



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ  
ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ**



**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Μελέτη των λοιμώξεων στη Μονάδα Προώρων του  
Μαιευτηρίου Έλενα Βενιζέλου**

**Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια:  
ΛΑΔΟΠΟΥΛΟΥ ΣΕΡΑΦΕΙΑ-ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ  
ΜΑΙΑ**

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Επιβλέπων καθηγητής  
ΖΑΚΥΝΘΙΝΟΣ ΕΠΑΜΕΙΝΩΝΔΑΣ Καθηγητής του τμήματος Ιατρικής  
του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Μέλη

ΔΑΝΙΗΛ ΖΩΗ Αναπληρώτρια Καθηγήτρια του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας  
ΜΑΚΡΗΣ ΔΗΜΟΣΘΕΝΗΣ Επίκουρος Καθηγητής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**ΛΑΡΙΣΑ 2014**



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ  
ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ**



**Study of infections in the Neonatal Intensive Care Unit  
Maternity Elena Venizelos**

## Πίνακας περιεχομένων

|   |    |
|---|----|
| ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....                           | 4  |
| ABSTRACT .....                          | 5  |
| ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....                           | 6  |
| 1. ΝΕΟΓΝΙΚΗ ΣΗΨΑΙΜΙΑ .....              | 8  |
| 2. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ .....                     | 11 |
| 3. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ..... | 13 |
| 4. ΚΥΡΙΕΣ ΝΕΟΓΝΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ .....     | 21 |
| 5. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ .....                    | 27 |
| 6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....                    | 31 |
| 7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....                       | 43 |
| ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....                      | 46 |

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή-σκοπός:** Οι λοιμώξεις αποτελούν κύρια αιτία θνησιμότητας και μακροχρόνιας νοσηρότητας κατά τη νεογνική περίοδο. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να παρουσιαστούν η επιδημιολογία των νεογνικών λοιμώξεων κατά το έτος 2013 στη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών του Μαιευτηρίου ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ. Στόχος ήταν να προσδιοριστεί η συχνότητα των παθογόνων, τα είδη των αντιβιώσεων που χρησιμοποιήθηκαν και να συσχετιστεί η έκβαση με πιθανούς παράγοντες κινδύνου.

**Μέθοδος:** Συμπληρώνονταν για κάθε περιστατικό τα στοιχεία του ασθενούς, η ημερομηνία γέννησης, η ώρα γέννησης, το είδος του τοκετού, η ηλικία κύησης, η ημερομηνία εισαγωγής στη ΜΕΝΝ, η αιτία (διάγνωση) εισόδου στη ΜΕΝΝ. Τα νεογνά που είχαν θετικές καλλιέργειες ήταν 72. Τα ιστορικά που μπόρεσαν να μελετηθούν από το τμήμα αρχείου του νοσοκομείου ήταν 49.

**Αποτελέσματα:** Τελειόμηνα ήταν το 43% των νεογνών, ενώ πολύ πρόωρα ( $\leq 28$  εβδ.) ήταν το 12% των νεογνών, ενώ το 82% των νεογνών γεννήθηκε με καισαρική τομή. Η αναπνευστική δυσχέρεια, το εμπύρετο και η οφθαλμία ήταν τα συχνότερα συμπτώματα, Η προωρότητα ήταν η συχνότερη διάγνωση εισόδου. Το 85% των θετικών καλλιιεργειών αφορούσε σε gram (+) μικρόβια, το 12% σε gram (-) και το 3% σε μύκητες. Οι σταφυλόκοκκοι αρνητικοί στην κοαγκουλάση και ο *St. epidermidis* ευθύνονταν για το 65% των λοιμώξεων. Ίαση υπήρξε στο 74% των περιπτώσεων, ενώ σημειώθηκαν και δύο θάνατοι (4%). Η παρουσία gram (-) μικροβίων, η ταυτόχρονη λοίμωξη από διαφορετικά μικρόβια, το μικρό βάρος γέννησης και η προωρότητα συσχετίστηκαν με δυσμενή έκβαση.

**Συμπέρασμα :** όλα τα νεογνά εμφάνισαν πρόωρη σήψη, η οποία προκλήθηκε κυρίως από gram (+) θετικά μικρόβια και είχε άριστη έκβαση στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Γνωστοί παράγοντες κινδύνου, όπως το χαμηλό βάρος γέννησης και η ηλικία κύησης αναδεικνύονται ως πολύ σημαντικοί για την επιβίωση των νεογνών.

## **ABSTRACT**

**Introduction/Aim :** Infections are a major cause of mortality and long-term morbidity in the neonatal period. The purpose of this study was to present the epidemiology of neonatal infections in the year 2013 in the Neonatal Intensive Care Unit Maternity Elena Venizelos. The aim was to determine the incidence of pathogens, the types of antibiotics used and the outcomes associated with potential risk factors.

**Methods:** Date of birth, time of birth, type of delivery, gestational age, date of import in the NICU, and the cause (diagnosis) entry into the NICU were recorded for each patient. Seventy two infants had positive cultures. The medical histories finally examined was 49.

**Results:** Forty three per cent of the newborns were term, while 12% were very preterm ( $\leq 28$  week). The 82% of infants born by caesarean section. Respiratory distress, fever and ophthalmia were the most frequent symptoms. Prematurity was the most frequent entry diagnosis. The 85% of positive cultures involved in gram (+) bacteria, 12% in gram (-) and 3% in fungi. The coagulase negative Staphylococci and *St. epidermidis* were responsible for 65% of infections. Favorable outcome was recorded in 74% of cases, while there were two deaths (4%). The presence of gram (-) bacteria, simultaneous infection by different microbes, small birth weight and prematurity were associated with unfavorable outcome.

**Conclusion:** All infants developed early onset sepsis which was mainly caused by gram (+) bacteria and outcome was excellent in most cases. Known risk factors such as low birth weight and gestational age emerged as very important parameters for the survival of newborns.

## **ΠΡΟΛΟΓΟΣ**

Η παρούσα διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε στο Μαιευτήριο «ΕΛΕΝΑ-BENIZEΛΟΥ» στη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών στα πλαίσια των απαιτήσεων του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας «Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας» για την απόκτηση του ανάλογου τίτλου.

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον Καθηγητή του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Ζακυνθινό Επαμεινώνδα επιβλέποντα της διπλωματικής μου εργασίας για την υποστήριξη και καθοδήγησή του σε όλη αυτή την προσπάθεια. Τα μέλη της τριμελούς επιτροπής κα. Δανιήλ Ζωή Αναπληρώτρια Καθηγήτρια του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και κ. Μακρή Δημοσθένη Επίκουρο Καθηγητή του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για την προσεχτική ανάγνωση της εργασίας, τις διορθώσεις και τις υποδείξεις τους. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τους επιστημονικά υπεύθυνους στο Μαιευτήριο «ΕΛΕΝΑ-BENIZEΛΟΥ» ιατρούς Γ. Λιόση Δ/ντή του Νεογνολογικού Τμήματος και κα. Κ. Αβδελιώτη Δ/ντρια του Μικροβιολογικού Τμήματος για τις υποδείξεις της προσεγγιστικής μεθόδου στο θέμα μου. Ευχαριστώ ακόμη τους συναδέλφους μου στο Μαιευτήριο που ο καθένας από τη δική του θέση με βοήθησαν να προσπεράσω οποιοδήποτε εμπόδιο συναντούσα. Δεν θα ήθελα να παραλείψω ένα μεγάλο ευχαριστώ στο σύζυγό μου και στο γιό μου για τη συμπαράστασή τους σ αυτή μου την προσπάθεια, την υπομονή και τη βοήθειά τους σε όποιο πρόβλημα αντιμετώπιζα.

Αφιερωμένη στο ΣΤΕΦΑΝΟ  
με την ευχή  
*να κάνει τα οράματά του  
πραγματικότητα.*

## 1. ΝΕΟΓΝΙΚΗ ΣΗΨΑΙΜΙΑ

Οι λοιμώξεις αποτελούν κύρια αιτία θνησιμότητας και μακροχρόνιας νοσηρότητας κατά τη νεογνική περίοδο. Πρόκειται για ετερογενή ομάδα λοιμώξεων, λόγω της διαφορετικής επιδημιολογίας και παθοφυσιολογίας, αλλά και του διαφορετικού χρόνου εμφάνισής τους κατά τη νεογνική περίοδο. Η νεογνική σηψαιμία είναι ένα κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από γενικευμένα συμπτώματα λοίμωξης σε παιδιά μικρότερα του 1 μηνός και τεκμηριώνεται με ανεύρεση θετικής καλλιέργειας αίματος. Η συχνότητα της μικροβιακής σηψαιμίας υπολογίζεται σε 1 έως 10 περιπτώσεις για κάθε 1000 γεννήσεις ζώντων νεογνών, ενώ ο κίνδυνος για τα πρόωρα νεογνά είναι 4 έως 10 φορές μεγαλύτερος και εκτιμάται σε 1 για κάθε 250 γεννήσεις. Διακρίνονται σε πρώιμες νεογνικές λοιμώξεις οι οποίες είναι μητρο-νεογνικές στην καταβολή τους (συγγενείς) και οι οποίες εμφανίζονται μέσα στις πρώτες 5 ημέρες της ζωής του νεογνού λόγω επιμόλυνσης του αμνιακού υγρού ή του αίματος. Στα τελειόμηνα νεογνά, τα κύρια παθογόνα είναι οι στρεπτόκοκκοι ομάδας Β, η *Escherichia coli*, οι εντερόκοκκοι και η λιστέρια. Στα πρόωρα νεογνά η πλάστιγγα γέρνει περισσότερο προς τα gram αρνητικά βακτήρια (μεταξύ των οποίων και ο αιμόφιλος), τα οποία και ευθύνονται για τα δύο τρίτα των λοιμώξεων. Η πρώιμη νεογνική λοίμωξη είναι μία κεραυνοβόλος, πολυσυστηματική νόσος που παρουσιάζεται με εικόνα καταπληξίας ή/και σοβαρής αναπνευστικής δυσχέρειας. Τα νεογνά είναι συνήθως πρόωρα ή χαμηλού βάρους γέννησης με ιστορικό μαιευτικών επιπλοκών όπως πρόωρος ή παρατεταμένος τοκετός, πρώιμη ρήξη υμένων, χοριοαμνιονίτιδα ή εμπύρετος νόσος της μητέρας. Οι υπεύθυνοι μικροοργανισμοί προέρχονται από τον κόλπο της μητέρας και η θνησιμότητα φτάνει μέχρι και το 50%<sup>1-3</sup>.

Η όψιμη σηψαιμία παρουσιάζεται μετά την 5η ημέρα της ζωής, αλλά συνήθως αναγνωρίζεται μετά την 1η εβδομάδα. Παρόλο που και στην περίπτωση αυτή τα νεογνά μπορεί να έχουν ιστορικό μαιευτικών επιπλοκών, αυτές είναι λιγότερο χαρακτηριστικές συγκριτικά με τη σηψαιμία πρώιμης έναρξης. Τα υπεύθυνα μικρόβια προέρχονται είτε από τον κόλπο της μητέρας είτε από το περιβάλλον, ιδιαίτερα αν το νεογνό βρίσκεται ήδη σε μονάδα εντατικής νοσηλείας και είναι σε μηχανικό αερισμό ή παίρνει παρεντερική διατροφή (νοσοκομειακές όψιμες λοιμώξεις). Οι όψιμες νεογνικές λοιμώξεις εμφανίζονται στον πρώτο μήνα της ζωής,



ειδικά από επιμόλυνση των χεριών. Τα επικρατούντα παθογόνα είναι οι αρνητικοί στην κοαγκουλάση σταφυλόκοκκοι, ειδικά ο *St.epidermidis* σε νεογνά που φέρουν ομφαλικούς ή κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες. Ωστόσο, συχνά παθογόνα είναι η ψευδομονάδα, η κλεμπσιέλλα και η σεργάτια. Στα νεογνά πολύ μικρού βάρους γέννησης, τα οποία και διατρέχουν υψηλό κίνδυνο λοιμώξεων, η επίπτωση της βακτηριακής σηψαιμίας είναι 17%, περίπου 3 φορές υψηλότερη από εκείνη της συγγενούς σηψαιμίας, η *Escherichia coli*, οι στρεπτόκοκκοι της ομάδας B και η λιστέρια ευθύνονται για το 94,5% των λοιμώξεων πρώιμης έναρξης και το 89% για τις λοιμώξεις όψιμης έναρξης, των περιπτώσεων νεογνικής μηνιγγίτιδας αντίστοιχα. Στην περίπτωση των όψιμων λοιμώξεων η εικόνα της μηνιγγίτιδας είναι συχνότερη, όμως η θνησιμότητα είναι χαμηλότερη, περίπου 15-20%.Συνεπώς, μερικά μικρόβια όπως το κολοβακτηρίδιο, ο στρεπτόκοκκος της ομάδας B και η λιστέρια ενοχοποιούνται και για τις δύο μορφές σηψαιμίας, ενώ άλλα όπως ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος και η ψευδομονάδα συνήθως επικρατούν στην όψιμη σηψαιμία. Επειδή το μικροβιακό προφίλ διαφέρει, αντίστοιχα διαφοροποιείται και η αντιβιοτική αγωγή<sup>4-6</sup>.

Η συχνότητα διαφόρων παθογόνων έχει διαφοροποιηθεί με το πέρασμα του χρόνου λόγω χρήσης αντιβιοτικών, εμφάνισης ασυνήθων παθογόνων και διαφορών στη μικροβιακή χλωρίδα διαφορετικών μονάδων νοσηλείας ανά τον κόσμο. Επίσης, τις τελευταίες δεκαετίες δεν έχει υποχωρήσει η συχνότητα των νεογνικών λοιμώξεων και αυτό κυρίως οφείλεται στην συχνότερη επιβίωση ολοένα και περισσότερων πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών. Ωστόσο, η επιτυχής αντιμετώπιση των λοιμώξεων έχει οδηγήσει στην υποχώρηση θνητότητας της νεογνικής σηψαιμίας. Είναι χαρακτηριστικό ότι κατά την περίοδο πριν από τη χρήση αντιβιοτικών ήταν 90-100%, σήμερα κυμαίνεται από 13 έως 50%<sup>3,7</sup>.

Αν και η υποψία λοίμωξης είναι πολύ συχνή στη νεογνική φροντίδα, σπάνια αυτή αποδεικνύεται μικροβιολογικά: 1-2 περιπτώσεις, τόσο για την πρώιμη, όσο και για την όψιμη νεογνική σήψη. Η αντιβιοτική θεραπεία πρέπει να ξεκινά το δυνατόν συντομότερα, απλώς και μόνο όταν τίθεται η υποψία λοίμωξης. Αντιβιοτικά με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας ή ακόμα και σε ενήλικες χρησιμοποιούνται πια και στα νεογνά επειδή οι κλινικοί ιατροί θεωρούν ότι διαθέτουν ένα πιο «χρήσιμο» φάσμα δράσης έναντι των παλιών αντιβιοτικών. Ωστόσο, παρά την ευρεία χρήση τους, ελάχιστα αντιβιοτικά έχουν

εκτιμηθεί συστηματικά. Είναι εξαιρετικά δύσκολο να υπάρξει συγκεκριμένη σύσταση αντιβιοτικού που να αναδεικνύεται μέσα από πολυκεντρικές μελέτες , λόγω διαφοροποιήσεων της χλωρίδας στα διάφορα νοσοκομειακά περιβάλλοντα και την ανάγκη έναρξης εμπειρικής θεραπείας<sup>3,8</sup>.

**Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά πρώιμης και όψιμης σηψαιμίας**

| <b>Χαρακτηριστικά</b>          | <b>Πρώιμη</b>  | <b>Όψιμη</b>   |
|--------------------------------|--|--|
| Χρόνος εμφάνισης (ημέρες)      | ≤ 4  | > 5  |
| Επιπλοκές κύησης ή και τοκετού | ΝΑΙ  | ΝΑΙ/ΟΧΙ  |
| Πηγή μικροβίων                 | Κόλπος της μητέρας                                   | Κόλπος της μητέρας και περιβάλλον                                  |
| Κλινική εικόνα                 | Κεραυνοβόλος<br>Πολυσυστηματική<br>Συχνή η πνευμονία | Βραδεία εξέλιξη<br>Εστιακή εντόπιση<br>Συχνή η μηνιγγίτιδα (συχνά) |
| Θνησιμότητα                    | 15-50%   | 10-20%   |

## 2. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών τα κύρια παθογόνα που προκαλούν σηψαιμία κατά τη νεογνική περίοδο έχουν αλλάξει. Στη δεκαετία 1930-1940 ο β αιμολυτικός στρεπτόκοκκος της ομάδας A ήταν η πιο συχνή αιτία, ενώ η ευρεία χρήση των αντιβιοτικών περιόρισε τους Gram+ κόκκους και από το τέλος της δεκαετίας του 50 εμφανίζονται τα Gram – εντεροβακτηριοειδή. Τις δύο τελευταίες δεκαετίες κυριαρχούν τα Gram – μικρόβια, όπως το κολοβακτηρίδιο, ενώ από τα gram θετικά ο β αιμολυτικός στρεπτόκοκκος της ομάδας B και ο αρνητικός στην κοαγκουλάση σταφυλόκοκκος. Ωστόσο υπάρχει σαφής διαφοροποίηση των παθογόνων στην πρόιμη και όψιμη νεογνική λοίμωξη. Στην πρώτη περίπτωση, ο β αιμολυτικός στρεπτόκοκκος της ομάδας B και το κολοβακτηρίδιο ευθύνονται από κοινού για το 70% περίπου της πρόιμης σήψης στα νεογνά, ενώ το 70% του πρώτου σηπτικού επεισοδίου κατά την όψιμη λοίμωξη οφείλεται σε gram θετικά μικρόβια, ενώ ο αρνητικός στην κοαγκουλάση σταφυλόκοκκος ευθύνεται για το 48% των λοιμώξεων. Η θνησιμότητα πάντως είναι υψηλότερη όταν πρόκειται για ψευδομονάδα, κολοβακτηρίδιο, σερράτια ή μύκητες.

