



## ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

### «ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ»

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ,  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Διευθύντρια ΠΜΣ: Καθηγήτρια Ιωάννα Γριβέα

## ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

“Βακτηραιμία σε παιδιά που νοσηλεύτηκαν στην Παιδιατρική Κλινική  
του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας τα έτη 2010-2022”

**Χατζή Ελευθερία**

Ειδικευόμενη Παιδιατρικής

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των  
απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

ΛΑΡΙΣΑ, Έτος 2023

## **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

- 1<sup>ος</sup> Μέλος**  
**(Επιβλέπων)**                    **Γεώργιος Συρογιαννόπουλος**  
Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής, Τμήματος Ιατρικής  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- 2<sup>ος</sup> Μέλος**                    **Ιωάννα Γριβέα**  
Καθηγήτρια Παιδιατρικής και Νεογνολογίας, Τμήματος Ιατρικής  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- 3<sup>ος</sup> Μέλος**                    **Ευθυμία Πετεινάκη**  
Καθηγήτρια της Ιατρικής Βιοπαθολογίας-Κλινικής Μικροβιολογίας,  
Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**“Bacteremia in children hospitalized at the Department of Pediatrics of the  
University of Thessaly during the years 2010-2022”**

*"Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας"*

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ-ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ.....</b>	<b>5</b>
<b>ABSTRACT-KEY WORDS.....</b>	<b>6</b>
<b>A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....</b>	<b>7</b>
1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	8
2. ΣΥΝΗΘΗ ΑΙΤΙΑ ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑΣ.....	8
3. ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ.....	12
4. COVID 19 ΚΑΙ ΑΛΛΑΓΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ.....	12
5. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑΣ.....	13
6. ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΕΣΤΙΑΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ.....	15
7. ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ.....	15
7.1 ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΛΗΨΗΣ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙ ΜΕ ΠΥΡΕΤΟ ΧΩΡΙΣ ΕΣΤΙΑΚΗ ΛΟΙΜΩΞΗ.....	17
7.2 ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΛΗΨΗΣ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙ ΜΕ ΠΥΡΕΤΟ ΚΑΙ ΕΣΤΙΑΚΗ ΛΟΙΜΩΞΗ.....	18
7.3 ΤΡΟΠΟΣ ΛΗΨΗΣ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΣ.....	18
7.4 ΧΡΟΝΟΣ ΘΕΤΙΚΟΠΟΙΗΣΗΣ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΣ.....	20
8. ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ.....	20
<b>B. ΣΚΟΠΟΣ.....</b>	<b>22</b>
<b>Γ. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....</b>	<b>22</b>
<b>Δ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>24</b>
<b>Ε. ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>43</b>
<b>ΣΤ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>49</b>

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι μικροβιακές λοιμώξεις σε ορισμένες περιπτώσεις συνοδεύονται από βακτηριαιμία, δηλαδή μικροβιακά κύτταρα στη συστηματική κυκλοφορία.

**Σκοπός:** Σκοπός της εργασίας είναι η αποτύπωση των βακτηριαιμιών και των συχνότερων παθογόνων που απομονώνονται, καθώς επίσης η καταγραφή πιθανής αλλαγής της συχνότητας των παθογόνων ανά έτος και ανά ηλικιακή ομάδα.

**Μέθοδος:** Συμπεριλήφθηκαν παιδιά <16 ετών που νοσηλεύτηκαν από το 2010 έως το 2022. Καταγράφηκε ο συνολικός αριθμός των αιμοκαλλιιεργειών που ελήφθησαν και ο αριθμός των καλλιιεργειών στις οποίες απομονώθηκε παθογόνος μικροοργανισμός.

**Αποτελέσματα:** Συνολικά υπήρχαν 7.972 περιστατικά που ελήφθη καλλιιεργεια αίματος, από τις οποίες απομονώθηκε παθογόνο στις 293 (3,7%). Από το σύνολο των θετικών καλλιιεργειών, το 55% θεωρήθηκαν ως αληθείς βακτηριαιμίες. Η μέση ετήσια συχνότητα της αληθούς βακτηριαιμίας ήταν 6 περιπτώσεις ανά 1000 εισαγωγές. Η διάμεση ηλικία των παιδιών από τα οποία ελήφθη καλλιιεργεια αίματος ήταν 23 μηνών, ενώ των παιδιών με βακτηριαιμία ήταν 19 μηνών. Τα πιο συχνά παθογόνα ήταν: *Staphylococcus aureus* (19,9%), *Escherichia coli* (16,1%), *Streptococcus pneumoniae* (12,4%), *Brucella* spp (11,8%), *Streptococcus agalactiae* (9,3%), *Streptococcus pyogenes* (6,2%), η *Klebsiella pneumoniae* (5%), η *Neisseria meningitidis* (4,3%) και η *Salmonella* spp. (4,3%). Στις ηλικιακές ομάδες <2 μηνών και ≥5 ετών, υπήρχε σαφής επικράτηση παθογόνων. Αντιθέτως στην ηλικιακή ομάδα 3 έως 59 μηνών παρατηρείται μεγαλύτερη ποικιλία παθογόνων. Τα υψηλότερα ποσοστά βακτηριαιμίας (70%) παρατηρήθηκαν στα παιδιά <5 ετών, με αυξημένη συχνότητα στον πρώτο χρόνο της ζωής (42%). Το 45% των θετικών καλλιιεργειών θεωρήθηκε ότι αντιπροσώπευαν επιμόλυνση.

**Συμπεράσματα:** Το ποσοστό των τεκμηριωμένων βακτηριαιμιών στην διάρκεια της μελέτης παρέμεινε χαμηλό. Διαχρονικά, στα παιδιά που νοσηλεύτηκαν, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διακύμανση στην ετήσια συχνότητα της βακτηριαιμίας. Το πιο συχνό παθογόνο που απομονώθηκε ήταν ο *S. aureus*. Μεταξύ των ηλικιακών ομάδων παρατηρήθηκε διαφορά στην επικράτηση των παθογόνων. Είναι απαραίτητη η συνεχής καταγραφή των παθογόνων που απομονώνονται από τις καλλιιεργειες καθώς επίσης, η όσο το δυνατόν, καλύτερη τεκμηρίωση της βακτηριαιμίας με τη βελτίωση των μεθόδων απομόνωσης και ταυτοποίησης των παθογόνων.

**Λέξεις κλειδιά:** Βακτηριαιμία, παθογόνα βακτήρια, καλλιιεργεια αίματος, επιμόλυνση, παιδιά

## ABSTRACT

**Background:** Microbial infections in some cases are accompanied by bacteremia, which is characterized by the presence of microbial cells in the systemic circulation.

**Aim:** The purpose of this study is to investigate bacteremia cases and the most frequent pathogens that are isolated, as well as to record a possible change in the frequency of pathogens per year and per age group.

**Methods:** Children <16 years of age hospitalized from 2010 to 2022 were included. The total number of blood cultures obtained and the number of cultures in which a pathogen was isolated were recorded.

**Results:** There were a total of 7.972 cases in which a blood culture was obtained, while a pathogen was isolated in 293 (3,7%). Among the positive blood cultures, 55% were considered to represent true bacteremia. The mean annual incidence of true bacteremia was 6 cases per 1000 admissions. The median age of children in which a blood culture was obtained was 23 months of age, while those with bacteremia was 19 months. The most common pathogens were: *Staphylococcus aureus* (19,9 %), *Escherichia coli* (16,1%), *Streptococcus pneumoniae* (12,4%), *Brucella* spp (11,8%), *Streptococcus agalactiae* (9,3%), *Streptococcus pyogenes* (6,2%), *Klebsiella pneumoniae* (5%), *Neisseria meningitidis* (4,3%) and *Salmonella* spp. (4,3%). In the groups of children aged <2 months and  $\geq$ 5 years, was observed predominance of pathogens. On the contrary, a greater variety of pathogens was observed in the age group of 3 to 59 months. The highest rates of bacteremia (70%) were observed among children younger than 5 years, with an increased frequency in the first year of life (42%). 45% of positive cultures were considered to represent contamination.

**Conclusions:** The rate of documented bacteremia during the study period remained low. Over time, among hospitalized children, no significant variation was observed in the annual incidence of bacteremia. The most frequent pathogen was *S. aureus*. A difference in the prevalence of pathogens was observed among age groups. Therefore, it is necessary to continue recording the pathogens isolated from blood cultures as well as to attempt better document bacteremia as much as possible, by further improving the methods of isolation and identification of pathogens.

