάσει των όσων μας έχετε αναφέρει οι πληροφορίες που θα συλλέξετε δε θα συσχετίζονται με οποιοδήποτε τρόπο με συγκεκριμένα άτομα, αλλά πέραν του ότι η συλλογή των πληροφοριών θα είναι ανώνυμη θα είναι και υπό μορφή αριθμητικών στοιχείων για τη διεξαγωγή στατιστικής έρευνας. Επομένως φαίνεται ότι θα έχετε πρόσβαση σε προσωπικά δεδομένα στα οποία ήδη έχετε ούτως ή άλλως πρόσβαση εκ της θέσεως/καθηκόντων σας, αλλά δε θα συλλέξετε προσωπικά δεδομένα για την έρευνα σας.

4. Σύμφωνα με το άρθρο 4(1)(β) του Νόμου:

«4.-(1) Ο υπεύθυνος επεξεργασίας διασφαλίζει ότι τα δεδομένα προσωπικού χαρακτήρα-

.....

(β) συλλέγονται για προσδιορισμένους, σαφείς και νόμιμους

σκοπούς και δεν υφίστανται μεταγενέστερη επεξεργασία

ασυμβίβαστη με τους σκοπούς αυτούς:

Νοείται ότι η μεταγενέστερη επεξεργασία δεδομένων για ιστορικούς, στατιστικούς ή επιστημονικούς σκοπούς δε θεωρείται ασυμβίβαστη με τους σκοπούς για τους οποίους έχουν αρχικά συλλεχθεί τα δεδομένα εφόσον δε θα ληφθούν οποιαδήποτε μέτρα αναφορικά με συγκεκριμένο πρόσωπο:».

5. Με βάση τα πιο πάνω δεν απαιτείται η υποβολή Γνωστοποίησης Σύστασης και Λειτουργίας Αρχείου στο Γραφείο μας.

Μάριος Παπαχριστοδούλου  
Για Επίτροπο Προστασίας Δεδομένων  
Προσωπικού Χαρακτήρα



# 4.Επιστολή Εθνικής Επιτροπής Βιοηθικής Κύπρου



ΚΥΠΡΙΑΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
ΕΘΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΒΙΟΗΘΙΚΗΣ ΚΥΠΡΟΥ

Αρ. Φακ.: ΕΕΒΚ ΕΠ 2012.01.89  
Αρ. Τηλ.: 22809038/039  
Αρ. Φαξ: 22353878

05 Νοεμβρίου 2012

Δρ. Θάλεια Παπαδούρη  
Παιδίατρος – Νεογνολόγος  
Λαπάθου 9  
2027 Στρόβολος

Αξιότιμη Δρ. Παπαδούρη,

**Θέμα: «Επιδημιολογική διερεύνηση των περιστατικών βακτηριαμίας σε Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών στην Κύπρο»**

Αναφέρομαι στην επιστολή σας ημερομηνίας 14/10/2012 (μέσω ηλεκτρονικού ταχυδρομείου) για το πιο πάνω θέμα και επιθυμώ να σας πληροφορήσω τα ακόλουθα:

2. Από την μελέτη του περιεχομένου των εγγράφων που έχετε καταθέσει (καλυπτική επιστολή, τελική δήλωση θέματος διατριβής Ανοικτού Πανεπιστημίου Κύπρου και ερωτηματολόγιο) που αφορούν την πιο πάνω έρευνα, έχω την γνώμη ότι η εν λόγω έρευνα σας δεν εμπίπτει στη σφαίρα αρμοδιοτήτων της Εθνικής Επιτροπής Βιοηθικής Κύπρου για βιοηθική αξιολόγηση.

3. Πρόσθετα όμως, επιθυμώ να σημειώσω ότι ως θέμα ιατρικής δεοντολογίας, στους φακέλους των ασθενών θα πρέπει να έχει πρόσβαση μόνο ο θεράπων ιατρός τους. Ως εκ τούτου γίνεται εισηγήση όπως ο θεράπων ιατρός των ασθενών δίδει ανώνυμα στον ερευνητή μόνο τις πληροφορίες που απαιτούνται για τους σκοπούς της έρευνας και χωρίς άμεση πρόσβαση του ερευνητή στον επώνυμο ιατρικό φάκελο του ασθενή.

4. Ακόμη, θα ήθελα να επιστήσω την προσοχή σας στο γεγονός ότι θα πρέπει να τηρηθεί αυστηρή εμπιστευτικότητα των προσωπικών δεδομένων των συμμετεχόντων. Ως εκ τούτου εισηγούμαι όπως λάβετε τη γνώμη του Επιτρόπου Προστασίας Προσωπικών Δεδομένων προτού προχωρήσετε στην λήψη και επεξεργασία των στοιχείων των συμμετεχόντων.

5. Σας ευχόμαστε κάθε επιτυχία στη διεξαγωγή της έρευνας σας.

Με εκτίμηση

  
Δρ. Μιχάλης Βονιάτης  
Πρόεδρος

Εθνικής Επιτροπής Βιοηθικής Κύπρου

---

Κέντρο Υγείας Έγκωμης, Νίκου Κρανιδιώτη, 2411 Λευκωσία,  
Ηλεκτρονικό Ταχυδρομείο: [cnbc@bioethics.gov.cy](mailto:cnbc@bioethics.gov.cy) Ιστοσελίδα: [www.bioethics.gov.cy](http://www.bioethics.gov.cy)