*Λοίμωξη που συμβαίνει κατά τη νεογνική περίοδο συμβαίνει :*

- Ενδομήτρια
- Κατά τη δίοδο του νεογνού από το γεννητικό σωλήνα της μητέρας
- Είτε τέλος κατά την έκθεσή του στο νοσοκομειακό περιβάλλον ή του σπιτιού.

Υπάρχουν διάφοροι περιγεννητικοί επιβαρυντικοί παράγοντες που συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο σηψαιμίας κατά τη νεογνική περίοδο. Κάποιοι σχετίζονται με τις περιγεννητικές λοιμώξεις (όπως χοριοαμνιονίτιδα, πρόιμη ρήξη υμένων, παρατεταμένος τοκετός) και άλλοι με τις επίκτητες νοσοκομειακές λοιμώξεις (όπως προωρότητα, θεραπευτικές επεμβάσεις, παραμονή σε μονάδα εντατικής νοσηλείας). Στη συνέχεια παρουσιάζονται οι προδιαθεσικοί παράγοντες νεογνικών λοιμώξεων<sup>8-</sup>  
<sup>11</sup>. Μπορούν να διακριθούν στους εξής :

### **Μητρικοί**

1. Παρατεταμένη ρήξη θυλακίου >24 ώρες
2. Χοριοαμνιονίτιδα
3. Εμπύρετο
4. Πυώδες ή δύσοσμο αμνιακό υγρό

5. Ουρολοίμωξη
6. Κοινωνικοοικονομική κατάσταση
7. Διατροφή και υγιεινή

### **Νεογνικοί**

1. Προωρότητα
2. Άρρεν φύλο
3. Περιγεννητική ασφυξία (apgar score στο 5ο min <6)

### **ΙΑΤΡΟΓΕΝΕΙΣ**

1. Καθητηριασμός ομφαλικών αγγείων
2. Διασωλήνωση
3. Παρεντερική διατροφή
4. Τοποθέτηση ηλεκτροδίων

### **Περιβαλλοντικοί**

1. Χώρος νοσηλείας
2. Αναλογία νοσηλευτών - νεογνών

Η σημασία των μητρικών παραγόντων φαίνεται και από το γεγονός ότι η μόνη παρέμβαση που αποδεδειγμένα ελαττώνει την επίπτωση της πρώιμης σήψης είναι η χορήγηση στη μητέρα αντιβιοτικών ενδοφλεβίως. Επαρκής προφύλαξη είναι η χορήγηση πενικιλίνης, αμπικιλίνης ή κεφαζολίνης 4 ώρες προ του τοκετού. Σε περίπτωση σοβαρής αλλεργίας στην πενικιλίνη μπορεί να χορηγηθεί κλινδαμυκίνη, αλλά μόνο μετά από δοκιμασία ευαισθησίας του στρεπτόκοκκου από δείγματα ορθού και κόλπου της μητέρας, διαφορετικά χορηγείται βανκομυκίνη.<sup>3,12,13</sup> Οι ενδείξεις προφυλακτικής χορήγησης αντιβίωσης στη μητέρα είναι οι εξής :

- 1) Θετικές καλλιέργειες στην προγεννητική περίοδο ή μοριακή τεκμηρίωση κατά την εισαγωγή για β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο ομάδας B ( με εξαίρεση την περίπτωση καισαρικής τομής)
- 2) Άγνωστο ποσοστό εποικισμού της μητέρας σε κύηση μικρότερη των 37 εβδομάδων, ρήξη υμένων άνω των 18 ωρών ή θερμοκρασία μεγαλύτερη των 38 °C
- 3) βακτηριουρία από β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο ομάδας B στην τρέχουσα κύηση
- 4) προηγούμενο νεογνό με διηθητική νόσο από β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο ομάδας B

### 3. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Το έμβρυο προστατεύεται απόλυτα από το εξωτερικό περιβάλλον, οπότε στερείται μικροβίων. Ο πρώτος αποικισμός συμβαίνει μετά τη ρήξη των υμένων της εγκύου και η πρώτη επαφή του νεογνού φυσιολογικά γίνεται με τη μικροβιακή χλωρίδα του γεννητικού σωλήνα της μητέρας κατά τη διάρκεια του τοκετού. Σε περίπτωση παρατεταμένου τοκετού, τα μικρόβια του κόλπου μπορεί να προκαλέσουν ανιούσα λοίμωξη των υμένων, του ομφαλικού κολοβώματος ή του πλακούντα. Στην περίπτωση αυτή η είσοδος των μικροβίων στο έμβρυο γίνεται από το αναπνευστικό δέντρο ή τον πεπτικό σωλήνα με την κατάποση μολυσμένου αμνιακού υγρού. Σπανιότερη είναι η αιματογενής διαπλακουντιακή μόλυνση του εμβρύου, μέσω της κυκλοφορίας της μητέρας, όπως συμβαίνει σε φυματίωση, λιστερίωση, ερυθρά, τοξοπλάσμωση. Τα μικρόβια του ουροποιογεννητικού συστήματος της μητέρας αποικίζουν το δέρμα και τους βλεννογόνους του νεογνού (ρινοφάρυγγα, επιπεφυκότες, έξω ακουστικό πόρο, ομφαλικό κολόβωμα και τα έξω γεννητικά όργανα στα κορίτσια). Η φυσιολογική χλωρίδα του δέρματος στα νεογνά περιλαμβάνει το λευκό σταφυλόκοκκο (*Staphylococcus albus* ή αλλιώς *staphylococcus epidermidis*), τα διφθεροειδή και το κολοβακτηρίδιο<sup>3</sup>.

#### Κλινική εικόνα

Κατά τη νεογνική περίοδο, τα συμπτώματα της σηψαιμίας είναι πενιχρά, ειδικά στα πρώιμα στάδια της νόσου και δύσκολα διακρίνονται από παρόμοια που προκαλούν άλλα συνηθισμένα νεογνικά προβλήματα. Συνήθως υπάρχει αρχικά διαφορά στο επίπεδο εγρήγορσης του νεογνού (βυθιότητα ή ανησυχία) ενώ αργότερα παρουσιάζονται πιο ευδιάκριτα συμπτώματα και τα συνηθέστερα είναι η αστάθεια της θερμοκρασίας ( υπό- υπερθερμία ), ο λήθαργος (επηρεασμένη γενική κατάσταση) και η άρνηση θηλασμού. Άλλα συχνά συμπτώματα είναι η αναπνευστική δυσχέρεια, η άπνοια, ο ίκτερος, οι εμετοί, η διάρροια και οι δερματικές εκδηλώσεις. Η αναπνευστική δυσχέρεια εκδηλώνεται ως ταχύπνοια, αναπέταση των ρινικών πτερυγίων, χρησιμοποίηση επικουρικών μυών αναπνοής (εισολική σφαγής και μεσοπλευρίων) και ο γογγυσμός. Μπορεί να είναι το μοναδικό σημείο σήψης, με ή χωρίς πνευμονία. Τα απνοϊκά επεισόδια είναι από τα πιο ενδεικτικά σημεία σηψαιμίας αν και συνήθως εμφανίζονται όψιμα στην πορεία της νόσου. Ακολουθεί ταχέως κυκλοφορική καταπληξία, εκτός αν αρχίσει άμεσα η χορήγηση αντιβιοτικών.

Ο πυρετός σε ένα νεογνό, όταν αποκλειστούν οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, είναι ο πιο ευαίσθητος δείκτης λοίμωξης, ιδιαίτερα αν η θερμοκρασία είναι  $>39^{\circ}\text{C}$ . Το 10% των τελειόμηνων νεογνών με πυρετό έχει σοβαρή βακτηριακή λοίμωξη. Η υποθερμία είναι επίσης συχνή, ειδικά στα πρόωρα. Από το κυκλοφορικό υπάρχουν σημεία όπως ταχυκαρδία, αρρυθμία, ελαττωμένη περιφερική αιμάτωση, κυάνωση, ωχρότητα, υπόταση. Ίκτερο παρουσιάζει σχεδόν το 1/3 των σηψαιμικών νεογνών και αποτελεί συχνό εύρημα σε λοιμώξεις του ουροποιητικού. Ο ίκτερος μπορεί να είναι το μόνο κλινικό σημείο της νεογνικής σηψαιμίας, εμφανίζεται αιφνίδια ή ανέρχεται βραδέως και υποχωρεί με την επιτυχή αντιμικροβιακή αγωγή. Τα ευρήματα από το ΚΝΣ περιλαμβάνουν γενικά συμπτώματα, όπως λήθαργο ή ευερεθιστότητα, υποτονία, υψίσυχο κλάμα ή εστιακά νευρολογικά σημεία όπως τρόμο και σπασμούς. Οι διαταραχές από το γαστρεντερικό αφορούν σε ανορεξία, αναγωγές, εμετοί, διάρροια, διάταση κοιλίας, ηπατομεγαλία και σπανιότερα σπληνομεγαλία είναι σημαντικά πρώιμα σημεία σηψαιμίας. Οι εκδηλώσεις από το δέρμα είναι ποικίλες και περιλαμβάνουν ερύθημα, πετέχιες, εκχυμώσεις, πορφύρα, σκληροίδημα και κυτταρίτιδα. Γενικά υπάρχει ποικιλία συμπτωμάτων και σημεία όμως από ένα συγκεκριμένο σύστημα δεν αποτελούν απαραίτητα και ένδειξη ότι η λοίμωξη εδράζεται στο συγκεκριμένο σύστημα<sup>3,14-17</sup>.

## **Πίνακας 2. Κλινικοί δείκτες σηψαιμίας σε νεογνά**

---

### **Κλινικός δείκτης**

---

Αναπνευστική δυσχέρεια διάρκειας  $> 4$  ώρες μετά τη γέννηση

Ανάγκη μηχανικού αερισμού σε τελειόμηνο νεογνό

Σημεία καταπληξίας

Σπασμοί

Αλλαγή επιπέδου εγρήγορσης

Αλλαγή μυϊκού τόνου

Δυσκολία σίτισης

Μετεωρισμός

Διαταραχές καρδιακού ρυθμού

Σημεία αναπνευστικής δυσχέρειας

Υποξία ( κυάνωση , χαμηλός κορεσμός)

Ίκτερος εντός 24ωρου από τη γέννηση

---

---

Άπνοια  
Σημεία εγκεφαλοπάθειας  
Ανάγκη καρδιοαναπνευστικής ανάνηψης  
Επίμονη πνευμονική υπέρταση  
Υπερθερμία/υποθερμία  
Αιμορραγία, διαταραχές πήξης, θρομβοπενία  
Ολιγουρία πέραν του 24ώρου μετά τη γέννηση  
Υπογλυκαιμία/υπεργλυκαιμία  
Μεταβολική οξέωση  
Τοπικά σημεία λοίμωξης (δέρμα, οφθαλμοί)

---

---

### **Πίνακας 3. Συμπτώματα σηψαιμίας και συχνότητα εμφάνισης**

| <b>Συμπτώματα</b>      | <b>Συχνότητα %</b> |
|------------------------|--------------------|
| Υπερθερμία             | 51                 |
| Υποθερμία              | 15                 |
| Αναπνευστική δυσχέρεια | 33                 |
| Άπνοια                 | 22                 |
| Κυάνωση                | 24                 |
| Ίκτερος                | 35                 |
| Ηπατομεγαλία           | 33                 |
| Λήθαργος               | 25                 |
| Ευερεθιστότητα         | 16                 |
| Ανορεξία               | 28                 |
| Εμετοί                 | 25                 |
| Γαστρική διάταση       | 17                 |
| Διάρροια               | 11                 |

---

---

### **Διάγνωση**

Η πρόωπη διάγνωση της σηψαιμίας κατά τη νεογνική περίοδο δεν είναι πάντα εύκολη .Η καθυστερημένη έναρξη θεραπείας, μέχρις ότου γίνουν πιο φανερά τα συμπτώματα της νόσου, αυξάνει τη θνησιμότητα και από την άλλη, η θεραπεία των νεογνών βάσει των αμβληχρών σημείων μόνον ή με την ύπαρξη παραγόντων κινδύνου έχει ως αποτέλεσμα την υπερθεραπεία.

Η διάγνωση των νεογνικών λοιμώξεων στηρίζεται σε 3 παραμέτρους:

α) Στο περιγεννητικό ιστορικό

β) Στην κλινική εικόνα και

γ) Στον εργαστηριακό έλεγχο.

*Ο εργαστηριακός έλεγχος περιλαμβάνει ειδικές και μη ειδικές εξετάσεις.*

### **Ειδικές εργαστηριακές εξετάσεις**

Η ακριβής διάγνωση της σηψαιμίας στηρίζεται στην απομόνωση του υπευθύνου μικροβιακού παράγοντα στο αίμα. Απαραίτητη επίσης είναι η λήψη καλλιιεργειών από το ΕΝΥ, τα ούρα και από κάθε σημείο που φλεγμαίνει ή πυορροεί (ομφαλός, οφθαλμός, αυτιά, πυοδερμικά στοιχεία, βρογχικές εκκρίσεις). Η λήψη των καλλιιεργειών αφενός κατευθύνει την αντιμικροβιακή αγωγή στην περίπτωση απομόνωσης κάποιου παθογόνου μικρόβιο, αλλά και γιατί είναι οδηγός για τη διακοπή της θεραπείας όταν οι καλλιιεργειες είναι στείρες και η κατάσταση του νεογνού καλή<sup>3,16,18-20</sup>.

### **Μη ειδικές εργαστηριακές εξετάσεις**

Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων και ο έλεγχος των πολυμορφοπύρηνων δίνουν συνήθως την πρώτη ένδειξη για λοίμωξη. Στα νεογνά με ηλικία κύησης άνω των 36 εβδομάδων, το κατώτερο φυσιολογικό όριο των ουδετερόφιλων είναι  $3500/\text{mm}^3$ , ενώ τα αντίστοιχα όρια για εκείνα μεταξύ 28-36 εβδομάδων και κάτω των 28 εβδομάδων είναι 1000 και 500 αντίστοιχα. Ο ολικός αριθμός αυξάνει αμέσως μετά τη γέννηση και κορυφώνεται στις πρώτες 6-8 ώρες της ζωής. τα κατώτερα φυσιολογικά όρια τότε διαμορφώνονται σε 7500, 3500 και  $1500/\text{mm}^3$  αντίστοιχα προς τις προαναφερθείσες ηλικίες. Τότε είναι που ο αριθμός τους είναι και πιο αξιόπιστος. Η αυξημένη αναλογία ανώριμων προς συνολικά ουδετερόφιλα ( I/T ratio) υποδεικνύει πιθανή λοίμωξη. Φυσιολογικά η αναλογία είναι 0,16 τις πρώτες 24 ώρες και πέφτει στο 0,12 στις 120 ώρες. Επίπεδα της τάξης των 0,2 δείχνουν σήψη. Ωστόσο, η αναλογία επηρεάζεται από παρατεταμένο τοκετό, ακόμα και παρατεταμένο κλάμα. Η λευκοκυττάρωση ( $> 15.000/\text{mm}^3$ ) αλλά κυρίως η λευκοπενία ( $< 5000/\text{mm}^3$ ) είναι ευαίσθητοι δείκτες λοίμωξης, καθώς επίσης ο απόλυτος αριθμός των πολυμορφοπύρηνων ( $< 1500/\text{mm}^3$ ) και η σχέση άωρων μορφών προς ολικά πολυμορφοπύρηνα  $> 0.2$ .

Η C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) είναι αξιόπιστος και πρώιμος δείκτης για τη διάγνωση και την παρακολούθηση της λοίμωξης. Επειδή όμως η CPR αυξάνεται και



σε καταστάσεις όπως περιγεννητική ασφυξία, η εισρόφηση μηκωνίου, η παρατεταμένη ρήξη θυλακίου, πρέπει να αξιολογείται σε συνδυασμό με τις άλλες εργαστηριακές εξετάσεις. Η αυξημένη ΤΚΕ (>15 mm/1ώρα) είναι λιγότερο ευαίσθητος δείκτης από την CPR, αλλά είναι πιο ειδική στη διάγνωση της λοίμωξης. Μειονεκτήματα της εξέτασης είναι η βραδύτητα αύξησης της τιμής σε λοιμώξεις. Αρίθμηση των αιμοπεταλίων. Η θρομβοπενία (<80.000/mm<sup>3</sup>) είναι αρκετά συχνό εύρημα στα νοσούντα σηψαιμικά νεογνά.

Η προκαλσιτονίνη (PCT) είναι ουσία οξεία φάσης που εκκρίνεται από τα ηπατοκύτταρα και τα μακροφάγα και που η συγκέντρωσή της αυξάνεται μέσα σε 4 ώρες μετά την έκθεση σε βακτηριακή ενδοτοξίνη, γεγονός που την καθιστά έναν πολύ ευαίσθητο δείκτη λοίμωξης. Η συγκέντρωσή της κορυφώνεται στις 6-8 ώρες και παραμένει ανεβασμένη για τουλάχιστον 24 ώρες. Η αύξηση της είναι ταχύτερη από εκείνη της CRP.