**Key words:** Bacteremia, pathogens, blood culture, contamination, children

## A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η βακτηριαμία ορίζεται ως η απομόνωση βακτηρίου σε καλλιέργεια αίματος. Αποτελεί μια σοβαρή λοίμωξη που μπορεί, εάν δεν θεραπευτεί σωστά, να έχει σοβαρή νοσηρότητα και θνητότητα. Στα παιδιά, η κλινική διάγνωση της βακτηριαμίας είναι πρόκληση καθότι έχει ποικίλη κλινική εικόνα και σχετίζεται με την ηλικία του ασθενούς, την εστία της λοίμωξης και το υπεύθυνο παθογόνο. (1)

Η βακτηριαμία μπορεί να είναι παροδική, διαλείπουσα ή συνεχής. Αυτοί οι χαρακτηρισμοί χρησιμοποιούνταν κυρίως στο παρελθόν. Η παροδική μπορεί να είναι αυτοπεριοριζόμενη, η διαλείπουσα προκαλείται από βακτήρια που διασπείρονται στο αίμα από μολυσμένη περιοχή (π.χ. περιτονίτιδα, ρήξη αποστήματος, εμπύημα), ενώ η συνεχής βακτηριαμία οφείλεται σε άμεση είσοδο των βακτηρίων στο αίμα (π.χ. ενδοκαρδίτιδα, ενδοφλέβιοι καθετήρες).(1)

Η καλλιέργεια αίματος είναι το “gold standard” για την τεκμηρίωση της βακτηριαμίας. Παρόλα αυτά, οι καλλιέργειες αίματος δεν έχουν 100% ευαισθησία.(2) Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα μπορεί να οφείλονται σε πρόσφατη έκθεση σε αντιβιοτικά, στο είδος της βακτηριαμίας (παροδική ή διαλείπουσα), στις τεχνικές δυσκολίες απομόνωσης ορισμένων βακτηρίων, σε μικρή ποσότητα αίματος που λήφθηκε και σε μικρό βακτηριακό φορτίο.(2) Στα βρέφη και τα παιδιά συστήνεται η λήψη 1-5 ml αίματος για την καλλιέργεια αίματος. Για κάθε ml αίματος που προστίθεται στην καλλιέργεια, αυξάνεται κατά 3% η πιθανότητα να απομονωθεί παθογόνο μικρόβιο.(3)

Βακτηριαμία της κοινότητας θεωρείται η τεκμηρίωση βακτηρίου σε καλλιέργεια αίματος που λήφθηκε μέσα σε 48 ώρες από την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο εφόσον δεν έχει νοσηλευτεί τον προηγούμενο μήνα.(4,5) Αντίθετα ενδονοσοκομειακής προέλευσης βακτηριαμία, ορίζεται ως η απομόνωση παθογόνου μικροοργανισμού σε καλλιέργεια αίματος που λήφθηκε εντός 48 ωρών από την προσκομιδή του ασθενούς στο νοσοκομείο, ο οποίος όμως φέρει ξένη συσκευή (όπως περιτοναϊκή βαλβίδα, πρόσθετα υλικά), που πάσχει από ανοσοανεπάρκεια πρωτοπαθής ή επίκτητη, που χρειάζεται συχνές νοσηλείες και παρεμβάσεις όπως η αιμοδιύλιση, περιτοναϊκή κάθαρση, ενδοφλέβιες θεραπείες και τέλος πρόωρα νεογνά που έχουν βακτηριαμία σε διάστημα <12 μήνες από το εξιτήριο από τη μονάδα εντατικής νοσηλείας.(4,5)

## 1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Οι τρεις πιο σημαντικοί παράγοντες που επηρεάζουν την επίπτωση της βακτηριαμίας είναι η ηλικία, η εμβολιαστική κάλυψη και η έκθεση σε επεμβατικές διαδικασίες.(6) Η επίπτωση της, είναι μεγαλύτερη στα παιδιά μικρότερης ηλικίας λόγω ανώριμου ανοσοποιητικού συστήματος αλλά και λόγω έκθεσης σε παθογόνους μικροοργανισμούς που είναι φορείς τα μεγαλύτερα παιδιά στην οικογένεια.(7) Σε μελέτη των Watson και των συν. (2003) η επίπτωση της βακτηριαμίας ανάλογα με την ηλικία ήταν μεγαλύτερη μεταξύ 1-11 μηνών (156/100.000 πληθυσμό) σε σχέση με τα παιδιά 5-9 ετών (22/100.000 πληθυσμό) και 10-14 ετών (20/100.000 πληθυσμό).(7)

## 2. ΣΥΝΗΘΗ ΑΙΤΙΑ ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑΣ

Αν και η βακτηριαμία στα παιδιά μπορεί να είναι αυτοπεριοριζόμενη, είναι σημαντική η ταυτοποίηση και η γνώση των συχνότερων αιτίων της. Στον παρακάτω πίνακα απεικονίζονται τα συχνότερα παθογόνα βακτήρια που προκαλούν βακτηριαμία ανάλογα με την ηλικία. (Πίνακας 1) (1)

**Πίνακας 1**

Νεογνά <1 μηνός	Βρέφη 1-2 μηνών	Βρέφη και παιδιά 2 μηνών-5 ετών
<i>Group B streptococcus</i>	<i>Group B streptococcus</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Salmonella</i> spp.	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Coagulase Negative Staphylococci</i> (ενδοσοκομειακή λοίμωξη)
<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Enterobacteriaceae</i> ( <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Serratia</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Salmonella</i> spp.)
<i>Enterococcus</i> spp.	Other <i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Enterobacteriaceae</i> spp. ( <i>Enterobacter</i> spp, <i>Serratia</i> spp, <i>Klebsiela</i> spp. )		<i>Haemophilus influenzae</i> (non-type b)
<i>Listeria monocytogenes</i>		



Αν και ο πνευμονιόκοκκος αποτελεί την κύρια αιτία βακτηριαμίας στα παιδιά, η συχνότητα των μικροβίων που ευθύνονται για τις βακτηριαμίες στην παιδική ηλικία διαφέρει ανάλογα με την ηλικία και την περιοχή και μεταβάλλεται με την πάροδο του χρόνου.(8)

Μετά την εφαρμογή των συζευγμένων πολυσακχαριδικών εμβολίων παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των σοβαρών βακτηριακών λοιμώξεων και της βακτηριαμίας στην ηλικιακή ομάδα παιδιών από 3 μηνών έως 3 ετών.(9,10) Η μείωση της επίπτωσης της πνευμονιοκοκκικής βακτηριαμίας από ορότυπους πνευμονιοκόκκου που περιλαμβάνονται στα εμβόλια, έχει οδηγήσει στην αύξηση του ποσοστού βακτηριαμιών από τα άλλα παθογόνα όπως τα στελέχη του πνευμονιοκόκκου που δεν περιλαμβάνονται στα εμβόλια (nonPCV serotypes), του *S. aureus*, της *E. coli*, της *Salmonella* spp.(11,12)

Στην Αμερική, πριν την εφαρμογή του 7δύναμου συζευγμένου πολυσακχαριδικού εμβολίου έναντι του πνευμονιοκόκκου (PCV7), ο σχετικός κίνδυνος βακτηριαμίας σε παιδιά ηλικίας 3 μηνών έως 3 ετών με εμπύρετο κυμαινόταν από 1,6% έως 4,3%.(10) Μετά την εφαρμογή του PCV7, η συχνότητα της βακτηριαμίας ελαττώθηκε και ο σχετικός κίνδυνος της σε παιδιά με εμπύρετο κυμαινόταν από 0,16% έως 0,37%.(9,13) Επιπλέον το ποσοστό της βακτηριαμίας από πνευμονιόκοκκο ελαττώθηκε και κυμάνθηκε από 0,09% έως 0,27%.(14) Ταυτόχρονα όμως στην μετά PCV7 εποχή, η συχνότητα των μικροβίων που απομονωνόταν στις καλλιέργειες αίματος άλλαξε, με αύξηση της απομόνωσης άλλων μικροβίων και συγκεκριμένα της *Escherichia coli*, των *nonPCV serotypes*, της *Salmonella* spp., των *Staphylococcus aureus*, και του *Streptococcus pyogenes*.(15,16)

Βάσει της παγκόσμιας ποικιλομορφίας που υπάρχει στην επικράτηση των μικροβίων, πρόσφατες εκτιμήσεις δείχνουν πως η επίπτωση της βακτηριαμίας από *S. aureus* κυμαίνεται από 6 έως 20 περιπτώσεις ανά 100.000 παιδιά.(17,18) Η αυξανόμενη συχνότητα της βακτηριαμίας από *S. aureus* αποδίδεται στην αύξηση των περιπτώσεων από *MRSA* (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) στελεχών του σταφυλοκόκκου που συμβαίνει εδώ και δεκαετίες, ωστόσο αυτή η αύξηση φαίνεται να έχει σταθεροποιηθεί τα τελευταία χρόνια.(18–20)

Η βακτηριαμία από *N. meningitidis* φαίνεται να μειώνεται σταθερά στην Αμερική από το 1990 με την επίπτωση πλέον να είναι 0,3 ανά 100.000 παιδιά.(21)

Ουσιώδεις μεταβολές επέφερε η παγκόσμια εφαρμογή του 13δύναμου συζευγμένου πολυσακχαριδικού εμβολίου έναντι του πνευμονιοκόκκου (PCV13).(22) Αρκετές μελέτες

καταγράφουν την συνεχή μείωση των διεισδυτικών λοιμώξεων στην εποχή μετά την εφαρμογή του PCV13, με το μεγαλύτερο αντίκτυπο στα παιδιά <5 ετών.(16,23,24) Σε ό,τι αφορά την μετά PCV13 εποχή η συχνότητα της *Escherichia coli*, της *Salmonella* spp. και του *Staphylococcus aureus* αυξάνεται τόσο στην Αμερική όσο και στο Ισραήλ και την Αγγλία.(10,16,25) Από το σύνολο των παιδιών με μικροβιαμία από *E. coli* το 93% αυτών είχε λοίμωξη του ουροποιητικού. Η επίπτωση της βακτηριαμίας με συνοδά εστιακή λοίμωξη ήταν 15,9 (95% CI, 9,4–23,5) ανά 100.000 παιδιά. Το 34% αυτών συνδυαζόταν με λοίμωξη του ουροποιητικού, το 17% με γαστρεντερίτιδα, το 8% με πνευμονία, το 8% με οστεομυελίτιδα, το 6% με λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων και το 3% με άλλη εστια λοίμωξης.(10) Η επίπτωση της βακτηριαμίας χωρίς εστιακή λοίμωξη στην μετά PCV13 εποχή ήταν 5 (95% CI, 1,6–11,3) ανά 100.000 παιδιά, σαφώς μικρότερη συγκριτικά με την επίπτωση της βακτηριαμίας με εστιακή λοίμωξη, και οφείλονταν κυρίως στα εξής παθογόνα: *S. pneumoniae*, *Salmonella typhi*, *N. meningitidis*, *S. agalactiae*, *nontypable Haemophilus influenzae*, με επικράτηση του *S. pneumoniae*.(10)

Κάθε χώρα έχει διαφορετική επικράτηση παθογόνων που ευθύνονται για τις βακτηριαμίες. Στο Ισραήλ, από μελέτη από τον Ιούνιο του 2015 έως τον Ιούνιο του 2021 σε παιδιά ηλικίας 3 μηνών έως 3 ετών φάνηκε ότι το πιο συχνό παθογόνο που απομονώθηκε σε καλλιέργειες αίματος ήταν ο *S. pneumoniae*, και ακολούθως η *Kingella kingae*, η *Salmonella* spp. και ο *S. aureus* και η *Brucella* spp.(26) Στην Ιαπωνία μελέτη από το 2010 έως το 2016 μετά την εφαρμογή του εμβολίου έναντι του *H. influenzae* τον Δεκέμβριο του 2008, του PCV7 τον Νοέμβριο του 2010 και του PCV13 τον Νοέμβριο του 2013, έδειξε μείωση των περιστατικών βακτηριαμίας από *H. influenzae* καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης ενώ παρατηρήθηκε μείωση των περιστατικών βακτηριαμίας από *S. pneumoniae* μέχρι το 2013, καταλήγοντας στο συμπέρασμα πως η εφαρμογή του PCV13 δεν συνέβαλλε στην περαιτέρω μείωση της βακτηριαμίας από *S. pneumoniae*. Έδειξε επίσης αύξηση των περιστατικών βακτηριαμίας από *S. aureus*, *S. agalactiae* και *E. coli*.(27) Στην Ισπανία, στην μετά PCV13 εποχή ο *S. pneumoniae* εξακολουθεί να είναι το πιο συχνό παθογόνο που ευθύνεται για τις βακτηριαμίες στην ηλικιακή ομάδα μεταξύ 3 μηνών έως 3 ετών κυρίως από στελέχη του *S. pneumoniae* που δεν περιλαμβάνονται στο εμβόλιο.(28) Στα βρέφη <3 μηνών τα δυο επικρατέστερα παθογόνα που απομονώθηκαν ήταν η *E. coli* και ο *S. agalactiae*.(8) Στα παιδιά  $\geq 5$  ετών το συχνότερο αίτιο βακτηριαμίας ήταν ο *S. aureus*.(8) Στην Ελβετία, από το 2008 έως το 2014 παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των περιστατικών πνευμονιοκοκκικής βακτηριαμίας σε παιδιατρικούς ασθενείς μετά την εφαρμογή του PCV13.(29) Το συχνότερο παθογόνο που

απομονώθηκε από τις καλλιέργειες αίματος ήταν ο *S. aureus* (16,5%), ακολούθως δεύτερη σε συχνότητα ήταν η *E. coli* (15,1%) και στη συνέχεια οι *Coagulase Negative Staphylococci (CoNS)* (12,9%), ο *S. pneumoniae* (11%), και τα *non-E. coli Enterobacteriaceae* (8,7%). Ο *S. aureus* ήταν το πιο συχνό παθογόνο που απομονώθηκε στις ηλικίες μεταξύ 10-15 ετών, η *E. coli* και οι *CoNS* στα παιδιά <2 ετών, ο *S. pneumoniae* στις ηλικίες 2-10 ετών, ενώ αιχμή εμφάνιζε στην ηλικιακή ομάδα 2-5 ετών. Τα εντεροβακτηριοειδή εκτός της *E. coli* εμφάνιζαν τα υψηλότερα ποσοστά στα παιδιά <2 ετών και στα παιδιά 10-15 ετών ενώ ο *S. agalactiae* απομονώθηκε μόνο στα νεογνά (7,9%) και στα παιδιά <2 ετών. Από το σύνολο των επιμολύνσεων (41% των συνολικών θετικών καλλιεργειών) το επικρατέστερο παθογόνο ήταν οι *CoNS*.(29)

Η συχνότητα της βακτηριαιμίας από πνευμονιόκοκκο διαφέρει μεταξύ των μελετών.(22) Οι Ribitzky-Eisner και συν. έδειξαν μείωση της συνολικής επίπτωσης της βακτηριαιμίας σε παιδιά 3 μηνών έως 3 ετών μετά την εφαρμογή του PCV13, με μείωση της συχνότητας απομόνωσης πνευμονιοκόκκου, παραμένοντας όμως το πιο συχνό μικρόβιο που απομονώθηκε από τις καλλιέργειες. (25) Οι Leibovitz και συν. κατέγραψαν μείωση στις βακτηριαιμίες από στελέχη πνευμονιοκόκκου που περιλαμβάνονταν στα πολυσακχαριδικά συζευγμένα εμβόλια. Παρ' όλα αυτά, το ποσοστό των βακτηριαιμιών που οφείλονταν στον πνευμονιόκοκκο, δεν παρουσίασε μεταβολή στην μετά PCV13 εποχή εξαιτίας της επικράτησης στελεχών πνευμονιοκόκκου που δεν συμπεριλαμβάνονταν στο εμβόλιο. (30) Οι Berger και συν. έδειξαν σημαντική μείωση στις προσκομιδές και στις εισαγωγές οφειλόμενες σε βακτηριαιμίες της κοινότητας συνολικά, και στις βακτηριαιμίες οφειλόμενες στον πνευμονιόκοκκο στην μετά PCV εποχή, ενώ έδειξαν σημαντική αύξηση των βακτηριαιμιών από *S. aureus*.(31)

Στις μελέτες που υπάρχουν παγκοσμίως, φαίνεται συνολική μείωση των βακτηριαιμιών από μετά την εφαρμογή των συζευγμένων πολυσακχαριδικών εμβολίων, ιδίως από στελέχη που συμπεριλαμβάνονται στα εμβόλια.(29,32) Ωστόσο υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα σε ότι αφορά την επίδραση του εμβολιασμού στην συνολική επίπτωση της βακτηριαιμίας και στα ανάλογα ποσοστά των υπεύθυνων παθογόνων.(29,31,33)

### 3. ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Στην βιβλιογραφία δεν υπάρχουν επαρκή επιδημιολογικά δεδομένα σε ότι αφορά την επίπτωση της βακτηριαιμίας και την συχνότητα των υπεύθυνων παθογόνων σε παιδιατρικούς ασθενείς. Ωστόσο πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες υπάρχουν για τη συχνότητα των μικροβίων σε ογκολογικούς παιδιατρικούς ασθενείς.(34)

### 4. COVID 19 ΚΑΙ ΑΛΛΑΓΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ

Προοπτική μελέτη ανέλυσε δεδομένα από 26 χώρες σε 6 διαφορετικές ηπείρους για το χρονικό διάστημα από τον Ιανουάριο του 2018 έως τον Μάιο του 2020 σε ότι αφορά τις περιπτώσεις διεισδυτικών λοιμώξεων συμπεριλαμβανομένης και της βακτηριαιμίας από *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, και *H. influenzae* και τα δεδομένα αυτά συγκρίθηκαν με τα αντίστοιχα για το χρονικό διάστημα από το 2018 έως το 2019 προ πανδημίας. Η μελέτη αυτή ανέδειξε σημαντική μείωση των περιπτώσεων διεισδυτικής λοίμωξης από τα τρία αυτά παθογόνα σε διάφορες χώρες κατά την πανδημία COVID 19. Είναι γνωστό ότι οι ιογενείς λοιμώξεις αυξάνουν τον κίνδυνο βακτηριακών λοιμώξεων και κυρίως των διεισδυτικών. Δυνητικά η πανδημία του COVID 19 θα μπορούσε να αυξήσει το ποσοστό των διεισδυτικών βακτηριακών λοιμώξεων. Ωστόσο στα χρόνια της πανδημίας παρατηρήθηκε το αντίθετο. Αυτό οφείλεται στα μέτρα πρόληψης που εφαρμόστηκαν στα χρόνια της πανδημίας τα οποία περιόρισαν την αναπνευστική μετάδοση από άτομο σε άτομο των βακτηρίων. Επίσης λόγω των μέτρων προστασίας και πρόληψης παρατηρήθηκε μείωση της μετάδοσης άλλων ιών. Το γεγονός αυτό συνέβαλλε στη μείωση των διεισδυτικών λοιμώξεων από τα 3 συγκεκριμένα βακτήρια. Σε ό,τι αφορά τον πνευμονιόκοκκο που είναι γνωστό ότι αποικίζει τον ρινοφάρυγγα των παιδιών, το κλείσιμο των σχολείων, η αποφυγή συνωστισμού και στενών κοινωνικών επαφών καθώς επίσης και η απομόνωση των ηλικιωμένων συνέβαλλε στη μείωση των πνευμονιοκοκκικών διεισδυτικών λοιμώξεων στις οποίες συμπεριλαμβάνεται και η βακτηριαιμία.(35)