Η ανίχνευση του αντιγόνου του μικροβίου στο αίμα και στα διάφορα υγρά του σώματος (ανίχνευση αντιγόνου κολοβακτηριδίου K1, στρεπτόκοκκου ομάδας B, αιμόφιλου ινφλουέντσας τύπου β, ναϊσσέριας μηνιγγίτιδας και στρεπτόκοκκου πνευμονίας) συμβάλλει στην ταχεία ταυτοποίηση του υπεύθυνου μικροοργανισμού. Μειονέκτημα της μεθόδου αποτελεί το μεγάλο ποσοστό ψευδώς θετικών και αρνητικών αποτελεσμάτων<sup>3,20</sup>.

## **Θεραπεία**

*Αυτή διακρίνεται σε ειδική και μη ειδική:*

### **A. Ειδική θεραπεία**

Η εκλογή του κατάλληλου αντιβιοτικού για τη θεραπεία της νεογνικής σηψαιμίας στηρίζεται στη γνώση των κυριότερων μικροβίων που ευθύνονται για τη νόσο. Η αρχική εμπειρική θεραπεία της πρώιμης έναρξης σηψαιμίας πρέπει να περιλαμβάνει συνδυασμό κατάλληλων αντιβιοτικών για Gram+ κόκκους (ιδιαίτερα για το στρεπτόκοκκο της ομάδας B) και για Gram- εντεροβακτηριοειδή. Η θεραπεία της όψιμης έναρξης σηψαιμίας πρέπει να είναι δραστική για ενδονοσοκομειακούς μικροοργανισμούς, όπως ο χρυσίζων και ο λευκός σταφυλόκοκκος και τα Gram- βακτηρίδια (όπως ψευδομονάδα). Ο συνδυασμός αμπικιλίνης με μια αμινογλυκοσίδη είναι η αρχική εμπειρική θεραπεία της σηψαιμίας της 4 πρώτες μέρες της ζωής, συνδυασμός που καλύπτει τόσο τα Gram+ όσο και τα Gram- παθογόνα και

που έχει τεκμηριωθεί η συνέργειά του. Η χορήγηση αμινογλυκοσιδών λόγω του κινδύνου ωτοτοξικότητας και νεφροτοξικότητας πρέπει να παρακολουθείται με τον προσδιορισμό των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα, ειδικά στα χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά<sup>3,13,21</sup>.

Οι κεφαλοσπορίνες 3ης γενιάς (κεφοταξίνη, κεφτριαξόνη, κεφταζιδίμη ) παρέχουν αρκετά πλεονεκτήματα, όπως ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα στο οποίο περιλαμβάνονται Gram- μικρόβια ανθεκτικά στις αμινογλυκοσίδες, απουσία τοξικότητας και τέλος υψηλές συγκεντρώσεις στο ENY. Η συχνή χρήση τους όμως μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη ανθεκτικών μικροοργανισμών γι' αυτό και η χορήγησή τους συνιστάται σε σοβαρές καταστάσεις όπως η μηνιγγίτιδα, σε περίπτωση εμπύηματος ή αποστήματος και όταν υπάρχουν ανθεκτικά στελέχη στις αμινογλυκοσίδες.

Η βανκομυκίνη δρα κυρίως μέσω αναστολής της σύνθεσης του κυτταρικού τοιχώματος των μικροβίων και της μεταβολής της διαβατότητας των κυτταρικών μεμβρανών. Η χορήγησή τους πρέπει να παρακολουθείται με μέτρηση των επιπέδων στο αίμα, λόγω της νεφροτοξικότητας και ωτοτοξικότητας που προκαλεί, ειδικά όταν χορηγείται ταυτόχρονα με αμινογλυκοσίδες, στα χαμηλά βάρους γέννησης νεογνά. Σε περίπτωση ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών σε όλα τα αντιβιοτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί αζτρεονάμη ή ιμιπενέμη. Η αζτρεονάμη δρα αποκλειστικά στα Gram- μικρόβια και διαχέεται άριστα σε όλα τα υγρά του σώματος, με ελάχιστο κίνδυνο ανάπτυξης ανθεκτικών Gram- στελεχών. Γι' αυτό η χορήγηση της αζτρεονάμης ενδείκνυται για την εμπειρική αντιμετώπιση των ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων όταν υπάρχει ανθεκτικότητα στα υπόλοιπα αντιβιοτικά. Η ιμιπενέμη έχει ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα που περιλαμβάνει Gram+ και Gram- αερόβια και αναερόβια. Εκτός από την αποτελεσματικότητα της στο λευκό σταφυλόκοκκο και τον εντερόκοκκο έχει και καλή διείσδυση στο ENY<sup>4,22-24</sup>.

Προτείνεται συνδυαστική θεραπεία για την αρχική εμπειρική προσέγγιση των βακτηριακών λοιμώξεων, η οποία θα πρέπει να βασίζεται :

1. Στην ευαισθησία των μικροβίων και τον επιπολασμό τους στο συγκεκριμένο περιβάλλον, γνωστά από προηγούμενες καταγραφές.
2. Αντιμικροβιακό φάσμα και φαρμακοκινητική του αντιβιοτικού, κόστος, κλινική αποτελεσματικότητα
3. Υποκείμενα νοσήματα, βάρος γέννησης, ή άλλες θεραπείες.

Οι πενικιλίνες, οι κεφαλοσπορίνες, οι μονομπακτάμες, οι αμινογλυκοσίδες και τα γλυκοπεπίδια χρησιμοποιούνται συχνά στις νεογνικές λοιμώξεις. Σε επιλεγμένες περιπτώσεις (πολλαπλά στελέχη, ανθεκτικότητα), οι καρβαπενέμες και οι κινολόνες έχουν επίσης θέση, οι τελευταίες θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως φάρμακα «διάσωσης». Τα μακρολίδια, η κλινδαμυκίνη, η μετρονιδαζόλη και η ριφαμικίνη σπάνια ενδείκνυται. Κατ'εξαίρεση μπορεί να χρησιμοποιηθούν η χλωραμφενικόλη και η κοτριμοξαζόλη.

Η δόση πρέπει να εξατομικεύεται, ειδικά στα νεογνά πολύ χαμηλού βάρους γέννησης και σε νεφρική ανεπάρκεια. Αυτό δεν είναι πάντα εύκολο, ειδικά στην περίπτωση των αμινογλυκοσιδών και της βανκομυκίνης. Παρόλο που τα αντιβιοτικά έχουν βελτιώσει πολύ την έκβαση, χρειάζονται συμπληρωματικά μέτρα για τη μείωση της θνητότητας και της νοσηρότητας των νεογνικών λοιμώξεων, γιατί και η έρευνα πάνω στην καταγραφή και πρόληψη των λοιμώξεων επιβάλλεται να είναι συνεχής. Η πρόληψη της ιατρογενούς τοξικότητας όχι μόνον είναι ευπρόσδεκτη, αλλά επιβάλλεται.

Η επίπτωση της σήψης στα ασυμπτωματικά νεογνά είναι μεν μικρή, αλλά όχι αμελητέα, και φτάνει το 10% στα νεογνά με εμπύρετο (37,8°C θερμοκρασία ορθού), με αποδεδειγμένα θετική καλλιέργεια ενώ τα τελειόμηνα εμφανίζουν συνήθως πυρετό, τα πρόωρα εμφανίζουν συχνότερα υποθερμία, λόγω ανωριμότητας του μηχανισμού θερμορύθμισης. Ωστόσο θερμοκρασία άνω των 39 °C επί μία ώρα είναι ενδεικτική σοβαρής βακτηριακής λοίμωξης (μηνιγγίτιδας, πνευμονίας ή βακτηριαιμίας) ή και ιογενούς (ερπητική εγκεφαλίτιδα είναι πιθανή), οπότε συστήνεται η οσφυονωτιαία παρακέντηση. Η αναπνευστική δυσχέρεια μπορεί να είναι παρούσα και να δημιουργήσει σύγχυση με την παροδική ταχύπνοια του νεογνού η ταχεία επιδείνωση δικαιολογεί την άμεση έναρξη αντιβίωσης, καθώς μπορεί το νεογνό να εκδηλώσει καταπληξία, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και τελικά ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων<sup>3</sup>.

Η διάρκεια της θεραπείας είναι 7-10 ημέρες. 24-28 ώρες από την έναρξη της αγωγής λαμβάνεται νέα καλλιέργεια αίματος και αν αυτή παραμένει θετική τότε:

1. Γίνεται αναθεώρηση των χορηγουμένων φαρμάκων
2. Ελέγχονται οι δόσεις των φαρμάκων
3. Απομακρύνονται ξένα σώματα (ενδαγγειακοί καθετήρες)
4. Εκτιμάται η ύπαρξη κρυφής εστίας λοίμωξης.

## **B. Μη ειδική θεραπεία**

Πρόκειται για την υποστηρικτική θεραπεία, η οποία περιλαμβάνει:

1. Χορήγηση O<sub>2</sub> ή και μηχανική υποστήριξη της αναπνοής
2. Διατήρηση θερμοουδέτερου περιβάλλοντος
3. Έλεγχο των χορηγούμενων υγρών, ηλεκτρολυτών και θερμίδων
4. Ρύθμιση της OBI(οξεοβασικής ισορροπίας)
5. Ρύθμιση της υπονατριαιμίας, υπογλυκαιμίας, μεταβολικής οξέωσης και υπασβεστιαμίας
6. Συστηματική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και των ζωτικών λειτουργιών
7. Χορήγηση αίματος, πλάσματος και κολλοειδών διαλυμάτων.

## 4.ΚΥΡΙΕΣ ΝΕΟΓΝΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

### Μηνιγγίτιδα

Κύρια παθογόνα: β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος της ομάδας B και *Escherichia coli*. Επίσης, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, Gram αρνητικά εντεροβακτηρίδια (κυρίως *Klebsiella pneumoniae*) και πιο σπάνια μηνιγγιτιδόκοκκος, πνευμονιόκοκκος και αιμόφιλος γρίπης τύπου b. Σε πρόωρα νεογνά που νοσηλεύονται σε Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN), ειδικά όταν υπόκεινται σε επεμβατικές πράξεις ή φέρουν καθετήρες, υπάρχει κίνδυνος αποικισμού και ακολούθως λοίμωξης από πολυανθεκτικά νοσοκομειακά στελέχη (*Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Acinetobacter* sp.), *Staphylococcus epidermidis* και *Candida* sp.). Στην περίπτωση που υπάρχει υποψία σηψαιμίας – μηνιγγίτιδας χρειάζεται άμεση λήψη καλλιιεργειών αίματος, ούρων και εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY) και άμεση έναρξη αγωγής σε όλες τις περιπτώσεις. Η θεραπεία περιλαμβάνει εμπειρική αγωγή με αμπικιλίνη και αμινογλυκοσίδη (νετιμικίνη, γενταμικίνη) και την ενδεχόμενη τροποποίηση της αγωγής βάσει αποτελεσμάτων καλλιιεργειών. Η διάρκεια αγωγής κυμαίνεται από 14-21 ημέρες. Επί υποψίας σταφυλοκοκκικής λοίμωξης χορηγείται αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη (δικλοξακιλλίνη, κλοξακιλλίνη) αντί της αμπικιλίνης, με διάρκεια αγωγής 4-6 εβδομάδες. Σε περίπτωση λοίμωξης από χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο ανθεκτικό στη μεθικιλίνη (MRSA) χορηγούνται γλυκοπεπτίδια: βανκομυκίνη ή τεϊκοπλανίνη. Ωστόσο, σε περίπτωση μηνιγγίτιδας από σταφυλόκοκκο ευαίσθητο στις αντισταφυλοκοκκικές πενικιλίνες δεν χορηγείται βανκομυκίνη επειδή αυτή δεν διαπερνά στο ENY ικανοποιητικά. Σε αυτή την περίπτωση χορηγείται μία αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη. Αν υπάρχει παρατεταμένη νοσηλεία σε MENN: χορηγείται κεφταζιδίμη (για αντιψευδομοναδική κάλυψη), ενώ σε υποψία καντιντίασης προστίθεται αμοφετερίνης-B, με διάρκεια αγωγής τις έξι εβδομάδες. Επισημαίνεται ότι δεν συνιστάται προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών σε πρόωρα νεογνά σε MENN<sup>21,25,26</sup>.

### Οστεομυελίτιδα - σηπτική αρθρίτιδα

Εδώ, τα κύρια παθογόνα είναι ο *S. aureus* (και MRSA), ο β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος της ομάδας B, Gram αρνητικά εντεροβακτηρίδια (κυρίως *E. coli*), β-

αιμολυτικός στρεπτόκοκκος της ομάδας A, μικρόβια που στη νεογνική ηλικία συνήθως συνυπάρχουν, ενώ δεν είναι ασυνήθης και η προσβολή περισσότερων του ενός οστών. Στα νεογνά με οστεομυελίτιδα ή σηπτική αρθρίτιδα η νόσος έχει ήπια, υποξεία κλινική εικόνα, ενώ απουσιάζουν τα ευρήματα συστηματικής λοίμωξης, ή και οι τοπικές εκδηλώσεις (ερυθρότητα και θερμότητα). Όταν υπάρχει εντοπισμένο άλγος κατά την αλλαγή της πάνας, περιορισμός της κίνησης, πλήρης έλλειψη κινητικότητας (ψευδοπαράλυση) και ανταλγική θέση του άκρου, πρέπει να τίθεται υποψία για λοίμωξη οστού ή άρθρωσης. Η θεραπεία περιλαμβάνει εμπειρική αγωγή με αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη (δικλοξακιλλίνη ή κλοξακιλλίνη) και αμινογλυκοσίδη. Η διάρκεια θεραπείας κυμαίνεται από 4-6 εβδομάδες για οστεομυελίτιδα, 3-4 εβδομάδες για σηπτική αρθρίτιδα, ενώ είναι μεγαλύτερη των 4 εβδομάδων για σηπτική αρθρίτιδα ισχίου<sup>21</sup>.

### **Νεκρωτική εντεροκολίτιδα**

Εμφανίζεται κυρίως σε πρόωρα και νεογνά χαμηλού βάρους γέννησης που νοσηλεύονται σε MENN, ή σε τελειόμηνα νεογνά με κυανωτική συγγενή καρδιοπάθεια, πολυκυτταραιμία και περιγεννητική ασφυξία. Τα κρούσματα εμφανίζονται σποραδικά ή ως συρροή κρουσμάτων. Δεν υπάρχει αιτιολογική συσχέτιση με συγκεκριμένο παθογόνο. Η εμφάνιση της νόσου προϋποθέτει τη βλάβη και ισχαιμία του εντερικού βλεννογόνου και την συνακόλουθη διήθηση του εντερικού βλεννογόνου από εντεροβακτηρίδια (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* sp., *Salmonella* sp., *Clostridium difficile*, κ.ά.) ή ροταϊό. Μπορεί να ακολουθήσει συστηματική σηψαιμία στο 40-60% των περιπτώσεων, Η πιθανότητα της νόσου είναι υψηλή όταν ένα νεογνό εμφανίζει gram (-) σήψη χωρίς ειδικά ακτινογραφικά και εντερικά σημεία. Ωστόσο, η διάγνωση τίθεται όταν στην κλινική εικόνα προέχουν τα γαστρεντερικά συμπτώματα όπως μετεωρισμός, χολώδεις έμετοι και αιματηρές κενώσεις. Απεικονιστικά, παθολογική είναι η παρουσία αέρα στο εντερικό τοίχωμα ή στην ηπατική πυλαία φλέβα. Διαγνωστικός είναι και ο συνδυασμός ύπαρξης αέρα και υγρού στην περιτοναϊκή κοιλότητα μαζί με θετικές καλλιέργειες αίματος και περιτοναϊκού υγρού. Αναφορικά με την αντιμετώπιση, συστήνεται άμεση διακοπή σίτισης, ρινογαστρικός σωλήνας, αμπικιλίνη, αμινογλυκοσίδη και μετρονιδαζόλη (αντιαναιρόβια κάλυψη), άμεση εκτίμηση από παιδοχειρουργό. Επίσης, συστήνεται αυστηρή εφαρμογή της υγιεινής των χεριών και απομόνωση του ασθενούς<sup>21,27</sup>.

### **Νεογνική πνευμονία**

Η νεογνική πνευμονία διακρίνεται σε 3 κατηγορίες βάσει του χρόνου εμφάνισης και τρόπου μετάδοσης της λοίμωξης.

#### ***Συγγενής πνευμονία***

Η συγγενής πνευμονία προκαλείται αιματογενώς μέσω του πλακούντα και εκδηλώνεται κλινικά τις πρώτες ώρες μετά τη γέννηση. Η συγγενής πνευμονία εκδηλώνεται στα πλαίσια γενικευμένης συγγενούς νόσου και οι υπεύθυνοι μικροοργανισμοί είναι συχνότερα ιογενείς ( κυτταρομεγαλοϊός, ιός ερυθράς ), ενώ σπανιότερα αίτια είναι η φυματίωση, η τοξοπλάσμωση, η σύφιλη και η λιστέρια η μονοκυτογόνος.