## 5. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑΣ

Η βακτηριαμία στα παιδιά είναι μια σοβαρή κατάσταση καθώς μπορεί να προκαλέσει γενικευμένη φλεγμονώδη αντίδραση ή να αντιπροσωπεύει σοβαρή λοίμωξη σε άλλη συγκεκριμένη εντόπιση.(26) Ως βακτηριαμία με εστία, ορίζεται η ανεύρεση από την κλινική εικόνα του ασθενούς, εστίας στην οποία φαίνεται να οφείλεται η ανεύρεση θετικής καλλιέργειας αίματος στον συγκεκριμένο ασθενή.(4) Αντίστοιχα, η απομόνωση βακτηρίου στο αίμα ασθενούς χωρίς εμφανή εστία λοίμωξης, ορίζεται ως βακτηριαμία χωρίς εστία.(4) Η απομόνωση του ίδιου παθογόνου σε διαφορετική καλλιέργεια αίματος που λήφθηκε σε διάστημα εντός πέντε ημερών από την αρχική θετική καλλιέργεια θεωρείται ότι είναι το ίδιο επεισόδιο.(4) Η αναποτελεσματική θεραπεία της βακτηριαμίας μπορεί να οδηγήσει σε σηψαιμία με πολυοργανική ανεπάρκεια ή διείσδυση του παθογόνου σε συγκεκριμένο όργανο όπως για παράδειγμα σε αρθρώσεις με σοβαρές επιπλοκές.(36)

Η βακτηριαμία στα παιδιά είναι μια σοβαρή κατάσταση και συχνά είναι στην διαφορική διάγνωση ενός παιδιού με εμπύρετο.(37) Έχει σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα.(5) Η κλινική εικόνα και η βαρύτητα της, ποικίλουν ανάλογα με την ηλικία, τον αιτιολογικό παράγοντα, την συνύπαρξη ή όχι εστίας λοίμωξης, την συνύπαρξη υποκείμενων νοσημάτων, το σύστημα υγείας και εμβολιασμού κάθε χώρας.(16) Το 25% των παιδιών χωρίς υποκείμενα νοσήματα με βακτηριαμία θα εξελιχθεί σε σηψαιμία ενώ το ποσοστό αυτό, αυξάνεται σημαντικά περίπου 48% στην νεογνική ηλικία.(38) Τα ποσοστά θνητότητας των παιδιών με βακτηριαμία κυμαίνονται από 1,7%-8,9% ενώ στα παιδιά με βακτηριαμία και σηψαιμία στις μονάδες εντατικής νοσηλείας αγγίζει το 17%.(39)

Η διάγνωση της βακτηριαμίας στα παιδιά είναι ιδιαίτερα δύσκολη λόγω της ποικίλης κλινικής εικόνας. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι τα τελευταία χρόνια, οι περισσότερες περιπτώσεις βακτηριαμίας συνδυάζονται με εστία εμπυρέτου από την αντικειμενική εξέταση.(10,15,16) Από το ιστορικό ευρήματα που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο βακτηριαμίας, είναι η υψηλή θερμοκρασία, η προηγούμενη πρόσφατη νοσηλεία σε νοσοκομείο, τα υποκείμενα νοσήματα, η ανοσοανεπάρκεια, η προωρότητα, το εμβολιαστικό προφίλ, η γαστρεντερίτιδα από *Salmonella* spp.(1)

Σε παιδί με εμπύρετο σε καλή γενική κατάσταση η διάγνωση της βακτηριαμίας αποτελεί πρόκληση.(40) Μεταξύ των παιδιών με εμπύρετο και βακτηριαμία και των παιδιών χωρίς

βακτηριαμία, φαίνεται ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στο ύψος και στη διάρκεια του εμπυρέτου, στην εμφάνιση διαρροιών ή εμέτων και στην μείωση της σίτισης. (40) Αντίθετα τα παιδιά με αληθή βακτηριαμία είναι πιο πιθανό να έχουν αρνητικό περιβάλλον ίωσης (6,7% vs 36,5%,  $P=0,002$ ), να απουσιάζει η ρινόρροια (23,3% vs 45,8%,  $P=0,03$ ), και ο βήχας (16,7% vs 41,7%,  $P=0,01$ ). (40) Αντιθέτως, φαίνεται ότι τα παιδιά με βακτηριαμία έχουν πιο συχνά ευερεθιστότητα σε σχέση με τα παιδιά χωρίς βακτηριαμία (60% vs 31,3%,  $P=0,005$ ). (40) Σε ό,τι αφορά τη θερμοκρασία είναι γνωστό ότι από μόνη της δεν αποτελεί ένδειξη σοβαρής νόσου. (41) Σε βρέφη <3 μηνών θερμοκρασία σώματος  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  είναι ενδεικτική σοβαρής νόσου, ενώ σε βρέφη >3 μηνών η θερμοκρασία  $\geq 39^{\circ}\text{C}$ . (1) Επίσης στα παιδιά, και ειδικά στα βρέφη, η υποθερμία  $< 35^{\circ}\text{C}$  μπορεί να είναι ενδεικτική σοβαρής μικροβιακής νόσου συμπεριλαμβανομένης της βακτηριαμίας. (1) Ωστόσο κάτω από 2% των βρεφών και παιδιών σε καλή γενική κατάσταση με εμπύρετο  $> 39^{\circ}\text{C}$  έχουν βακτηριαμία. (1) Άλλη μελέτη, σε ό,τι αφορά την βακτηριαμία χωρίς εστία σε παιδιά με καλή γενική κατάσταση, δείχνει ότι οι συγκεκριμένοι ασθενείς έχουν υψηλότερη μέση τιμή θερμοκρασίας ( $40.2^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ) σε σχέση με τους ασθενείς με αρνητική καλλιέργεια ή επιμόλυνση της καλλιέργειας αίματος ( $P < 0.001$ ). (42)

Σε ό,τι αφορά τα εργαστηριακά ευρήματα των παιδιών με βακτηριαμία, φαίνεται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην αύξηση της CRP σε σχέση με τα παιδιά χωρίς βακτηριαμία. (40) Σε ό,τι αφορά τους υπόλοιπους δείκτες φλεγμονής, δεν φαίνεται να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά. (40) Ωστόσο πρέπει να ληφθεί υπόψιν, ότι οι δείκτες φλεγμονής (CRP, WBC) δεν είναι αξιόπιστοι τις πρώτες 12 ώρες από την έναρξη του εμπυρέτου. (43,44)

Σε ό,τι αφορά τη διάγνωση της βακτηριαμίας είναι πολύ σημαντική η έγκαιρη αναγνώριση της σήψης πριν να εξελιχθεί σε σηπτικό σοκ με υψηλά ποσοστά θνητότητας και νοσηρότητας. (45) Προοπτική μελέτη από την Αμερική που μελέτησε 91 βρέφη και παιδιά με σηπτικό σοκ έδειξε ότι για κάθε ώρα που καθυστερεί η έναρξη σωστής αντιμετώπισης ή που επιμένει η αιμοδυναμική αστάθεια, αυξάνεται ο σχετικός κίνδυνος θανάτου (odds ratio[OR] 1,5 και 2,3, αντίστοιχα). (46)

Ασθενής με θετική καλλιέργεια αίματος κλινικές ενδείξεις σήψης αποτελούν τα εξής: (8)

1. Ταχυκαρδία  $> 180/\text{min}$  που δεν οφείλεται σε εξωτερικό ή επώδυνο ερέθισμα ή λήψη φαρμάκου.

- 2.Βραδυκαρδία <100/min που δεν οφείλεται σε εξωτερικό ερεθισμό πνευμονογαστρικού, λήψη φαρμάκου, η συγγενή καρδιοπάθεια (σε παιδιά <1 έτους)
- 3.Ταχύπνοια >50/min
- 4.Σημεία δυσλειτουργίας οργάνων.