#### ***Πνευμονία που συμβαίνει κατά τη γέννηση***

Τα συμπτώματα της νόσου εκδηλώνονται τις πρώτες ώρες έως τις πρώτες ημέρες της ζωής με οξεία αναπνευστική δυσχέρεια ενώ συχνά συνυπάρχει σηψαιμία. Η νόσος προκαλείται από εισρόφηση αμνιακού ή άλλων υγρών πριν ή κατά τη διάρκεια του τοκετού και οφείλεται σε μικροοργανισμούς που αποικίζουν το γεννητικό σωλήνα. Τα τελευταία χρόνια το συχνότερο αίτιο είναι ο στρεπτόκοκκος της ομάδας B και σπανιότερα ο αιμόφιλος της ινφλουέντζας, ο πνευμονιόκοκκος και άλλοι στρεπτόκοκκοι (ομάδα A, D, G και μη αιμολυτικοί). Άλλη μεγάλη ομάδα βακτηριδίων που προκαλούν πρόιμης έναρξης σηψαιμία και πνευμονία είναι οι Gram- εντερικοί βάκιλοι, με συχνότερο αίτιο το κολοβακτηρίδιο και σπανιότερα την κλεμπσιέλλα, το εντεροβακτηρίδιο και τον πρωτέα. Ενοχοποιούνται ακόμα αναερόβιοι μικροοργανισμοί όπως τα χλαμύδια, το ουρεόπλασμα, η τριχομονάδα, αλλά και οι μύκητες. Η πνευμονία από αναερόβια συνοδεύεται από παρατεταμένη ρήξη θυλακίου και δύσοσμο αμνιακό υγρό.

#### ***Πνευμονία που συμβαίνει μετά τη γέννηση***

Στην περίπτωση αυτή, η νόσος εκδηλώνεται μετά την πρώτη εβδομάδα της ζωής. Η νοσοκομειακή πνευμονία, κατά την περίοδο αυτή, είναι κυρίως μικροβιακή, σπανιότερα ιογενής και περιστασιακά μυκητιασική. Τα κυρίως υπεύθυνα μικρόβια είναι ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος και Gram- όπως κολοβακτηρίδιο, κλεμπσιέλλα, εντεροβακτηρίδιο, ψευδομονάδα, σεράτια ή Acinetobacter. Από τους ιούς υπεύθυνοι θεωρούνται ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (RSV), ο ιός της ινφλουέντζας και παραϊνφλουέντζας, οι ρινοϊοί, εντεροϊοί και ο ιός της ανεμοβλογιάς. Μυκητιασική

πνευμονία, κυρίως με *Candida*, συμβαίνει δευτεροπαθώς σε πολύ μικρού βάρους γέννησης νεογνά που φέρουν κεντρικούς αγγειακούς καθετήρες, έχουν μακροχρόνια νοσηλεία και λαμβάνουν αγωγή με αντιβιοτικά ευρέως φάσματος<sup>14,21,28</sup>.

Τα πρώιμα συμπτώματα της λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος είναι μη ειδικά κατά τη νεογνική περίοδο και περιλαμβάνουν:

1. Διαταραχές θερμοκρασίας
2. Ταχυκαρδία ή βραδυκαρδία
3. Ταχύπνοια
4. Άπνοια
5. Ευερεθιστότητα ή λήθαργο
6. Γαστρική διάταση
7. Διαταραχές σίτισης
8. Εμέτους
9. Διάρροια ή ίκτερο.

#### **Πνευμονία από γλαμύδα του τραχώματος**

Πρόκειται για πνευμονία χωρίς συνοδό αύξηση της θερμοκρασίας και με αιφνίδια έναρξη (βήχας και ταχύπνοια). Προσβάλλει περίπου το 10% των νεογνών μητέρων, που είναι φορείς του παθογόνου. Η θεραπεία εκλογής είναι η ερυθρομυκίνη (50 mg/kg/24ωρο x 4 x 14 ημέρες), ενώ μπορεί να χορηγηθεί και αζιθρομυκίνη (10 mg/kg/24ωρο x 1 x 4 ημέρες).

#### **Πίνακας 4. Θεραπεία της πνευμονίας**

| <b>Αιτιολογικός παράγοντας</b> | <b>Φάρμακα εκλογής</b>               | <b>Διάρκεια (ημέρες)</b> |
|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|
| <b>Gram<sup>+</sup></b>        |                                      |                          |
| Στρεπτόκοκκος ομ.Β             | Πενικιλίνη G (+ αμινογλυκοσίδη)      | 10-14                    |
| Στρεπτόκοκκος ομ. D            | Αμπικιλίνη + Αμινογλυκοσίδη          | 10-14                    |
| Στρεπτόκοκκος πνευμονίας       | Πενικιλίνη G                         | 10-14                    |
| Χρυσίζων σταφυλόκοκκος         | Μεθικιλίνη/ οξακιλλίνη / βανκομυκίνη | 10-14                    |
| Λιστέρια μονοκυτογόνος         | Αμπικιλίνη (+ αμινογλυκοσίδη)        | 10-14                    |
| <b>Gram<sup>-</sup></b>        |                                      |                          |



|                                  |   |         |
|----------------------------------|---|---------|
| Κολοβακτήριο                     |   |         |
| Κλεμπσιέλλα                      | Αμινογλυκοσίδη/ κεφοταξίμη                                    | 10-14   |
| Σερράτια                         |   |         |
| Ψευδομονάδα                      | Αμινογλυκοσίδη/ κεφοταξίμη ή<br>τικαρσιλλίνη ή καρμπενισιλίνη | 10-14   |
| Αιμόφιλος ινφλουέντζας           | Αμπικιλίνη/ κεφοταξίμη  | 10-14   |
| Μπορντετέλλα κοκίτη              | Ερυθρομυκίνη  | 5-10    |
| Αναερόβια                        |   |         |
| Βακτηριοειδή                     | Μετρονιδαζόλη/ κλινταμυκίνη                                   |         |
| Μη βακτηριοειδή                  | Πενικιλίνη G  |         |
| Μυκοβακτηρίδιο<br>φυματίωσης     | Ισονιαζίδη + ριφαμικίνη                                       | 9 μήνες |
| Τρεπόννημα (σύφιλη)              | Πενικιλίνη G  | 10-14   |
| Χλαμύδια                         | Ερυθρομυκίνη  | 14-21   |
| Ουρεόπλασμα                      | Ερυθρομυκίνη  | 10-14   |
| Κάντιντα                         | Αμφοτερικίνη B  | ?       |
| Απλός έρπητας                    | Acyclovir/ vidarabine   | 10      |
| Αναπνευστικός<br>συγκυτιακός ιός | Ribavirin   | 3-7     |
| Πνευμονοκύστη carinii            | Τριμεθοπρίμη -σουλφομεθοξαλόλη                                | 10-14   |

### Ουρολοίμωξη

Η ουρολοίμωξη στα νεογνά συνοδεύεται από βακτηριαιμία και συγγενείς ανωμαλίες των νεφρών και της ουροφόρου οδού. Οι λοιμώξεις του ανώτερου ουροποιητικού (οξεία πυελονεφρίτιδα) μπορεί να καταλήξουν στο σχηματισμό ουλών στο νεφρικό παρέγχυμα και σε χρόνια νεφρική νόσο. Τα νεογνά θα πρέπει να ελέγχονται για συστηματική λοίμωξη και συγγενείς ανωμαλίες του ουροποιητικού. Ουρολοιμώξεις συμβαίνουν πιο συχνά σε νεογνά μητέρων με βακτηριουρία και σε αγόρια, ενώ σε 0.5-1% των τελειόμηνων και 10% του χαμηλού βάρους γέννησης νεογνών αναπτύσσεται μικροβιουρία όταν χρησιμοποιούνται άσηπτες τεχνικές λήψης ούρων. Το κολοβακτηρίδιο είναι ο πιο συχνός αιτιολογικός παράγοντας. Λιγότερο συχνοί είναι τα εντεροβακτηριοειδή όπως κλεμπσιέλλα, εντεροβακτηρίδιο, πρωτέας,

ενώ σπάνια ευθύνονται Gram+ κόκκοι όπως εντερόκοκκος, χρυσίζων και λευκός σταφυλόκοκκος. Σε υποξεία λοίμωξη η νόσος εκδηλώνεται με ανεπαρκή πρόσληψη βάρους και ανορεξία. Συχνά υπάρχει διάρροια και εμετοί ενώ πυρετός παρουσιάζεται στο 50% των περιπτώσεων. Ο ίκτερος είναι χαρακτηριστικό σημείο της νόσου, συνοδεύει την έναρξη της λοίμωξης, υποχωρεί με την κατάλληλη αγωγή με αντιβιοτικά και συνήθως εμφανίζεται σε νεογνά με θετική καλλιέργεια αίματος<sup>21,29</sup>.

#### **Πίνακας 5. Κλινικές εκδηλώσεις ουρολοίμωξης και συχνότητα εμφάνισης**

|                           | %  |
|---------------------------|----|
| Ανεπαρκής πρόσληψη βάρους | 50 |
| Πυρετός                   | 39 |
| Εμετός                    | 37 |
| Διάρροια                  | 25 |
| Κυάνωση                   | 23 |
| Ίκτερος                   | 18 |
| Λήθαργος ή ευερεθιστότητα | 17 |

#### **Νεογνική επιπεφυκίτιδα**

Μπορεί να είναι χημικής ή μικροβιακής αιτιολογίας. Η πρώτη προκαλείται μετά από τοπική χορήγηση νιτρικού αργύρου και η δεύτερη από το χλαμύδιο του τραχώματος. Σπανιότερα αίτια είναι ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος, ο πνευμονιόκοκκος, ο αιμόφιλος της γρίπης, ο γονόκοκκος, η ψευδομονάδα και ο ιός του απλού έρπητα. Η διάγνωση τίθεται μετά από χρώση κατά Gram και καλλιέργεια του εκκρίματος, ανίχνευση του αντιγόνου και αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) για χλαμύδιο του τραχώματος. Σε περίπτωση ανεύρεσης Gram αρνητικού διπλόκοκκου, επιβάλλεται εισαγωγή του νεογνού στο νοσοκομείο για περαιτέρω έλεγχο προς αποκλεισμό γενικευμένης γονοκοκκικής λοίμωξης (λήψη καλλιεργειών αίματος και ENY). Η θεραπεία της χλαμυδιακής επιπεφυκίτιδας είναι όμοια με εκείνη της πνευμονίας από χλαμύδιο του τραχώματος. Η τοπική χορήγηση ερυθρομυκίνης δεν εκριζώνει το παθογόνο και δεν προφυλάσσει από την εμφάνιση πνευμονίας, γιαυτό και δεν συνιστάται, οπότε ακολουθείται συστηματική αγωγή. Στην περίπτωση της γονοκοκκικής οφθαλμίας χορηγείται εφάπαξ κεφτριαξόνη σε μία δόση (50 mg/kg) IM. Η χορήγηση κεφτριαξόνης συνεχίζεται εν αναμονή των αποτελεσμάτων των εξετάσεων για γενικευμένη γονοκοκκική λοίμωξη. Επισημαίνεται ότι νεογνά με γονοκοκκική οφθαλμία πρέπει να ελέγχονται για σύφιλη και λοίμωξη από τον ιό HIV<sup>10,21</sup>.

## **5.ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ**

### **Σκοπός**

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να παρουσιαστούν η επιδημιολογία των νεογνικών λοιμώξεων κατά το έτος 2013 στη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών του Μαιευτηρίου ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ. Στόχος ήταν να προσδιοριστεί η συχνότητα των παθογόνων, τα είδη των αντιβιώσεων που χρησιμοποιήθηκαν και να συσχετιστεί η έκβαση με πιθανούς παράγοντες κινδύνου. Η συλλογή των στοιχείων έγινε από τις βάσεις ηλεκτρονικών δεδομένων και από τα ιστορικά των παιδιών, ενώ μελετήθηκε το είδος των μικροβίων και η νεογνική θνησιμότητα .

Σημειώνεται ότι οι εισαγωγές νεογνών στη μονάδα προώρων του Μαιευτηρίου Έλενα Βενιζέλου είναι 700 περίπου περιστατικά το χρόνο και οι αναφορές λοιμώξεων γιαυτά είναι 10%.

Δεν υπάρχουν ηθικά διλήμματα. Η μελέτη θα είναι περιγραφική, αναδρομική, θα υπάρχει διατήρηση της ανωνυμίας γιατί δεν θα γραφούν ονόματα νεογνών αλλά στο φύλλο καταγραφής των δεδομένων θα υπάρχει μόνο κωδικός ασθενή.

### **Πληθυσμός μελέτης**

#### ***Δημογραφικά Χαρακτηριστικά***

Συμπληρώνονταν για κάθε περιστατικό τα στοιχεία του ασθενούς (ονοματεπώνυμο κωδικοποιημένο, φύλο), η ημερομηνία γέννησης, η ώρα γέννησης, το είδος του τοκετού, η ηλικία κύησης, η ημερομηνία εισαγωγής στη ΜΕΝΝ, η αιτία (διάγνωση) εισόδου στη ΜΕΝΝ.

#### ***Δείγμα της μελέτης***

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε για το χρονικό διάστημα από 1/1/2013-31/12/2013 στη μονάδα προώρων νεογνών του Μαιευτηρίου Έλενα Βενιζέλου. Από το μικροβιολογικό εργαστήριο βρέθηκαν οι θετικές καλλιέργειες για το χρονικό διάστημα 1/1/2013-31/12/2013 που αφορούσαν νεογνά που νοσηλεύονταν στην ΜΕΝΝ των προώρων του Μαιευτηρίου Έλενα Βενιζέλου. Στη συνέχεια από το αρχείο του νοσοκομείου βρέθηκαν οι φάκελοι των νεογνών αυτών και μέσα από το ιστορικό της νοσηλείας τους αντλήθηκαν τα στοιχεία που χρειαζόνταν για την έρευνα. Τα νεογνά που γεννήθηκαν στο Μαιευτήριο Έλενα Βενιζέλου από 1/1/2013-31/12/2013 ήταν συνολικά 4381 Οι εισαγωγές στη ΜΕΝΝ (Μονάδα Εντατικής

Νοσηλείας Νεογνών) για το έτος 2013 ήταν 705 νεογνά. Τα νεογνά που είχαν θετικές καλλιέργειες ήταν 72. Τα ιστορικά που μπόρεσαν να μελετηθούν από το τμήμα αρχείου του νοσοκομείου ήταν 49. Από αυτά σε 12 περιπτώσεις διαπιστώθηκε θετική καλλιέργεια και σε άλλο είδος μικροβίου (διαφορετικές καλλιέργειες), ενώ σε 5 περιπτώσεις διαπιστώθηκε ταυτόχρονη παρουσία περισσότερων του ενός μικροβίου.

Συγκεκριμένα τα υπό μελέτη νεογνά χωρίστηκαν σε 4 ομάδες

A. εξαιρετικά χαμηλού βάρους νεογνά E.X.B.N. (< 1000 gr)

B. πολύ χαμηλού βάρους νεογνά Π.X.B.N. (< 1500 gr)

Γ. χαμηλού βάρους νεογνά X.B.N. (2500 gr<1500 gr)

Δ. I.U.G.R. (μικρά για την ηλικία κύησης νεογνά)\*

\* νεογνά με ενδομήτρια αναστολή της ανάπτυξης.

Οι ηλικίες κύησης κατηγοριοποιήθηκαν ως εξής :

≤28 εβδ.

≤ 32 εβδ.

≤ 36 εβδ.

>36 εβδ.

Σε κάθε κατηγορία μελετήθηκαν το φύλο ,το είδος του τοκετού, η ηλικία κύησης, το είδος ενδοφλέβιας παροχής, τα συμπτώματα της λοίμωξης, το είδος του δείγματος, το είδος/η των μικροοργανισμών που αναπτύχθηκαν, η λήψη αντιβιοτικών κατά την εκδήλωση της λοίμωξης και τα είδη των αντιβιοτικών, τα αντιβιοτικά που χορηγήθηκαν για την καταγραφόμενη λοίμωξη, οι ημέρες λήψης αντιβίωσης για την καταγραφόμενη λοίμωξη, η έκβαση της λοίμωξης, οι ημέρες νοσηλείας του νεογνού στη ΜΠΝ.

Το φύλο μελετήθηκε στις κατηγορίες: άρρεν (Α) και θήλυ (Θ). Το είδος του τοκετού μελετήθηκε στις κατηγορίες: φυσιολογικός τοκετός (ΦΤ), πρόωρος φυσιολογικός τοκετός (πρ ΦΤ) και καισαρική τομή (ΚΤ). Η ηλικία κύησης μελετήθηκε στις κατηγορίες : (1)≤28 εβδομάδες, (2)≤ 32 εβδομάδες, (3)≤ 36 εβδομάδες, (4) >36 εβδομάδες. Το είδος ενδοφλέβιας παροχής μελετήθηκε στις κατηγορίες: (0) όχι ενδοφλέβια παροχή, (1) κεντρικός φλεβικός καθετήρας, (2) ομφαλικός φλεβικός καθετήρας. Τα συμπτώματα της λοίμωξης μελετήθηκαν στις κατηγορίες: (Α) εμπύρετο, (Β) γογγυσμός, (Γ) ταχύπνοια-αναπνευστική δυσχέρεια-άπνοια- πτώση sat, (Δ) απώλεια βάρους, (Ε) ταχυκαρδία-βραδυκαρδία, (Ζ) οφθαλμία, (Ε) ρινίτιδα.

Τα είδη μικροοργανισμών μελετήθηκαν στις κατηγορίες: gram (+) coagulase negative staphylococcus - coagulase positive staphylococcus- staphylococcus epidermidis- staphylococcus hominis - enterococcus faecium - staphylococcus warneri- streptococcus agalacticae - enterococcus sp - streptococcus sp- enterococcus faecalis - streptococcus viridans- staphylococcus aureus, gram (-) aeromonas sp- E.Coli – klebsiela- klebsiela pneumonia - serratia marcescens – neisseria, μύκητες: C. Albicans- C. sphaerica .

Τα αντιβιοτικά μελετήθηκαν στις κατηγορίες: γλυκοπεπτίδια voncon- targocid, ημισυνθετικές αμινογλυκοσίδες briklin- gentamicin- amikacin, νιτροϊμιδαζόλες flagyl, ημισυνθετική πενικιλίνη ampicillin, κεφαλοσπορίνη γ' γενεάς claforan- solvetan, αντιμυκητιασικό ambizone-fluconazole, καρβαπενέμη meronem, αμινογλυκοσίδες+ γλυκοκορτικοειδή ή κορτικοστεροειδή tobrex- tobradex- garamat, μακρολίδες erythrocine.