## 6. ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΕΣΤΙΑΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Η επίπτωση της πνευμονίας σε παιδιά με βακτηριαιμία είναι χαμηλή και κυμαίνεται από 1-3,2%.<sup>(1)</sup> Η επίπτωση αυξάνεται σε περιπτώσεις επιπλεγμένης πνευμονίας και ακόμη περισσότερο σε περιπτώσεις όπου η πνευμονία συνδυάζεται με εμπύημα, νεκρωτική πνευμονία, απόστημα.<sup>(47)</sup> Σε ό,τι αφορά τις ουρολοιμώξεις, η επίπτωση της βακτηριαιμίας εξαρτάται από την ηλικία και κυμαίνεται από 4–17,3%.<sup>(1)</sup> Πιο συχνά η ουρολοίμωξη συνυπάρχει με βακτηριαιμία όταν υπάρχει υποκείμενη ανωμαλία του ουροποιητικού συστήματος.<sup>(1)</sup> Η *E. coli* είναι το πιο συχνό μικρόβιο που ανευρίσκεται στις θετικές καλλιέργειες αίματος παιδιών με ουρολοίμωξη.<sup>(28)</sup> Σε ό,τι αφορά στις λοιμώξεις των οστών και αρθρώσεων στις περισσότερες περιπτώσεις είναι αποτέλεσμα βακτηριαιμίας. Το ποσοστό βακτηριαιμίας σε παιδιά με λοιμώξεις των οστών και αρθρώσεων κυμαίνεται από 17-35%.<sup>(1)</sup> Σε ό,τι αφορά την συνύπαρξη μηνιγγίτιδας και βακτηριαιμίας το ποσοστό των παιδιών με μηνιγγίτιδα και θετική καλλιέργεια αίματος κυμαίνεται από 4-19%.<sup>(1)</sup>

## 7. ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ

Καθώς η βακτηριαιμία είναι δύσκολο να διαγνωστεί βάσει της κλινικής εικόνας, η καλλιέργεια αίματος είναι απαραίτητη για την τεκμηρίωση της όταν υπάρχουν κλινικοεργαστηριακές ενδείξεις βακτηριαιμίας.<sup>(48)</sup> Στους παιδιατρικούς ασθενείς είναι μια από τις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες διαγνωστικές εξετάσεις.<sup>(41)</sup>

Παρά την εξέλιξη νέων τεχνολογιών στην ανίχνευση μικροβίων, η καλλιέργεια αίματος είναι θεμελιώδης εξέταση για την διάγνωση βακτηριαιμίας.<sup>(49)</sup> Ωστόσο περίπου το 50% των καλλιιεργειών σε ασθενείς που έχουν βακτηριαιμία και σήψη είναι αρνητικές. <sup>(50,51)</sup>

Για το λόγο αυτό σε ό,τι αφορά στην σήψη, οι κατευθυντήριες οδηγίες για την έναρξη αντιβίωσης, την τροποποίηση και τη διακοπή της αγωγής, βασίζεται κυρίως στην κρίση του ιατρού βάσει της κλινικής εικόνας και λιγότερο στο αποτέλεσμα της καλλιέργειας.<sup>(50,51)</sup>

Επίσης είναι πολύ σημαντική η αναγνώριση των επιμολύνσεων μεταξύ των θετικών καλλιιεργειών και ο καθορισμός οδηγιών για τη λήψη καλλιιεργειας αίματος σε ασθενείς που έχουν αυξημένο κίνδυνο βακτηριαμίας.(41) Επιμολύνση θεωρείται η απομόνωση μικροοργανισμού σε καλλιιεργεια αίματος, ο οποίος δεν μπορεί να προκαλέσει νόσο στον ασθενή (μη παθογόνος) και θεωρείται ότι εισάγεται στην καλλιιεργεια αίματος κατά τη λήψη ή κατά την επεξεργασία των δειγμάτων.(4,5) Συνήθως οι επιμολύνσεις οφείλονται στον ενοφθαλμισμό μικροβίων από το άμεσο περιβάλλον της καλλιιεργειας (π.χ. δέρμα ή ρούχα ασθενούς) και λιγότερο συχνά από επιμολύνση του δείγματος στο εργαστήριο.(4) Η διαγνωστική αξία της καλλιιεργειας αίματος περιορίζεται όταν απομονώνονται παθογόνα μικρόβια όπως: *Coagulase Negative Staphylococci (CoNS)*, *Bacillus spp*, *Corynebacterium*, *Streptococcus viridans*.(49) Τα παθογόνα αυτά, σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών, όπως για παράδειγμα σε ασθενείς με κεντρικούς καθετήρες ή προσθετικές συσκευές και ιδιαίτερα σε πρόωρα νεογνά και σε ανοσοκατασταλαμένους ασθενείς, μπορεί να είναι δυνητικά παθογόνα και να προκαλούν αληθή βακτηριαμία, γεγονός που καθιστά δύσκολο τον διαχωρισμό μεταξύ αληθούς ή ψευδούς βακτηριαμίας στους συγκεκριμένους ασθενείς.(49) Οι ψευδώς θετικές καλλιιεργειες αυξάνουν τη διάρκεια νοσηλείας, τον αριθμό των εξετάσεων στις οποίες υποβάλλονται οι ασθενείς, τη χορήγηση περιττών αντιβιοτικών και το κόστος νοσηλείας.(52) Ο επιπολασμός των επιμολύνσεων ποικίλει από 0,6-1,7% των καλλιιεργειών αίματος που λαμβάνονται.(49) Αυτή η απόκλιση μπορεί να ερμηνευτεί λόγω των διαφορετικών συνθηκών συλλογής δειγμάτων, και του διαφορετικού ορισμού της επιμολύνσης σε κάθε μελέτη.(53,54) Τα ποσοστά των επιμολύνσεων εξαρτώνται από τις συνθήκες συλλογής του δείγματος και την εκπαίδευση του προσωπικού.(49) Μεγαλύτερα ποσοστά επιμολύνσεων εμφανίζονται στα πανεπιστημιακά νοσοκομεία και στα τμήματα επειγόντων περιστατικών, πιθανά λόγω γρήγορης αλλαγής του προσωπικού, έλλειψης συνεχούς κατάρτισης, και αυξημένου φόρτου εργασίας.(53,54) Επιπλέον η ηλικία των ασθενών, καθώς και η συνύπαρξη υποκείμενων νοσημάτων, φαίνεται να σχετίζονται με τον αριθμό των επιμολύνσεων.(53–55) Επομένως, κάθε νοσοκομείο είναι σημαντικό να καταγράφει τα δικά του ποσοστά επιμολύνσης ώστε να μπορούν να εφαρμοστούν στρατηγικές πρόληψης με στόχο τον περιορισμό τους.(54) Αποδεκτό ποσοστό επιμολύνσης με τις υπάρχουσες οδηγίες είναι 2-4% του συνόλου των καλλιιεργειών που λαμβάνονται.(56)

Οι πιο συχνοί παθογόνοι μικροοργανισμοί που απομονώνονται από επιμολυσμένες καλλιιεργειες είναι: *Staphylococcus epidermidis*, άλλοι *CoNS*, και ακολούθως *S. viridans*, και τέλος *Corynebacterium spp.*, *Clostridium perfringens*, *Bacillus spp.*, *Propionibacterium acnes*. (8)(52)



## **7.1 ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΛΗΨΗΣ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙ ΧΩΡΙΣ ΕΣΤΙΑΚΗ ΛΟΙΜΩΞΗ:(41)**

### **7.1.1 Παιδί σε καλή γενική κατάσταση:**

Η λήψη καλλιέργειας αίματος συστήνεται στα βρέφη <3 μηνών με  $\Theta \geq 38^{\circ}\text{C}$ , σε παιδί με παρατεινόμενο εμπύρετο ή σε παιδί που πρόκειται να λάβει αντιβιοτική αγωγή ενδοφλεβίως για πιθανή βακτηριακή λοίμωξη, σε ανοσοκατασταλμένο ασθενή με εμπύρετο και σε παιδί που ταξίδεψε πρόσφατα σε τροπική χώρα.(57,58)

Στα παιδιά 3 μηνών έως 3 ετών με εμπύρετο  $\geq 39^{\circ}\text{C}$  δεν αποτελεί απόλυτη ένδειξη η λήψη καλλιέργειας. Στη βιβλιογραφία δεν είναι σαφές αν το εμβολιαστικό προφίλ του παιδιού πρέπει να τροποποιεί την διαχείριση των ασθενών με εμπύρετο, σε ό,τι αφορά τη λήψη καλλιέργειας αίματος.(41)

Σε ό,τι αφορά το ύψος του εμπυρέτου η θερμοκρασία  $>40^{\circ}\text{C}$  στα βρέφη <3 μηνών φαίνεται να αυξάνει την πιθανότητα για σοβαρή βακτηριακή λοίμωξη συμπεριλαμβανομένης και της βακτηραιμίας.(59) Στα μεγαλύτερα όμως παιδιά η συσχέτιση του ύψους του εμπυρέτου και της βακτηραιμίας δεν είναι ξεκάθαρη. Επίσης η διάρκεια του πυρετού ή η ανταπόκριση του στα αντιπυρετικά δεν πρέπει να επηρεάζει τη διαχείριση των παιδιών με εμπύρετο και κατ' επέκταση την απόφαση για λήψη καλλιέργειας αίματος.(59)

### **7.1.2 Παιδί σε επηρεασμένη γενική κατάσταση**

Η καλλιέργεια αίματος πρέπει να λαμβάνεται σε όλα τα παιδιά με εικόνα σήψης, σηπτικής ή τοξικής καταπληξίας.(51,58)

## **7.2 ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΛΗΨΗΣ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙ ΜΕ ΕΜΠΥΡΕΤΟ ΚΑΙ ΕΣΤΙΑΚΗ ΛΟΙΜΩΞΗ(41)**

Συστήνεται η λήψη καλλιέργειας αίματος αν υπάρχει υποψία ή αποδεδειγμένη βακτηριακή μηνιγγίτιδα, ενδοκαρδίτιδα, λοίμωξη μυοσκελετικού συστήματος, σοβαρή-επιπλεγμένη πνευμονία, εν τω βάθει λοίμωξη δέρματος και μαλακών μορίων, ουρολοίμωξη σε παιδιά <3 μηνών και γενικά οποιαδήποτε εστία λοίμωξης σε βρέφη <3 μηνών. Συστήνεται επίσης σε παιδιά με εμπύρετο που χρήζουν εισαγωγής στο νοσοκομείο, σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς και σε ασθενείς με κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες. Δεν υπάρχει σαφής ένδειξη λήψης καλλιέργειας αίματος σε μη επιπλεγμένες επιφανειακές λοιμώξεις του δέρματος και σε περιπτώσεις παιδιών με πνευμονία ή ουρολοίμωξη χωρίς υποκείμενα νοσήματα που δεν χρήζουν νοσηλείας.

## **7.3 ΤΡΟΠΟΣ ΛΗΨΗΣ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΣ**

Πολύ σημαντική για την επίτευξη ανάπτυξης παθογόνου μικροοργανισμού και την αποφυγή επιμολύνσεων είναι ο σωστός τρόπος λήψης της καλλιέργειας αίματος.(41) Ορισμένοι παράγοντες που θα οδηγήσουν σε υψηλότερα ποσοστά απομόνωσης και μικρότερο ποσοστό επιμολύνσεων παρατίθενται παρακάτω:(41)

### **7.3.1 Όγκος αίματος**

Στα νεογνά τόσο ο όγκος αίματος όσο και η αραιώση του σε σχέση με το υλικό της καλλιέργειας είναι σημαντική.(28) Στα μεγαλύτερα παιδιά μόνο ο όγκος αίματος παίζει σημαντικό ρόλο.(55) Για κάθε 1ml αίματος που προστίθεται στην καλλιέργεια αίματος, το ποσοστό ανάπτυξης παθογόνου μικροοργανισμού αυξάνεται κατά 0,6%-4,7%. Η λήψη ανεπαρκούς ποσότητας αίματος από την απαιτούμενη είναι μια συχνή αιτία ψευδώς αρνητικού αποτελέσματος και έχει αναφερθεί σε >50% των περιπτώσεων.(60)

Στους παιδιατρικούς ασθενείς η σύσταση για την αραιώση του αίματος στο υλικό είναι 1:5 επομένως καθώς οι περισσότερες καλλιέργειες αίματος περιέχουν 20ml υλικού, μια ιδανική ποσότητα αίματος είναι 4ml.(41) Αυτή η ποσότητα αίματος δύσκολα συλλέγεται σε νεογνά

και βρέφη όπου στις περιπτώσεις αυτές, ποσότητα αίματος 1ml και 2 ml αντίστοιχα ,θεωρείται επαρκής για την επίτευξη ανάπτυξης παθογόνου.(41)

### **7.3.2 Αριθμός καλλιιεργειών**

Η λήψη πολλαπλών καλλιιεργειών αίματος αυξάνει την πιθανότητα απομόνωσης του παθογόνου μικροβίου.(61)

### **7.3.3 Επιλογή θρεπτικού υλικού**

Εφόσον δεν υπάρχει υποψία για απομόνωση αναερόβιου μικροοργανισμού, δεν είναι απαραίτητη η παρουσία θρεπτικού υλικού και για αναερόβια.(41)

### **7.3.4 Αντισηψία**

Είναι απαραίτητη η εκπαίδευση και λήψη καλλιιεργειών υπό άσηπτες συνθήκες. Υπάρχουν δεδομένα σύμφωνα με τα οποία η χρήση 2% αλκοολικής χλωρεξιδίνης είναι ασφαλής και αποτελεσματική και υπερέρχει του ιωδίου. Απαραίτητη είναι επίσης η χρήση αποστειρωμένων γαντιών.(41,49)

### **7.3.5 Χρόνος λήψης**

Εφόσον το επιτρέπει η κλινική εικόνα του ασθενούς, η λήψη ενδείκνυται να γίνεται κατά την άνοδο του πυρετού.(41)

### **7.3.6 Τρόπος λήψης**

Η λήψη της καλλιιεργειας δεν πρέπει να γίνεται από ενδοφλέβιο καθετήρα που προϋπάρχει (εκτός και αν υπάρχουν ενδείξεις ότι ο συγκεκριμένος καθετήρας ευθύνεται για τη λοίμωξη), αλλά από ξεχωριστή φλεβοκέντηση και αιμοληψία.(41) Επιπλέον, μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε 9 μελέτες έδειξε ότι το ποσοστό επιμόλυνσης των καλλιιεργειών ήταν μικρότερο όταν αυτές λήφθηκαν από άμεση φλεβοκέντηση σε σχέση με αυτές που λήφθηκαν από ενδοφλέβιο καθετήρα.(62) Σημαντική επίσης είναι χρήση αποστειρωμένης γάζας μετά την

αιμοληψία και η τοποθέτηση πρώτα του αίματος στο φιαλίδιο της καλλιέργειας και μετά στα υπόλοιπα φιαλίδια.(41)

### **7.3.7 Μεταφορά και αποθήκευση**

Η καλλιέργεια αίματος πρέπει να μεταφέρεται όσο το δυνατόν πιο άμεσα ώστε να τοποθετηθεί στο αυτόματο σύστημα. Εάν η άμεση μεταφορά δεν είναι εφικτή, πρέπει το φιαλίδιο να μένει σε θερμοκρασία δωματίου μακριά από το ηλιακό φως και όχι περισσότερο από 18 ώρες ώστε να εξασφαλιστεί η βιωσιμότητα των μικροβίων.(63)

## **7.4 ΧΡΟΝΟΣ ΘΕΤΙΚΟΠΟΙΗΣΗΣ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΣ**

Στο 95% των περιπτώσεων αληθούς βακτηριαμίας, η καλλιέργεια αίματος θετικοποιείται μέσα σε 24 ώρες από τον ενοφθαλμισμό στο φιαλίδιο της καλλιέργειας.(64) Η αντοχή των μικροβίων στα αντιβιοτικά χρειάζεται περίπου 6-24 ώρες για να ολοκληρωθεί.(65) Όταν πρόκειται για επιμόλυνση του δείγματος, η θετικοποίηση της καλλιέργειας απαιτεί περισσότερο χρόνο >20 ώρες ενώ στις περισσότερες περιπτώσεις απαιτούνται >24 ώρες.(66–68) Ωστόσο υπάρχει αλληλοεπικάλυψη ορισμένες φορές στο χρόνο ανάπτυξης αληθών παθογόνων και παθογόνων που επιμολύνουν το δείγμα.(49) Οι καλλιέργειες που έχουν επιμολυνθεί χρειάζονται περισσότερο χρόνο για να θετικοποιηθούν ( $P<0,001$ ) και μάλιστα όταν θετικοποιηθεί σε διάστημα >48 ώρες αυξάνονται ακόμη περισσότερο οι πιθανότητες για επιμόλυνση της καλλιέργειας.(69) Στα βρέφη <2 μηνών ο μέσος χρόνος θετικοποίησης της καλλιέργειας αίματος από το χρόνο λήψης της είναι 16,6 ώρες, ενώ για τις επιμολυσμένες καλλιέργειες ο μέσος χρόνος είναι 25 ώρες.(70) Επιπλέον το μικρό χρονικό διάστημα θετικοποίησης μπορεί να σχετίζεται με την συνύπαρξη σηπτικού σοκ.(71)

## **8. ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ**

Η επιτήρηση της βακτηριαμίας στα παιδιά είναι υψίστης σημασίας για την καταγραφή των επιδημιολογικών μεταβολών βάσει των οποίων τροποποιούνται οι οδηγίες έναρξης εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής.(6) Επιπροσθέτως, αυτά τα δεδομένα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των προγραμμάτων εμβολιασμού που ήδη εφαρμόζονται παγκοσμίως, και της αναγκαιότητας δημιουργίας νέων εμβολίων και νέων

αντιμικροβιακών θεραπειών.(6) Οι μέχρι τώρα στρατηγικές πρόληψης για την ελάττωση της συχνότητας σοβαρών λοιμώξεων στα παιδιά, έχουν μεταβάλλει την επίπτωση και την αιτιολογία των παθογόνων μικροοργανισμών που ευθύνονται για τις βακτηριαμίες στους παιδιατρικούς ασθενείς.(53) Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η μείωση της επίπτωσης των βακτηριαμιών από 2,6-6% σε σχεδόν 0,5% μετά την εφαρμογή του συζευγμένου πολυσακχαριδικού εμβολίου έναντι πνευμονιοκόκκου σε υγιή παιδιά μικρότερα των 3 ετών.(15) Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν πολλές μελέτες από διάφορες χώρες που αξιολογούν τις μεταβολές σε ό,τι αφορά την βακτηριαμία στα παιδιά σε σχέση με την διάδοση του εμβολιασμού και των συνθηκών υγιεινής και περίθαλψης κάθε χώρας.(10,72)