Οι ημέρες λήψης αντιβίωσης για την καταγραφόμενη λοίμωξη υπολογίστηκαν αθροίζοντας τις ημέρες που πήρε το νεογνό κάθε είδος αντιβιοτικού και διαιρώντας το με τα είδη των αντιβιοτικών  $(\alpha+\beta+\gamma+\delta/4)$ .

Η έκβαση της λοίμωξης μελετήθηκε στις κατηγορίες: θάνατος, βελτίωση, ίαση, μεταφορά σε άλλο νοσοκομείο. Οι χαρακτηρισμοί αυτοί χρησιμοποιήθηκαν όπως ακριβώς δίδονται στο φάκελο του νεογνού. Βελτίωση θεωρήθηκε όταν 10 ημέρες μετά την πρώτη θετική καλλιέργεια δεν υποχώρησαν πλήρως τα συμπτώματα. Ίαση θεωρήθηκε όταν 10 ημέρες μετά την πρώτη θετική καλλιέργεια εξαφανίστηκαν τα συμπτώματα και έγινε αρνητική η καλλιέργεια. Για λόγους στατιστικής ανάλυσης η έκβαση ομαδοποιήθηκε επίσης και ως εξής : σε θάνατο-βελτίωση/μεταφορά και ίαση.

Χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος αναζήτησης σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων (PubMed, CDC, KEELPNO, Cinahl και Google scholar) για ανασκόπηση της διεθνούς και ελληνικής βιβλιογραφίας με λέξεις ευρετηρίου: πρόληψη νοσοκομειακών λοιμώξεων (prevent nosocomial infections), έλεγχος λοιμώξεων (infection control), νεογνική φροντίδα (neonatal care), νοσηλευτική φροντίδα προώρων (nursing care prematurity), νοσοκομειακές λοιμώξεις νεογνών (neonates nosocomial infections), μονάδα εντατικής νοσηλείας νεογνών MENN (neonatal intensive care unit/NICU). Πραγματοποιήθηκε προσεκτική ανάγνωση των επιστημονικών συγγραμμάτων και καταγραφή των επαναλαμβανόμενων παραγόντων κινδύνου στη Μονάδα Προώρων Νεογνών.

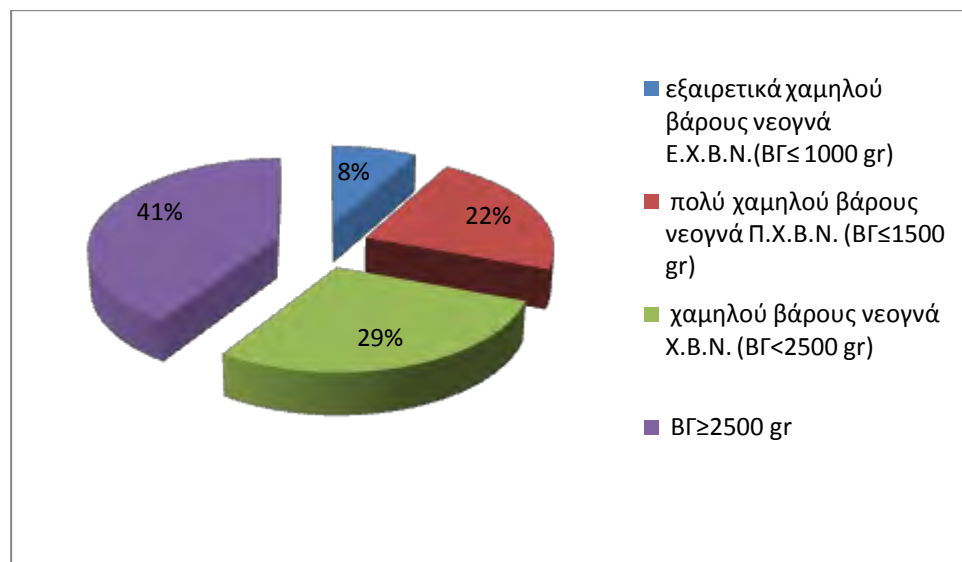
### **Στατιστική ανάλυση**

Χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS 17.0. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε σε  $p=0,05$ . Τα δεδομένα παρουσιάζονται σε μορφή πινάκων και γραφημάτων, με τη βοήθεια και του προγράμματος Excel 2003. Και Sigma plot 12.5. Χρησιμοποιήθηκε επίσης μέθοδος  $\chi^2$  test (με τη διόρθωση του Yates για τετράπτυχους πίνακες) για τη σύγκριση των ποιοτικών μεταβλητών και η δοκιμασία t-test και ANOVA με την post hoc δοκιμασία Bonferonni για τις ποσοτικές μεταβλητές.

## 6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

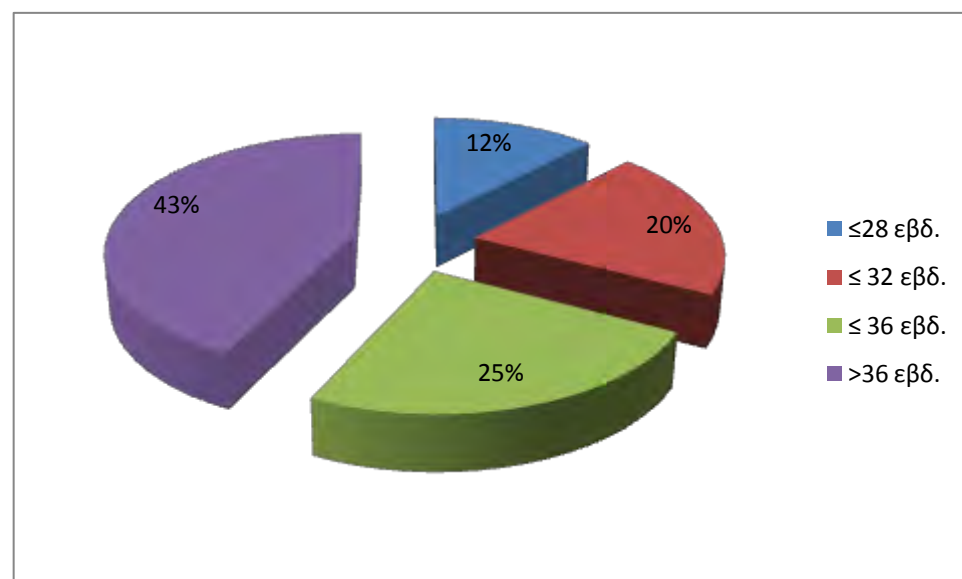
Η πλειονότητα του δείγματος αποτελούνταν από νεογνά φυσιολογικού ή χαμηλού βάρους γέννησης (αθροιστικά: 70%). Τα εξαιρετικά χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά αποτελούσαν το 8% του δείγματος.

**Γράφημα 1. Βάρος γέννησης νεογνών του δείγματος (κατηγοριοποίηση)**



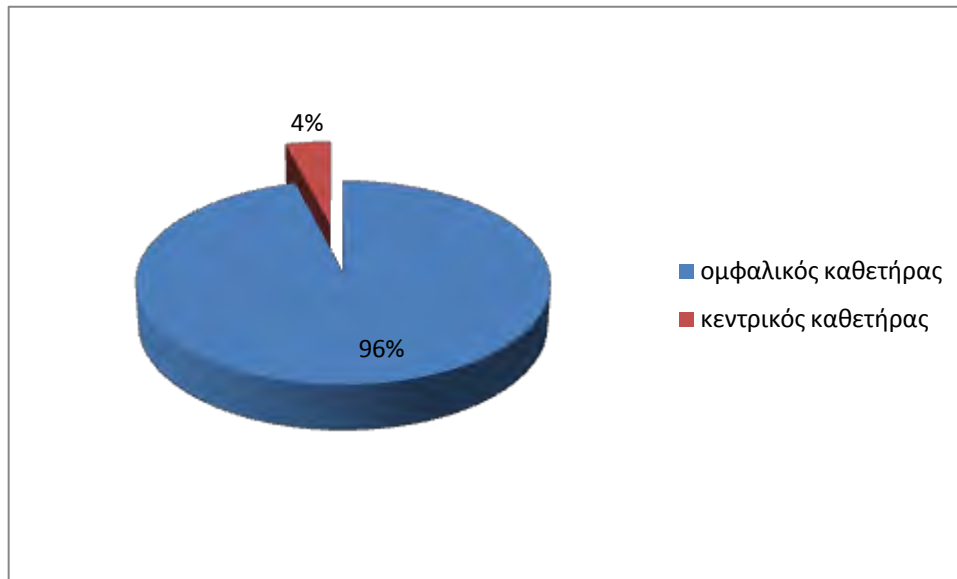
Αναφορικά με την ηλικία κύησης, τελειόμηνα ήταν το 43% των νεογνών, ενώ πολύ πρόωρα (≤ 28 εβδ.) ήταν το 12% των νεογνών. Ηλικίας 32-36 εβδομάδων ήταν 25% του δείγματος.

**Γράφημα 2. Ηλικία κύησης των νεογνών του δείγματος**



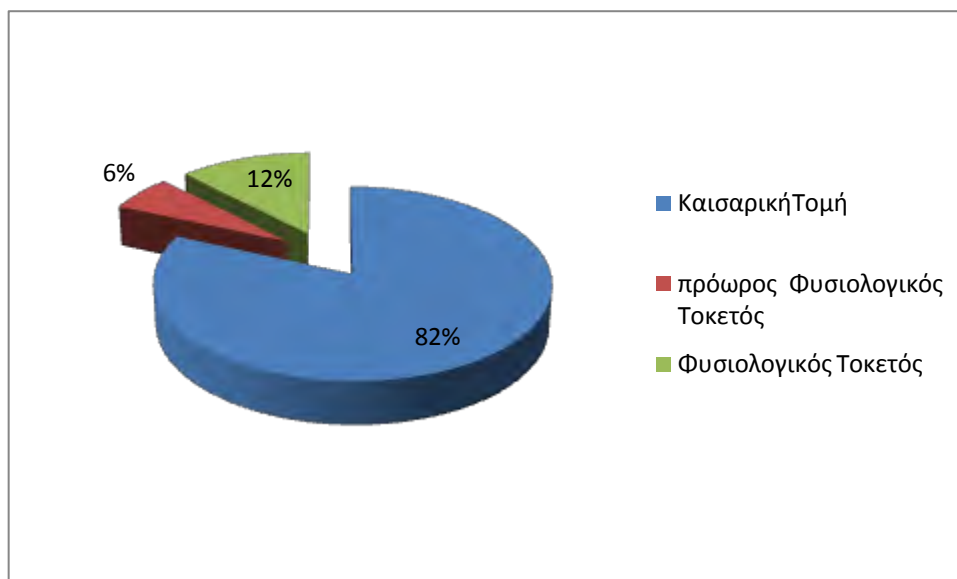
Σχεδόν όλα τα νεογνά έφεραν ομφαλικό καθετήρα

**Γράφημα 3. Ενδοφλέβια παροχή**



Αναφορικά με το είδος τοκετού η καισαρική τομή ήταν ο τοκετός που επιλέχτηκε για την πλειονότητα των νεογνών της μελέτης (82%).

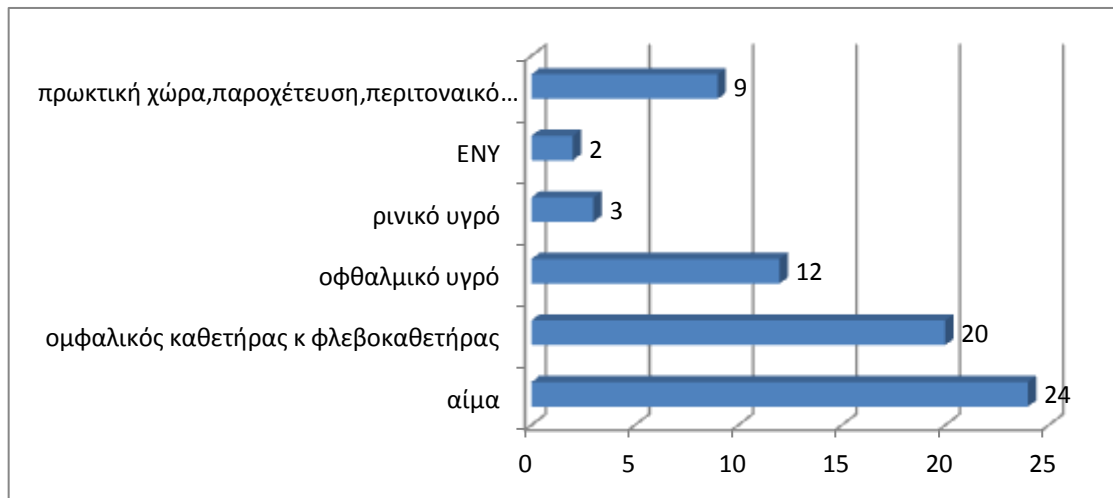
**Γράφημα 4. Είδος τοκετού**





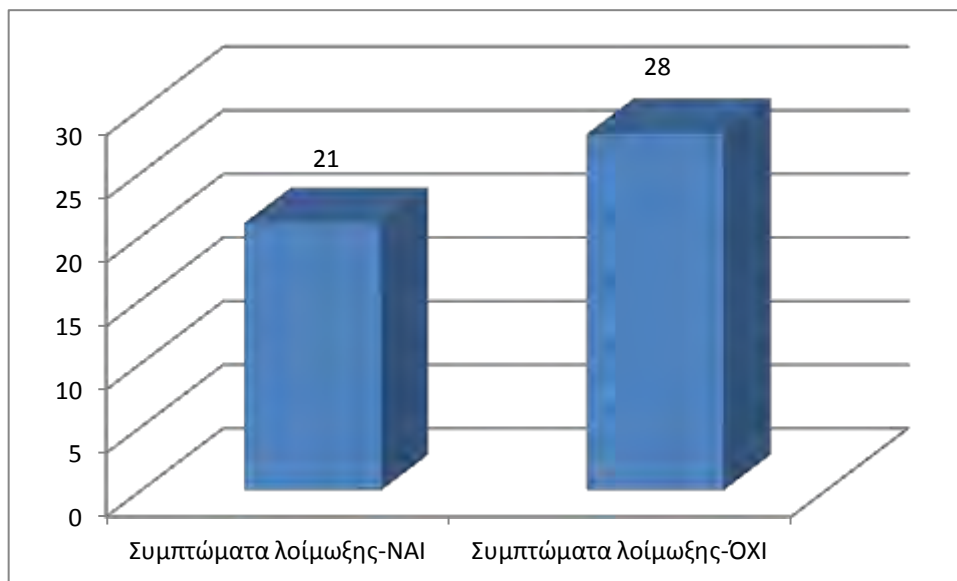
Δείγμα αίματος από περιφερική ή κεντρική φλέβα ήταν το συχνότερα αποστελλόμενο υλικό για καλλιέργεια ( στο 62,8% των περιπτώσεων).

**Γράφημα 5. Δείγμα υλικού καλλιέργεια**



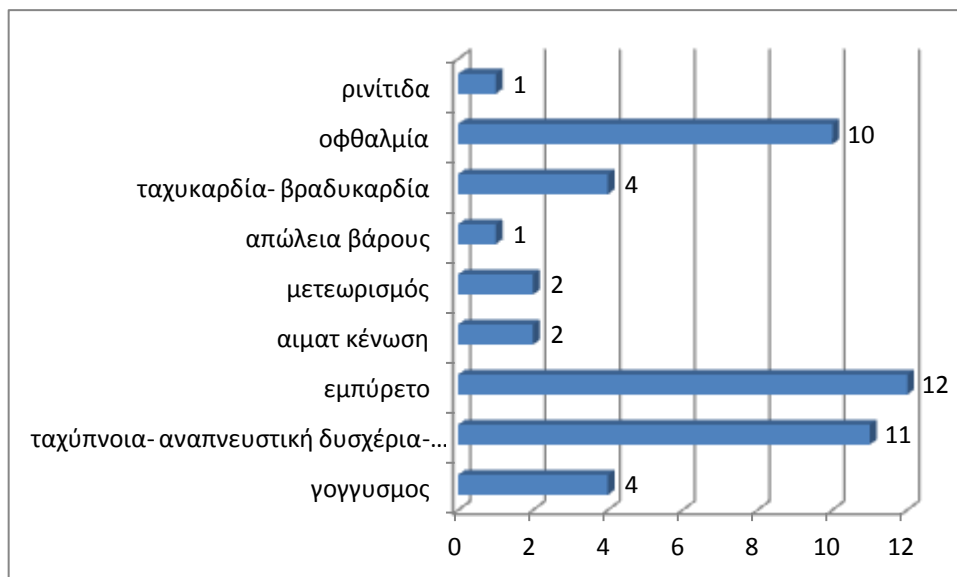
Συμπτώματα λοίμωξης κατά την είσοδό τους εμφάνισαν 21 νεογνά (42,8%).

**Γράφημα 6. Συχνότητα συμπτωμάτων λοίμωξης**



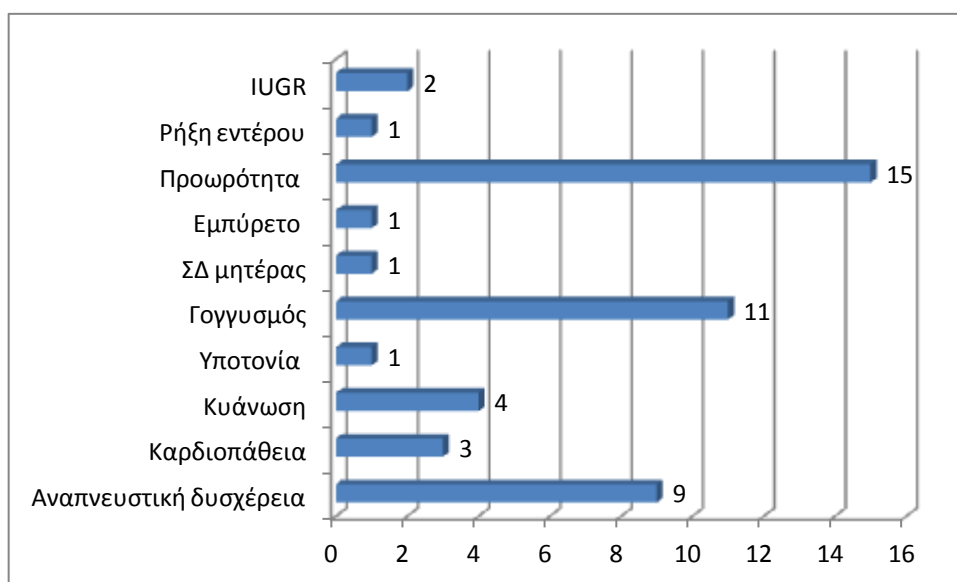
Αθροιστικά, η αναπνευστική δυσχέρεια, το εμπύρετο και η οφθαλμία ήταν τα συχνότερα συμπτώματα, που εμφανίζονταν μόνα τους ή σε συνδυασμό μεταξύ τους ή και με τα υπόλοιπα συμπτώματα που αναφέρονται στο γράφημα.

**Γράφημα 7. Είδος συμπτωμάτων λοίμωξης**



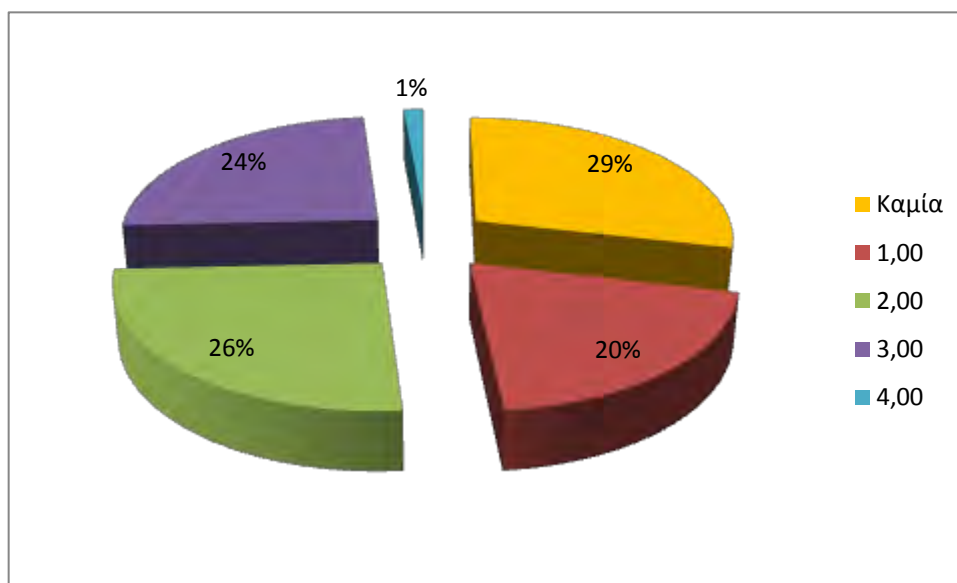
Η προωρότητα ήταν η συχνότερη διάγνωση εισόδου, ακολουθούμενη από το γογγυσμό και την αναπνευστική δυσχέρεια.

**Γράφημα 8. Διάγνωση εισόδου**



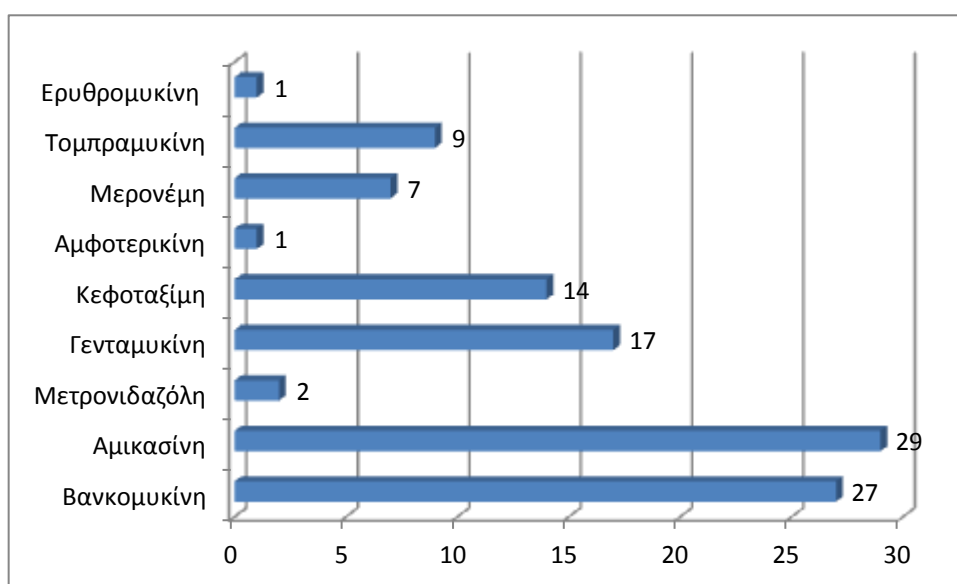
Αναφορικά με τις αντιβιώσεις που χορηγήθηκαν πλέον εκείνων που τα νεογνά ελάμβαναν κατά την εισαγωγή τους, στο 29% δεν προστέθηκε ή αλλάχτηκε καμία άλλη αντιβίωση, ενώ στο 51% υπήρξε μεταβολή με προσθήκη/αλλαγή από 2 έως και 4 αντιβιώσεων

**Γράφημα 9. Αριθμός αντιβιώσεων**



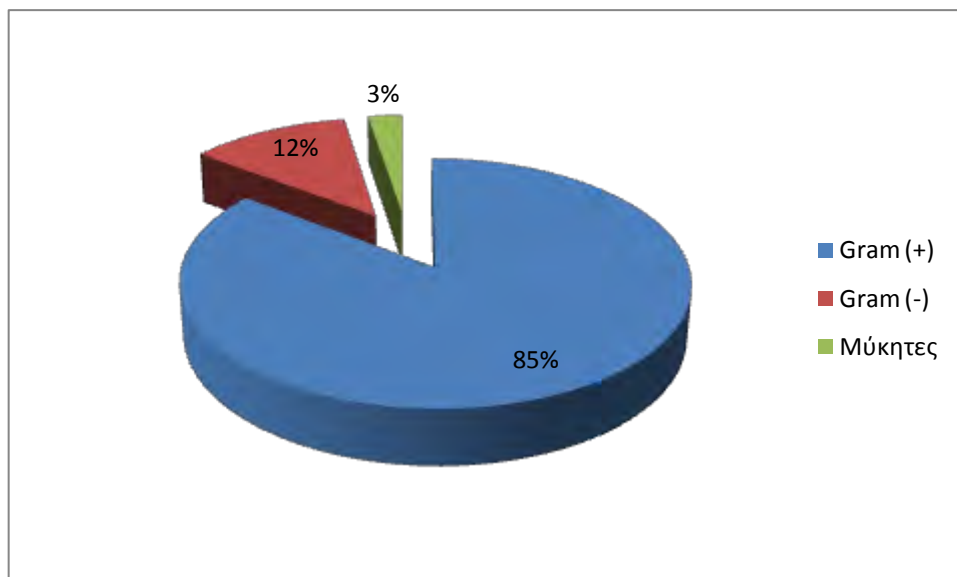
Οι αμινογλυκοσίδες ήταν οι συχνότερα χρησιμοποιούμενες αντιβιώσεις, με την αμικασίνη να κρατά τα σκήπτρα, ενώ από τις υπόλοιπες αντιβιώσεις η βανκομυκίνη ήταν η συχνότερη, ενώ ακολουθούσε η κεφοταξίμη.

**Γράφημα 10. Είδος αντιβίωσης.**



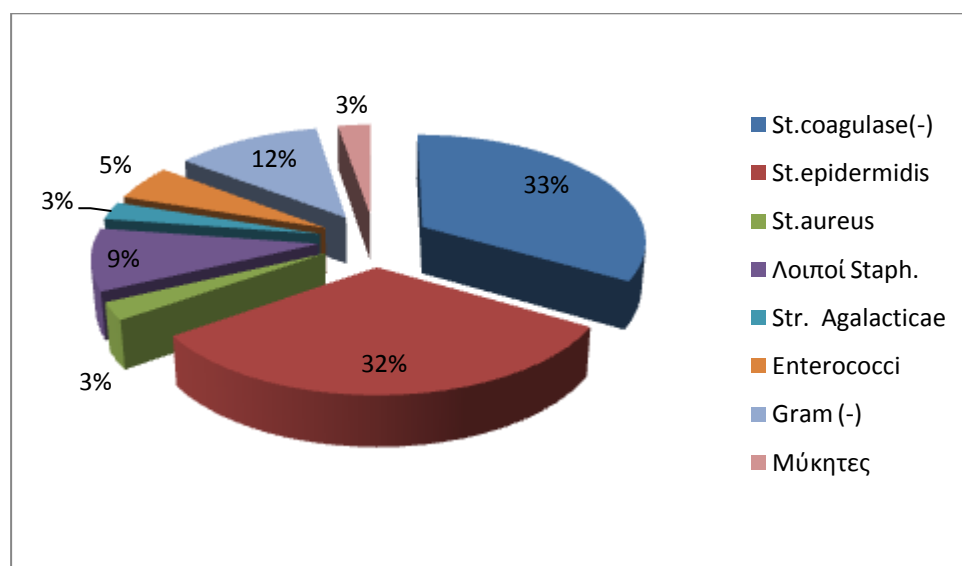
Το 85% των θετικών καλλιιεργειών αφορούσε σε gram (+) μικρόβια, το 12% σε gram (-) και το 3% σε μύκητες

**Γράφημα 11. Αδρή ταξινόμηση των μικροβίων των καλλιιεργειών**



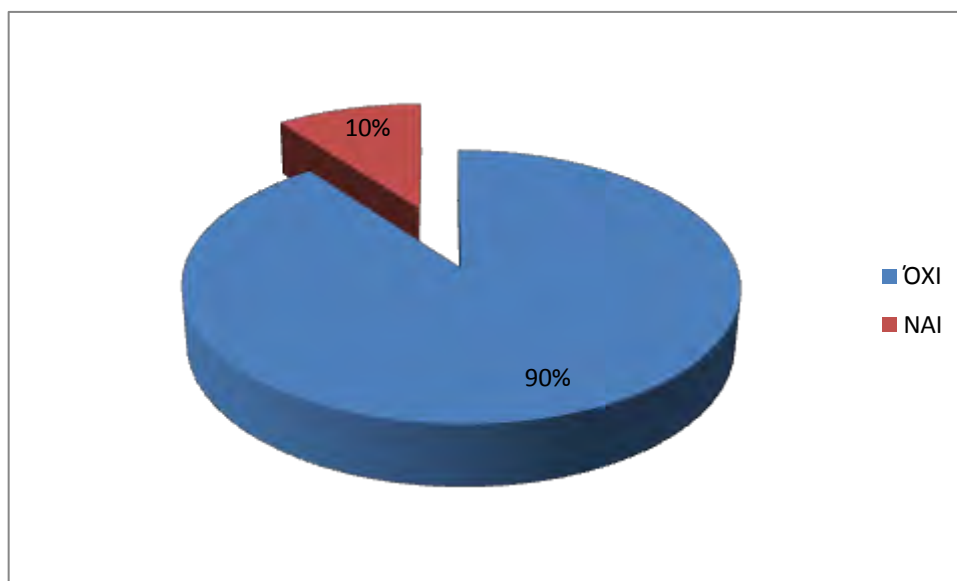
Οι σταφυλόκοκκοι αρνητικοί στην κοαγκουλάση και ο *St. epidermidis* ευθύνονταν για το 65% των λοιμώξεων, ενώ στο 3% βρέθηκε χρυσίζων σταφυλόκοκκος και στο 9% άλλοι σταφυλόκοκκοι, συνολικά συνεπώς στο 77% των λοιμώξεων απομονώθηκε σταφυλόκοκκος, ενώ στρεπτόκοκκος ομάδας B (*agalacticae*) βρέθηκε στο 3% και εντερόκοκκοι στο 5%.

**Γράφημα 12. Είδος μικροβίων**



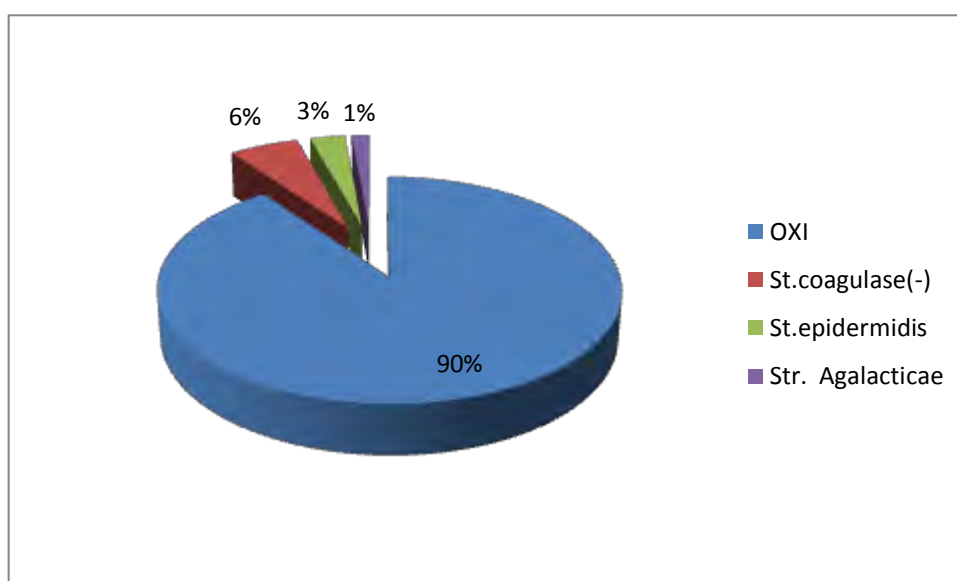
Περισσότερα του ενός μικρόβια ανιχνεύτηκαν στο 10% των καλλιιεργειών.

**Γράφημα 13. Παρουσία πολλαπλών μικροβίων σε μια καλλιέργεια**



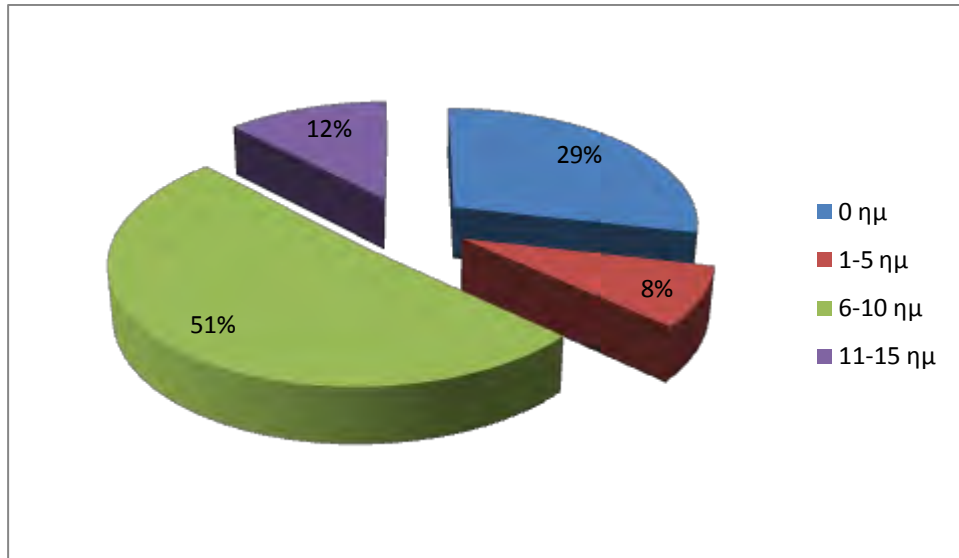
Στην περίπτωση που και το δεύτερο δείγμα, υπό αντιβιοτική αγωγή ήταν θετικό, αυτό αφορούσε επίσης στο 10% (7 καλλιέργειες), καμιά όμως περίπτωση δεν αφορούσε σε πολλαπλή παρουσία μικροβίων κατά το πρώτο δείγμα. Σε δύο περιπτώσεις είχε επέλθει τροποποίηση της αρχικής αντιμικροβιακής αγωγής, ενώ στις άλλες πέντε περιπτώσεις δεν είχε μεταβληθεί η αρχική αγωγή.