Η έγκαιρη και στοχευμένη έναρξη αντιβιοτικής αγωγής είναι ουσιαστική για την αντιμετώπιση της βακτηριαμίας και την αποφυγή των επιπλοκών της.(73) Ωστόσο η απομόνωση του μικροοργανισμού και η τεκμηρίωση της ευαισθησίας του στα αντιβιοτικά μπορεί να διαρκέσει >72 ώρες, γεγονός που καθιστά απαραίτητη την έναρξη εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής.(74) Ως εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία θεωρείται η θεραπεία που χορηγείται στον ασθενή συνήθως μέσα σε 24 ώρες από την προσκομιδή του στο νοσοκομείο πριν τεκμηριωθεί και απομονωθεί παθογόνος μικροοργανισμός.(4,16) Στοχευμένη θεραπεία θεωρείται η θεραπεία που χορηγείται σε ασθενή στον οποίο έχει τεκμηριωθεί ο παθογόνος μικροοργανισμός.(4,16) Η κλινική και εργαστηριακή ανταπόκριση του ασθενούς ορίζει και την ευαισθησία της εμπειρικής αντιμικροβιακής θεραπείας.(4,5) Η επιλογή της κατάλληλης εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής βασίζεται στα επιδημιολογικά δεδομένα της περιοχής αναφορικά με την συχνότητα και την ευαισθησία των μικροβίων, την ηλικία του ασθενούς, το ατομικό ιστορικό, τα υποκείμενα νοσήματα και την κλινική εικόνα του ασθενούς.(37,74)

Πολύ σημαντικός παράγοντας επίσης που καθιστά πολύτιμη την ταυτοποίηση των παθογόνων μικροοργανισμών και όσο το δυνατόν, την πιο στοχευμένη έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής σε ό,τι αφορά τις παιδιατρικές λοιμώξεις και κατ' επέκταση τις βακτηριαμίες, είναι η αύξηση της αντοχής των μικροβίων παγκοσμίως.(75,76) Για παράδειγμα οι μισές περιπτώσεις σοβαρών βακτηριαμιών σε βρέφη με σήψη οφείλονται σε μικρόβια που είναι ανθεκτικά στα 1<sup>ης</sup> και 2<sup>ης</sup> γραμμής αντιβιοτικά.(77) Η μικροβιακή αντοχή διαφέρει ανά περιοχή, μεταξύ των νοσοκομείων μιας περιοχής, ακόμα και μεταξύ διαφορετικών μονάδων του ίδιου νοσοκομείου.(78) Επιπλέον με την πάροδο του χρόνου η αντοχή των μικροβίων αλλάζει.(78,79) Η αύξηση της αντοχής των μικροβίων στα αντιβιοτικά είναι απότοκος της πτωχής καταγραφής δεδομένων σε αρκετές χώρες, της αλόγιστης χρήσης αντιβιοτικών, της χρήσης αντιβιοτικών ευρέου φάσματος και της αδυναμίας ελέγχου των πωλήσεων αντιβιοτικών στις χώρες χαμηλού

εισοδήματος.(75) Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να αυξάνονται οι μέρες νοσηλείας των ασθενών και ο κίνδυνος για ανεπιθύμητες επιπτώσεις από μικροβιακές λοιμώξεις.(48) Επιπλέον η αύξηση της αντοχής έχει ως αποτέλεσμα την ανάγκη χορήγησης πιο ακριβών, ευρύτερου φάσματος αντιβιοτικών και ως συνέπεια την περαιτέρω αύξηση της αντοχής και του κόστους περίθαλψης.(48)

Επομένως καθώς η συχνότητα των μικροβίων που ευθύνονται για τις βακτηριαμίες μεταβάλλεται ως αποτέλεσμα των εμβολίων και των παρεμβάσεων πρόληψης, παρατηρείται ελάττωση της συχνότητας καλά μελετημένων παθογόνων και αντικατάσταση τους από ανθεκτικά στελέχη.(39) Καθώς η βακτηριαμιά εξακολουθεί να αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα, κάθε χώρα επιβάλλεται να διεξάγει επιδημιολογικές μελέτες, να επαναξιολογεί τακτικά τα δεδομένα και να καθορίζει νέες στρατηγικές πρόληψης με σκοπό τη βελτίωση της δημόσιας υγείας.(27)

## **B. ΣΚΟΠΟΣ**

Σκοπός της διπλωματικής εργασίας είναι η αναδρομική καταγραφή των παιδιών με βακτηριαμιά σε Τριτοβάθμιο Νοσοκομείο της Ελλάδας κατά την 13ετία από το 2010 έως το 2022, η αναδρομική καταγραφή των συχνότερων παθογόνων που απομονώθηκαν ανά έτος και η κατανομή τους ανά ηλικιακή ομάδα.

## **Γ. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ**

Η παρούσα μελέτη αποτελεί αναδρομική μελέτη καταγραφής των παιδιών με βακτηριαμιά που νοσηλεύτηκαν στην Παιδιατρική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Θεσσαλίας για 13 έτη. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν όλα τα παιδιά ηλικίας που νοσηλεύτηκαν στην Παιδιατρική κλινική του νοσοκομείου μας για την χρονική περίοδο από 1 Ιανουαρίου του 2010 έως 31 Δεκεμβρίου του 2022. Από το σύνολο των παιδιών που νοσηλεύτηκαν καταγράφηκε αναδρομικά ο συνολικός αριθμός των παιδιών στα οποία ελήφθη καλλιέργεια αίματος .

Στην περίοδο της μελέτης, καλλιέργεια αίματος ελήφθη σε παιδιά με εμπύρετο, με ή χωρίς εμφανή εστία του πυρετού, και χωρίς τυπική κλινική εικόνα ιογενούς λοίμωξης. Πιο συγκεκριμένα, ελήφθη σε παιδιά που αναφέρθηκε ένα ή περισσότερα πυρετικά κύματα τουλάχιστον κατά το τελευταίο 24ώρο προ της εισαγωγής ή που τεκμηριώθηκε πυρετός κατά

την προσέλευση στην κλινική. Σε επιλεγμένα περιστατικά στα οποία δεν υπήρχε τεκμηρίωση εμπυρέτου αλλά ο κλινικοεργαστηριακός έλεγχος ήταν συμβατός με πιθανή βακτηριαμία, ελήφθη επίσης καλλιέργεια αίματος.

Από το σύνολο των καλλιεργειών που ελήφθησαν, καταγράφηκαν και αναλύθηκαν όλες οι θετικές καλλιέργειες που θεωρήθηκαν ως αληθείς βακτηριαμίες και ο αριθμός των καλλιεργειών που θεωρήθηκαν ως επιμόλυνση. Αληθείς θεωρήθηκαν οι καλλιέργειες αίματος στις οποίες απομονώθηκε παθογόνο μικρόβιο υπεύθυνο για την κλινική εικόνα του ασθενούς. Το κάθε παθογόνο που απομονώθηκε και αξιολογήθηκε ως αληθή βακτηριαμία καταγράφηκε μια φορά παρ' όλο που μπορεί να απομονώθηκε σε πάνω από μια καλλιέργεια αίματος για τον ίδιο ασθενή.

Οι μικροοργανισμοί όπως: *Coagulase Negative Staphylococcus (CoNS)*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus viridans*, *Micrococcus spp.*, *S. haemolyticus*, θεωρήθηκαν ως επιμόλυνσεις εκτός από τις περιπτώσεις που οι μικροβιακοί αυτοί παράγοντες απομονώθηκαν σε  $\geq 2$  καλλιέργειες αίματος από τον ίδιο ασθενή στην συγκεκριμένη νοσηλεία.

Στη συνέχεια καταγράφηκαν τα παθογόνα βακτήρια που απομονώθηκαν και αναλύθηκε η συχνότητα τους στις ηλικιακές ομάδες 0-2 μηνών, 3-11 μηνών, 12-59 μηνών, 5-11 ετών,  $\geq 12$  ετών. Στην παρούσα μελέτη δεν περιλαμβάνονται νεογνά τα οποία νοσηλεύτηκαν στη μονάδα εντατικής νοσηλείας νεογνών.

Το πρωτόκολλο της κλινικής μας δεν περιλαμβάνει λήψη καλλιέργειας αίματος μαζί με τον εργαστηριακό έλεγχο που πιθανά να χρειαστεί να ληφθεί στο τμήμα επειγόντων περιστατικών αλλά μόνο αν κριθεί αναγκαία η εισαγωγή στο νοσοκομείο. Το μικροβιολογικό εργαστήριο του νοσοκομείου για την ανάλυση των καλλιεργειών χρησιμοποιούσε σύστημα Vitek καθ' όλη τη διάρκεια της 13ετίας.