**Γράφημα 14. Παρουσία μικροβίων σε επαναληπτική καλλιέργεια.**



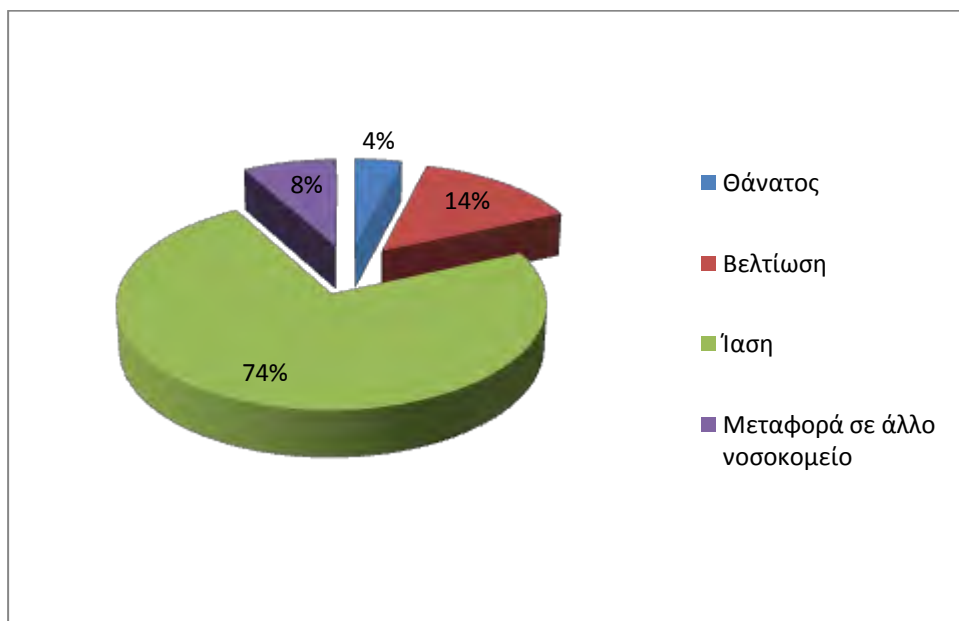
Στο 51% των περιπτώσεων η διάρκεια της αντιβιοτικής αγωγής κυμάνθηκε μεταξύ 6 και 10 ημερών.

**Γράφημα 15. Διάρκεια αντιβιοτικής αγωγής**



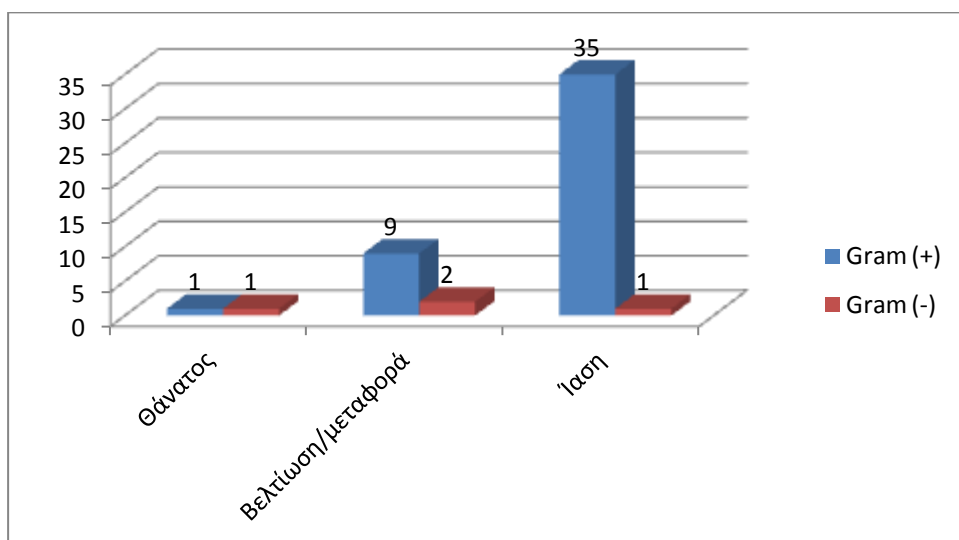
Ίαση υπήρξε στο 74% των περιπτώσεων, ενώ σημειώθηκαν και δύο θάνατοι (4%). Για το 8% δεν υπήρξαν διαθέσιμα στοιχεία ως προς την τελική έκβαση, λόγω μεταφοράς σε άλλο νοσηλευτικό ίδρυμα.

**Γράφημα 16. Έκβαση**



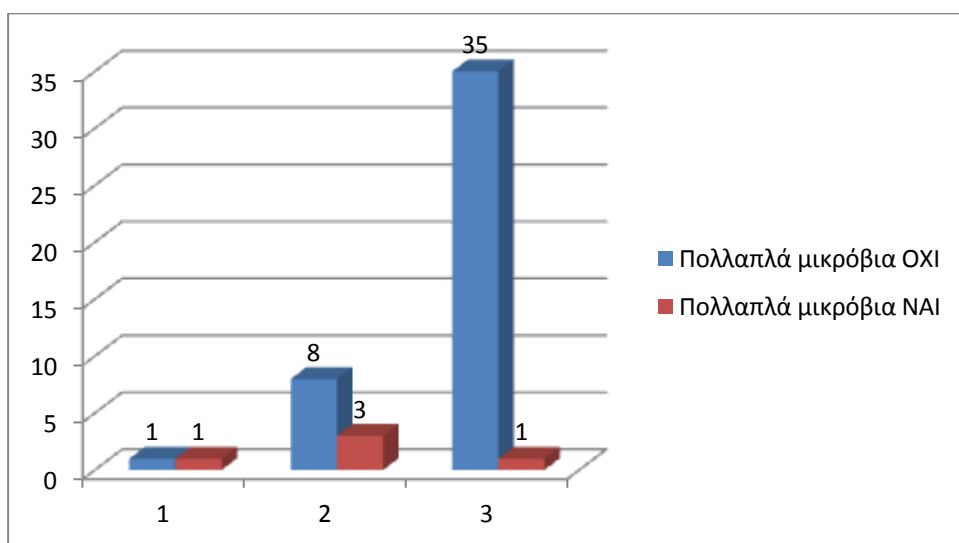
Σε τέσσερεις περιπτώσεις υπήρξε λοίμωξη μόνο από gram (-) μικρόβια) ( ναϊσσέρια, σερράτια, αερομονάδα και κλεψιέλα. Ίαση υπήρξε σε μια μόνο περίπτωση (25%), ενώ στην περίπτωση των gram (+) το ποσοστό ήταν  $35/45=77\%$ , διαφορά οριακά στατιστικά σημαντική ( $p=0,068$ ).

**Γράφημα 17. Συσχέτιση έκβασης και είδος κατά gram μικροβίου.**



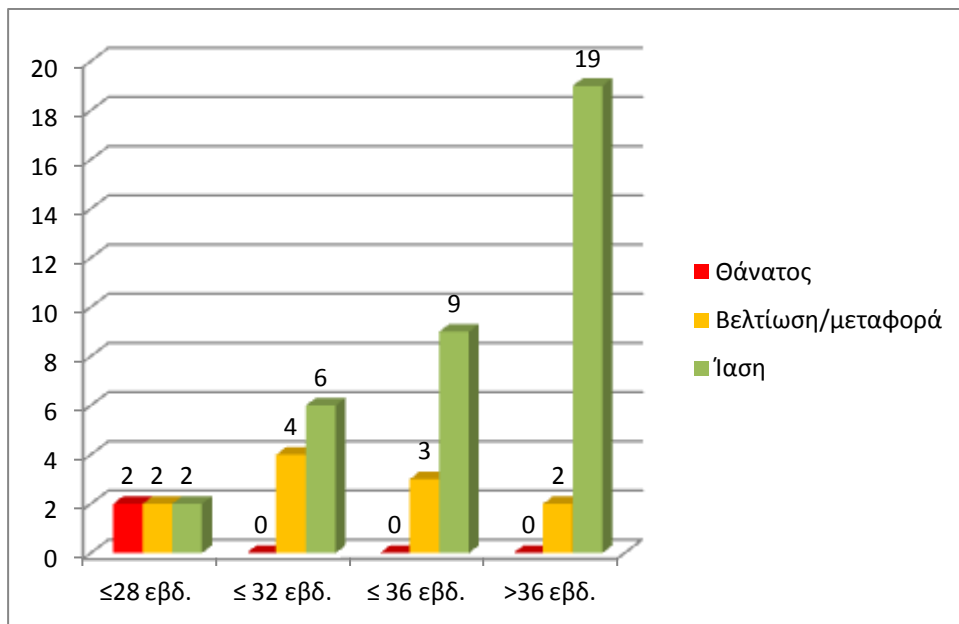
Αντίστοιχα ευρήματα υπάρχουν και για τη συσχέτιση έκβασης και συνύπαρξης περισσότερων του ενός μικροοργανισμών σε μια καλλιέργεια.: το 20% οδηγήθηκε σε ίαση, σε σχέση με το 77,7%, όπου υπήρχε ένα μόνο μικρόβιο ( $p=0,024$ ).

**Γράφημα 18. Πολλαπλοί μικροοργανισμοί και έκβαση**



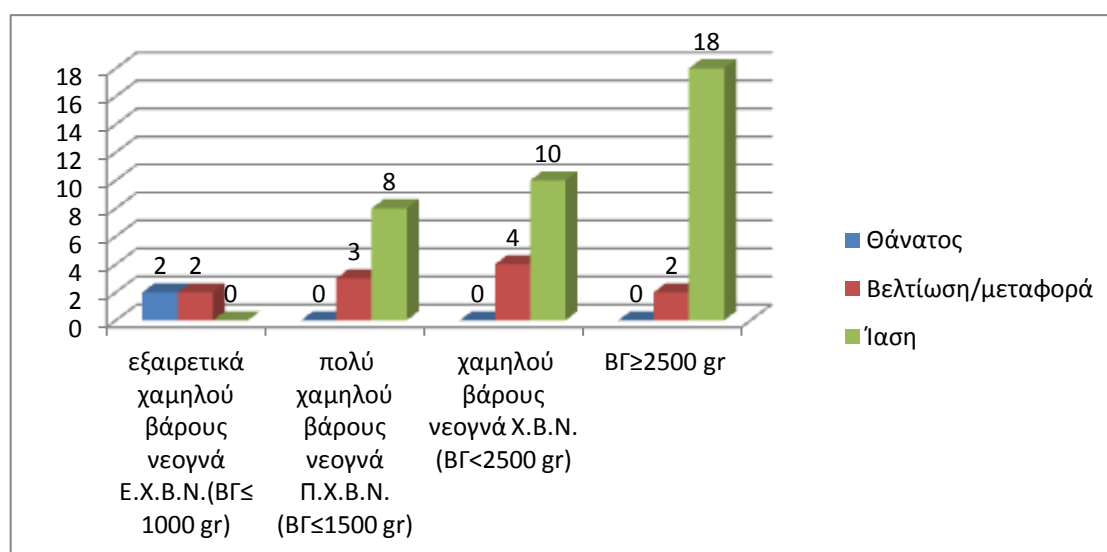
Η μικρή ηλικία κύησης συσχετίστηκε με μικρά ποσοστά ίασης, ενώ είναι χαρακτηριστικό ότι οι δύο θάνατοι του δείγματος σημειώθηκαν σε αυτήν ακριβώς την ομάδα νεογνών. Οι διαφορές ήταν στατιστικά σημαντικές ( $p=0,001$ ).

**Γράφημα 19. Έκβαση και ηλικία κύησης**



Οι δύο θάνατοι σημειώθηκαν σε νεογνά εξαιρετικά μικρού βάρους γέννησης, ενώ 90% ίαση εμφάνισε η ομάδα των νεογνών με βάρος άνω των 2500 gr ( $p=0,001$ )

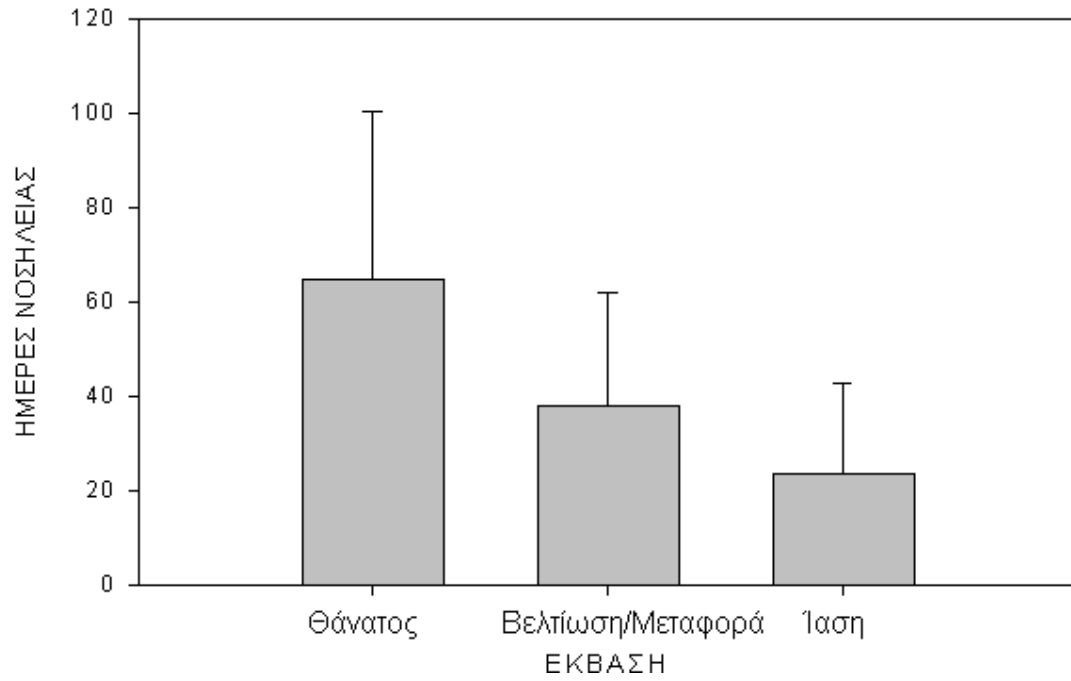
**Γράφημα 20. Έκβαση και βάρος γέννησης**





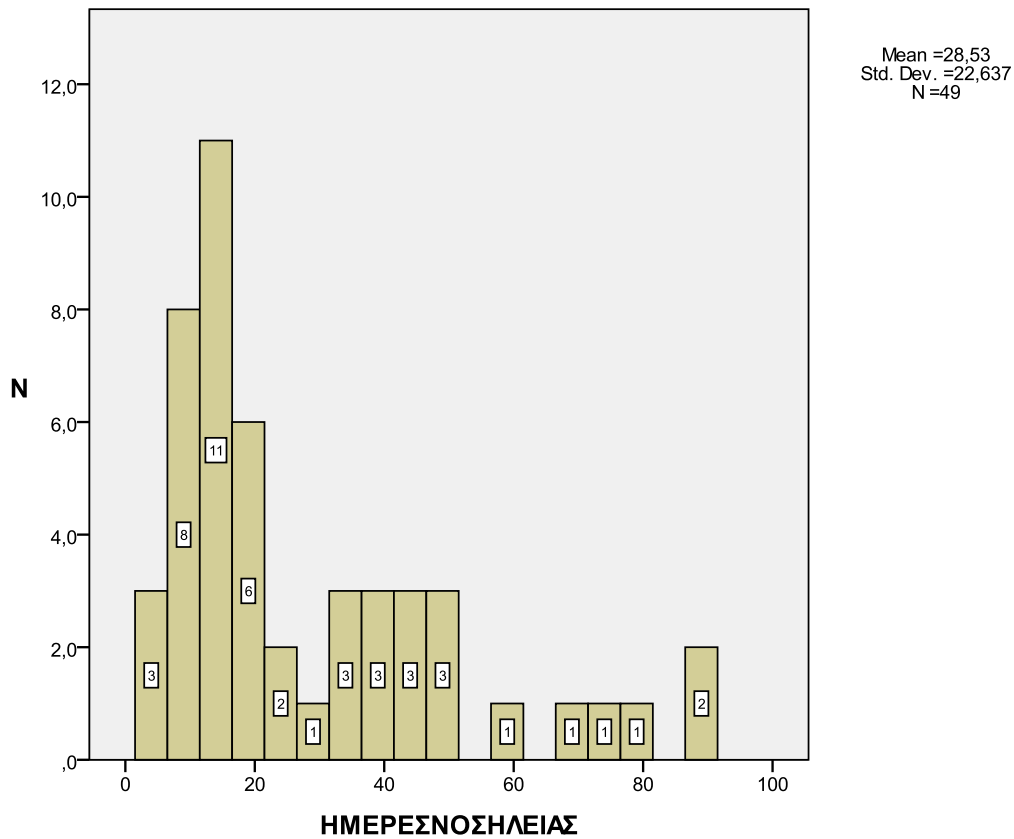
Στα νεογνά που κατέληξαν ο μέσος χρόνος νοσηλείας ήταν  $65,00 \pm 35,35$  ημέρες, ενώ σε εκείνα που ιάθηκαν ο μέσος χρόνος ήταν  $23,6 \pm 19,22$  ημέρες.

**Γράφημα 21. Ημέρες νοσηλείας και έκβαση**



Αναλυτικά η κατανομή των ημερών νοσηλείας φαίνεται στο παρακάτω γράφημα. Η μέση τιμή ήταν  $28,53 \pm 22,64$  ημέρες.

**Γράφημα 22. Κατανομή ημερών νοσηλείας στη ΜΕΘ**



## 7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δείχνουν ότι τα παθογόνα της μελέτης συνάδουν προς το προφίλ των παθογόνων που συναντώνται στις MENN των τεχνολογικά ανεπτυγμένων χώρων, με την επικράτηση των gram (+) μικροβίων και ειδικά του σταφυλόκοκκου, ενώ γνωστοί παράγοντες κινδύνου, όπως το χαμηλό βάρος γέννησης και η ηλικία κύησης αναδεικνύονται ως πολύ σημαντικοί για την επιβίωση των νεογνών και στην παρούσα μελέτη.

Πράγματι, τα αποτελέσματα των καλλιιεργειών αίματος είναι συμβατά με εκείνα που αναφέρονται στις διεθνείς μελέτες, αν και στις υπό ανάπτυξη χώρες gram (-) μικρόβια, όπως η klebsiella ευθύνονται για την πλειονότητα των λοιμώξεων, στις τεχνολογικά προηγμένες χώρες, οι σταφυλόκοκκοι, όπως οι κοαγκουλάση αρνητικοί σταφυλόκοκκοι είναι τα παθογόνα που ταυτοποιούνται συχνότερα. Ο μηχανικός αερισμός, η παρεντερική διατροφή και οι ενδοφλέβιοι καθετήρες και η εισαγωγή στη ΜΕΘ είναι μερικοί από τους παράγοντες κινδύνου που ενοχοποιούνται για τον εποικισμό με σταφυλόκοκκο<sup>30-34</sup>.

Είναι χαρακτηριστική η υψηλή συχνότητα καισαρικών τομών (82%) στα νεογνά του δείγματος. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, η συχνότητα της καισαρικής τομής δε θα πρέπει να υπερβαίνει το 15% των γεννήσεων, ωστόσο δεδομένα από πρόσφατες έρευνες γύρω από τη μαιευτική πρακτική στη χώρα μας επισημαίνουν ότι οι μισές περίπου Ελληνίδες φέρνουν στον κόσμο το παιδί τους με καισαρική τομή, και η συχνότητά της πλησιάζει το 40%, νούμερα κοντά σε εκείνα που αναφέρονται σε μελέτες από τη Λατινική Αμερική. Ο φυσιολογικός τοκετός είναι η ασφαλέστερη επιλογή για τη μητέρα και το παιδί, εκτός αν υπάρχουν σαφείς ιατρικές ενδείξεις για το αντίθετο. Ωστόσο, η καισαρική προγραμματίζεται συχνά πριν από την έναρξη του τοκετού, συχνά με σχετικές ενδείξεις, ή ακόμα και με βάση την επιθυμία της μητέρας, στη βάση ωφελειών ξένων προς την ασφάλεια του παιδιού, αλλά και τη δική της γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο των νεογνών να αντιμετωπίσουν οξεία αναπνευστικά προβλήματα. Σε κάθε περίπτωση ανακύπτουν ηθικά ζητήματα, όπως αυτό της πλήρους ενημέρωσης για το κόστος/ όφελος της επιλογής και της συμμόρφωσης με τις διεθνείς οδηγίες<sup>35-38</sup>.

Το χαμηλό βάρος γέννησης, η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης και η προωρότητα έχουν συσχετιστεί με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα των νεογνών. Η πρόωση ρήξη των υμένων και το χαμηλό Apgar score αυξάνουν επίσης τις πιθανότητες λοίμωξης. Είναι χαρακτηριστικό ότι στην παρούσα μελέτη οι δύο θάνατοι σημειώθηκαν στην ομάδα των εξαιρετικά πρόωρων νεογνών με πολύ χαμηλό βάρος γέννησης. Οι πρόωρες συσπάσεις και ο πρόωρος τοκετός επηρεάζουν τη μετάδοση του λοιμογόνου παράγοντα. Τα αντιβιοτικά μπορούν να αποτρέψουν τη λοίμωξη σε περίπτωση πρόωρου τοκετού, ενώ η σήψη της μητέρας και του νεογνού καθώς η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης είναι επίσης συνέπειες μιας ανιούσας λοίμωξης. Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την έκβαση της λοίμωξης είναι η ύπαρξη κεντρικών φλεβικών καθετήρων, αλλά και ο μεγάλος χρόνος παραμονής στη ΜΕΝΝ, εύρημα που υποστηρίζεται και από την παρούσα μελέτη<sup>39-42</sup>.

Η παρούσα μελέτη δείχνει υψηλό ποσοστό επιβίωσης των νεογνών, γεγονός που αναφέρεται και σε άλλες μελέτες και φαίνεται να αντικατοπτρίζει την πρόοδο στην ποιότητα φροντίδας και την προσβασιμότητα σε προηγμένες υπηρεσίες υγείας. Τα ποσοστά θνησιμότητας στις ανεπτυγμένες χώρες ανέρχονται στο 7% περίπου, ενώ στις αναπτυσσόμενες στο 12%. Το ποσοστό στην παρούσα μελέτη (ίση 78% και θάνατος 4% πρέπει να αντιμετωπίζεται με κάποια επιφύλαξη, καθώς δεν υπάρχουν τα οριστικά δεδομένα για την έκβαση των νεογνών που βελτιώθηκαν ή μεταφέρθηκαν, ωστόσο το χαμηλό ποσοστό θανάτων υποδηλώνει ότι δεν αναμένεται σημαντική διαφοροποίηση από το διεθνή μέσο όρο. Άλλωστε υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν ποσοστά θνησιμότητας ακόμα και άνω του 30%, ειδικά σε χώρες όπου τα συστήματα υγείας αδυνατούν να ανταπεξέλθουν γενικότερα στις ανάγκες του πληθυσμού<sup>3,43-45</sup>. Πρέπει να τονιστεί ότι η σοβαρότητα της λοίμωξης και οι υποδομές διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην έκβαση των λοιμώξεων. Η νοσηρότητα και η θνησιμότητα μπορούν να ελαττωθούν με αύξηση της χρηματοδότησης και των επενδύσεων σε εξοπλισμό και σε εκπαίδευση του ανθρώπινου δυναμικού. Είναι ωστόσο πολύ δύσκολο να αποφανθεί κανείς για το ρόλο της νοσοκομειακής λοίμωξης στην τελική έκβαση του νεογνού, καθώς τα νεογνά είναι ευάλωτα σε πολλές επιπλοκές λόγω υποκείμενης παθολογίας και αρκετοί συνοδοί παράγοντες μπορούν να συμβάλλουν σε ανεπιθύμητη έκβαση, ενώ και οι συμμετοχή των μικρών ασθενών στις μελέτες παρουσιάζει δυσκολίες<sup>46-48</sup>.

Παρά το διεθνές ενδιαφέρον για τις νεογνικές λοιμώξεις στις ΜΕΘ, σε πολλές χώρες απουσιάζουν επαρκή επιδημιολογικά δεδομένα, που θα μπορούσαν να συνεισφέρουν στην καλύτερη κατανόηση της παθογένειας και συνακόλουθα στην αντιμετώπιση αυτών των λοιμώξεων. Καθώς η μικροβιακή χλωρίδα, αλλά και οι συνθήκες νοσηλείας και αντιμετώπισης των λοιμώξεων μεταβάλλονται είναι σημαντικό ο επαγγελματίας υγείας να γνωρίζει την επιδημιολογία των παθογόνων που ενέχονται στις νεογνικές λοιμώξεις και αν υπάρχει διαφοροποίηση σε τοπικό και εθνικό επίπεδο, ώστε να ακολουθείται κάθε φορά η βέλτιστη θεραπεία, πολύ περισσότερο όταν αυτή, αρχικά τουλάχιστον είναι εμπειρική<sup>49-51</sup>. Η παρούσα μελέτη έρχεται να συμβάλλει στην κατεύθυνση αυτή, με την καταγραφή της συχνότητας των παθογόνων στη νεογνική ΜΕΘ, και την επισήμανση των παραγόντων κινδύνου για την έκβαση της λοίμωξης.

Το γεγονός ότι στην παρούσα μελέτη τα νεογνά που εξήλθαν από τη ΜΕΝΝ δεν κατέστη δυνατό να παρακολουθηθούν για την έκβασή τους δημιουργεί κάποιες επιφυλάξεις για τα ποσοστά επιβίωσης, ενώ τα δεδομένα προέρχονται από ένα μόνο κέντρο, οπότε και η γενίκευση των αποτελεσμάτων πρέπει επίσης να γίνεται με επιφύλαξη. Παράλληλα ενδελεχής καταγραφή συνοδών παθήσεων και συγγενών ανωμαλιών θα επέτρεπε μια πληρέστερη ανάλυση των προγνωστικών παραγόντων. Επίσης όλα τα νεογνά εμφάνισαν πρόωρη σήψη (early onset), οπότε δεν υπάρχουν στοιχεία για τυχόν όψιμες λοιμώξεις και τους παράγοντες που σχετίζονται με την έκβασή τους. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης είναι όμως ενθαρρυντικά σε σχέση με την έκβαση των νεογνικών λοιμώξεων στις ΜΕΝΝ και δίνουν το έναυσμα για διενέργεια μελετών μεγαλύτερης κλίμακας με σκοπό την καλύτερη κατανόηση της επιδημιολογίας τους και της έκβασής τους.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. St Geme III JW, Polin R. Neonatal sepsis. progress in diagnosis and management. *Drugs*. 1988, 36:784-800
2. Saez-Llorens X, Vargas S, Guerra F, et al. Application of new sepsis definitions to evaluate outcome of pediatric patients with severe systemic infections. *Pediatr Infect Dis*. 1995; 14:557-561
3. Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis: an old problem with new insights. *Virulence*. 2014, 5:170-8.
4. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate, viii-ix. *Pediatr Clin North Am*. 2004, 51:939-959
5. Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK Jr, Smith PB, Manzoni P, Jacqz-Aigrain E, Kaguelidou F, Cohen-Wolkowicz M. Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum Dev*. 2012, 88:S69-74
6. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatr Clin North Am*. 2013, 60:367- 389
7. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics*. 2005, 116:595-602
8. Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, et al. Incidence, presenting features, risk factors, and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1998, 17:593–598
9. Maas A, Flament P, Pardou A, et al. Central venous catheter-related bacteraemia in critically ill neonates: risk factors and impact of a prevention programme. *J Hosp Infect*. 1998, 40:211–222
10. Msukwa G, Batumba N, Drucker M, Menezes L, Ranjit R. Maternal and neonatal risk factors associated with vertical transmission of ophthalmia neonatorum in neonates receiving health care in Blantyre, Malawi. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2014, 21:240-243.
11. Yancey MK, Duff P, Kubilis P, Clark P, Frentzen BH. Risk factors for neonatal sepsis. *Obstet Gynecol*. 1996, 87:188-194

12. Kaguelidou F, Turner MA, Choonara I, van den Anker J, Manzoni P, Alberti C, Langhendries JP, Jacqz-Aigrain E. Randomized controlled trials of antibiotics for neonatal infections: a systematic review. Br J Clin Pharmacol. 2013,76(1):21-9
13. Fanos V, Dall'Agnola A. Antibiotics in neonatal infections: a review. Drugs. 1999, 58: 405-27.
14. Campbell JR. Neonatal pneumonia. Semin Respir Infect. 1996, 11:155-162
15. Jeong IS, Jeong JS, Choi EO. Nosocomial infection in a newborn intensive care unit (NICU), South Korea. BMC Infect Dis. 2006, 6:103.
16. Gerdes JS. Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis. Clin Perinatol. 1991, 18:361-381
17. Voora S, Srinivasan G, Lilien LD, Yeh TF, Pildes RS. Fever in full-term newborns in the first four days of life. Pediatrics. 1982, 69:40-44
18. Gaynes RP, Edwards JR, Jarvis WR, et al. Nosocomial infections among neonates in high-risk nurseries in the United States. Pediatrics. 1996, 98: 357–361
19. Weisman LE, Stoll BJ, Cruess DF, Hall RT, Merenstein GB, Hemming VG, Fischer GW. Early-onset group B streptococcal sepsis: a current assessment. J Pediatr. 1992, 121:428-433
20. Hofer N, Müller W, Resch B. Neonates presenting with temperature symptoms: role in the diagnosis of early onset sepsis. Pediatr Int. 2012, 54:486-490
21. [http://www.keelpno.gr/Portals/0/%CE%91%CF%81%CF%87%CE%B5%CE%AF%CE%B1/%CE%A0%CE%BF%CE%BB%CF%85%CE%B1%CE%BD%CE%B8%CE%B5%CE%BA%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AC%20%CE%A0%CE%B1%CE%B8%CE%BF%CE%B3%CF%8C%CE%BD%CE%B1/Infections\\_Book.pdf](http://www.keelpno.gr/Portals/0/%CE%91%CF%81%CF%87%CE%B5%CE%AF%CE%B1/%CE%A0%CE%BF%CE%BB%CF%85%CE%B1%CE%BD%CE%B8%CE%B5%CE%BA%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AC%20%CE%A0%CE%B1%CE%B8%CE%BF%CE%B3%CF%8C%CE%BD%CE%B1/Infections_Book.pdf)
22. Edmond K, Zaidi A. New approaches to preventing, diagnosing, and treating neonatal sepsis. PLoS Med. 2010, 7: e1000213.
23. Saez-Llorens X, McCracken GH. Clinical pharmacology of antibacterial agents. In: Remington JS, Klein JO, editors. Infectious disease of the fetus, newborn and infants. Philadelphia (PA): Saunders. 1995, 1287-336
24. Havey TC, Fowler RA, Daneman N. Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2011, 15:R267
25. Nagata E, Brito AS, Matsuo T. Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit: Incidence and risk factors. Am J Infect Control. 2002, 30:26-31.
26. Aujard Y. Neonatal infections – a special case? ResClin Forums. 1997, 19:67-77
27. March MI, Gupta M, Modest AM, Wu L, Hacker MR, Martin CR, Rana S. Maternal risk factors for neonatal necrotizing enterocolitis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2014, 27:1-6

29. Shahian M, Rashtian P, Kalani M. Unexplained neonatal jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection. Int J Infect Dis. 2012, 16:e487-490
30. Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, Martell-Cleary P, Morin C, Jewell B, Daily P, Apostol M, Petit S, Farley M, et al. The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005-2008. Pediatr Infect Dis J. 2011, 30:937-941
31. Couto RC, Carvalho EA, Pedrosa TM, Pedroso ER, Neto MC, Biscione FM. A 10-year prospective surveillance of nosocomial infections in neonatal intensive care units. Am J Infect Control. 2007, 35:183-189.
32. Keim LS, Torres-Filho SR, Silva PV, Teixeira LA. Prevalence, aetiology and antibiotic resistance profiles coagulase negative staphylococci isolated in a teaching hospital. Braz J Microbiol. 2011, 42:248-255.
33. Levent F, Baker CJ, Rench MA, Edwards MS. Early outcomes of group B streptococcal meningitis in the 21st century. Pediatr Infect Dis J. 2010, 29:1009-1012
34. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. MMWR Recomm Rep. 2010, 59:1-36
35. Caesarean Section Rate around globe at epidemic level. 2011 Jan 12 cited 2010 Feb 21. Available from: URL: [Ap/msnbc.com](http://Ap/msnbc.com).
36. Tampakoudis P, Assimakopoulos E, Grimibizis G, Zafrakas M, Tampakoudis G, Mantalenakis S, et al. Caesarean section rates and indications in Greece: data from 24-year period in a teaching hospital. Clin Exp Obstet Gynecol. 2004, 31:289-292
37. Safarinejad MR, Kolahi AA, Hosseini L. The effect of the mode of delivery on the quality of life, sexual function, and sexual satisfaction in primiparous women and their husbands. J Sex Med. 2009, 6:1645-1667.
38. Kalogiannidis I, Petousis S, Margioulas-Siarkou C, Masoura S, Dagklis T, Traianos A, Goutzioulis A, Prapas N. Epidemiological characteristics and trends of caesarean delivery in a University Hospital in Northern Greece. West Afr J Med. 2011, 30:250-254
39. Távora AC, Castro AB, Militão MA, Girão JE, Ribeiro KB, Távora LG. Risk factors for nosocomial infection in a Brazilian neonatal intensive care unit. Braz J Infect Dis. 2008, 12:75-79.
40. Kawagoe JY, Segre CM, Pereira CR, Cardoso MF, Silva CV, Fukushima JT. Risk factors for nosocomial infections in critically ill newborns: a 5-year prospective cohort study. Am J Infect Control. 2001, 29:109-114



41. Contreras-Cuellar GA, Leal-Castro AL, Prieto R, Carvajal-Hermida AL. Device-associated infections in a Colombian neonatal intensive care unit. *Rev Salud Publica (Bogota)*. 2007, 9:439-447.
42. Farchi S, Di Lallo D, Franco F, Polo A, Lucchini R, Calzolari F, et al. Neonatal respiratory morbidity and mode of delivery in a population-based study of low-risk pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009, 88:729-732.
43. Dal-Bó K, Silva RM, Sakae TM. Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit in South Brazil. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2012,24:381-385.
44. Libster R, Edwards KM, Levent F, Edwards MS, Rench MA, Castagnini LA, Cooper T, Sparks RC, Baker CJ, Shah PE. Long-term outcomes of group B streptococcal meningitis. *Pediatrics*. 2012, 130:e8- 15
45. Zaid AK, Huskins WC, Thaver D, Bhutta ZA, Abbas Z, Goldmann DA. Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. *Lancet*. 2005, 365:1175-1188.
46. Nicklin S, Spencer SA. Recruitment failure in early neonatal research. *Arch Dis Child*. 2004, 89: F281.
47. Amiel P, Moreau D, Vincent-Genod C, Alberti C, Hankard R, Ravaud P, Gottot S, Gaultier C. Noninvitation of eligible individuals to participate in pediatric studies: a qualitative study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007, 161:446–450.
48. Benjamin DK, Jr, Smith PB, Murphy MD, Roberts R, Mathis L, Avant D, Califf RM, Li JS. Peer-reviewed publication of clinical trials completed for pediatric exclusivity. *JAMA*. 2006, 296:1266–1273.
49. Parlevliet GA, et al. Nosocomial infection in a Dutch neonatal intensive care unit: surveillance study with definitions for infection specifically adapted for neonates. *J Hosp Infect*. 2005, 61:300-311.
50. Srivastava S, Shetty N. Healthcare-associated infections in neonatal units: lessons from contrasting worlds. *J Hosp Infect*. 2007, 65:292-306.
51. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. *MMWR Recomm Rep*. 1996, 45:1-24