Παρόλο που η φύση της μελέτης ήταν αναδρομική πρέπει να αναφερθεί ότι η καταγραφή των περιστατικών αφορούσε παιδιά που παρακολουθήθηκαν και αντιμετωπίστηκαν στην κλινική μας.

## Στατιστική μεθοδολογία

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα λογισμικού IBM SPSS έκδοση 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY). Για την ανάλυση της ηλικιακής κατανομής εφαρμόστηκε ο υπολογισμός των τιμών: ελάχιστη, μέγιστη, διάμεση καθώς και Interquartile Range (IQR – τα διατεταρτημόρια της στατιστικής διασποράς και εξάπλωσης των δεδομένων). Η τάση επικράτησης των παθογόνων κατά την περίοδο μελέτης αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας το  $\chi^2$  για την τάση ( $\chi^2$  for trend). Τιμή  $P < 0,05$  θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική.

## Δ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κατά την διάρκεια της 13ετίας 2010-2022 νοσηλεύτηκαν στην Παιδιατρική Κλινική του νοσοκομείου μας 25.522 ασθενείς. Συνολικά ελήφθησαν σε 7.972 περιστατικά μια οι περισσότερες καλλιέργειες αίματος. Η διάμεση ηλικία των νοσηλευόμενων περιστατικών που ελήφθη καλλιέργεια αίματος ήταν 23 μηνών, IQR: 5-67 μηνών, με εύρος ηλικίας από 5 ημερών έως 16 ετών.

Στον Πίνακα 2 απεικονίζεται ο αριθμός των καλλιιεργειών αίματος που ελήφθησαν συνολικά και το ποσοστό αυτών επί του συνόλου των νοσηλειών καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης ανά έτος. Απεικονίζεται επίσης ο αριθμός των θετικών καλλιιεργειών και το ποσοστό επί του συνόλου των ληφθέντων καλλιιεργειών καθώς επίσης και τα ποσοστά επιμόλυνσης.

Οι θετικές αιμοκαλλιέργειες ήταν 293 (3,7% των καλλιιεργειών που ελήφθησαν συνολικά). Από αυτές, οι 161 θεωρήθηκαν ως αληθή βακτηριαμία και αποτελούσαν το 2% των ληφθέντων καλλιιεργειών και το 55% των θετικών καλλιιεργειών. Οι αληθείς βακτηριαμίες αντιπροσώπευαν 6 περιπτώσεις ανά 1000 εισαγωγές με διακύμανση από 4 έως 10 περιπτώσεις ανά 1000 εισαγωγές ετησίως.

Αντίστοιχα οι καλλιέργειες που αξιολογήθηκαν ως επιμόλυνση ήταν 131 συνολικά και αντιστοιχούσαν στο 1,6% των καλλιιεργειών που ελήφθησαν και στο 45% των θετικών καλλιιεργειών.



Δεν παρατηρήθηκε ετήσια αύξηση των ληφθέντων και των θετικών καλλιιεργειών. Το 2011 είχαμε τις περισσότερες θετικές καλλιιεργειες αίματος από τις οποίες οι αληθείς βακτηριαμίες αφορούσαν το 55,6 % και οι επιμολύνσεις το 44,4%.

Χωρίζοντας τα έτη της 13ετίας σε ομάδες των 2-3 ετών παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του ποσοστού των ληφθέντων καλλιιεργειών επί του συνόλου των νοσηλειών (το υψηλότερο ποσοστό 46,6% παρατηρήθηκε κατά τη χρονική περίοδο 2010-2011 και το χαμηλότερο 29,3% την περίοδο 2020-2022) ( $P<0,001$ ) χωρίς ωστόσο να παρατηρηθεί σημαντική αλλαγή του ποσοστού των θετικών καλλιιεργειών. (Πίνακας 3) Κατά την τριετία 2020-2022 που υπήρχε έξαρση των περιστατικών από SARS-CoV-2 είχαμε τις περισσότερες νοσηλείες συγκριτικά με τις υπόλοιπες χρονικές περιόδους, χωρίς ωστόσο να παρατηρηθεί αύξηση των αληθών βακτηριαμιών. Έως το 2017 παρατηρήθηκε μείωση των ληφθέντων καλλιιεργειών ανά διετία ενώ στη συνέχεια παρατηρήθηκε αύξηση αυτών. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά σε ό,τι αφορά την μεταβολή του ποσοστού των θετικών καλλιιεργειών και των επιμολύνσεων ( $P=0,86$  και στις δυο περιπτώσεις) (Πίνακας 3).

**Πίνακας 2: Ετήσια κατανομή περιστατικών με αιμοκαλλιέργεια και αριθμός θετικών καλλιιεργειών**

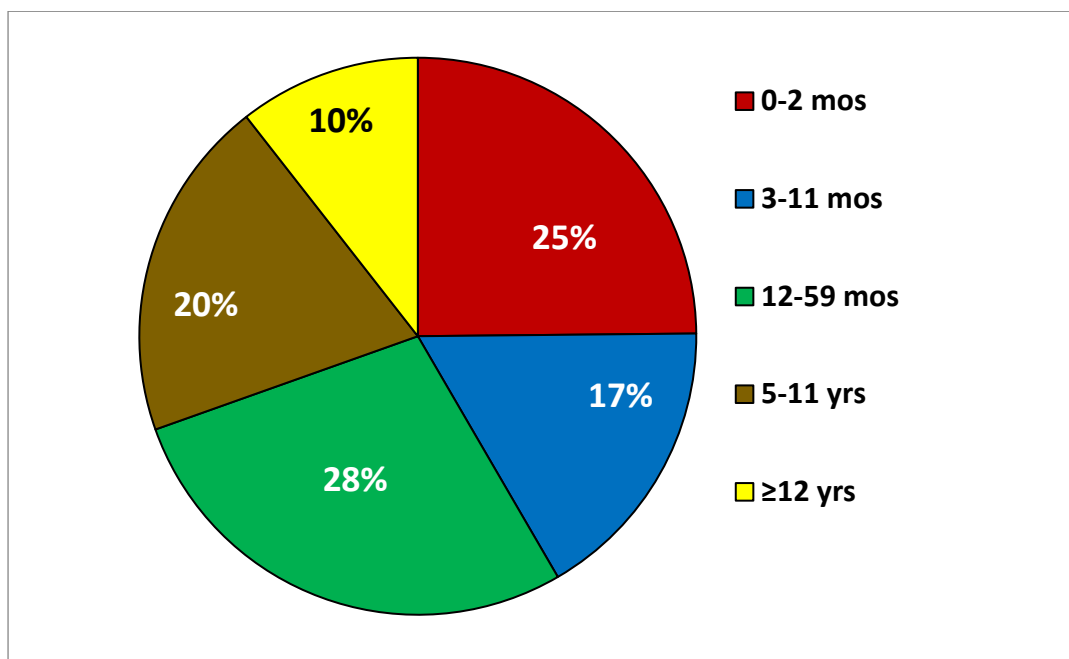
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Σύνολο
<b>Αριθμ. νοσηλειών</b>	2010	2321	2069	1818	1793	1745	1883	1992	2080	2130	1661	1741	2279	25522
<b>Αριθμ. περιστατικών που ελήφθησαν ≥1 καλλιέργειες αίματος (% νοσηλειών)</b>	815 (40,5%)	989 (42,6%)	893 (43,2%)	603 (33,2%)	551 (30,7%)	564 (32,3%)	475 (25,2%)	495 (24,8%)	562 (27,0%)	542 (25,4%)	408 (24,6%)	425 (24,4%)	650 (28,5%)	7972 (31,2%)
<b>Αριθμ. περιστατικών με (+) καλλιέργειες αίματος (% όσων ελήφθησαν καλλιέργειες)</b>	31/815 (3,8%)	45/989 (4,6%)	29/893 (3,2%)	21/603 (3,5%)	16/551 (2,9%)	22 /564 (3,9%)	18/475 (3,8%)	16/495 (3,2%)	22/562 (3,9%)	12/542 (2,2%)	12/408 (2,9%)	23/425 (5,4%)	25/650 (3,8%)	293/7972 (3,7%)
<b>Αριθμ. περιστατικών που θεωρήθηκαν «βακτηριαμία» (% όσων ελήφθησαν καλλιέργειες)</b>	14 /815 (1,7%)	25/989 (2,5%)	16/893 (1,8%)	15/603 (2,5%)	8/551 (1,5%)	13/564 (2,3%)	8/475 (1,7%)	8/495 (1,6%)	14/562 (2,5%)	8/542 (1,5%)	9/408 (2,2%)	13/425 (3,1%)	10/650 (1,5%)	161/7972 (2,0%)
<b>Αριθμ. περιστατικών που θεωρήθηκαν «επιμόλυνση» (% όσων ελήφθησαν καλλιέργειες)</b>	17/815 (2,1%)	20/989 (2,0%)	13/893 (1,5%)	6/603 (1,0%)	8/551 (1,5%)	9/564 (1,6%)	10/475 (2,1%)	8/495 (1,6%)	8/562 (1,4%)	4/542 (0,7%)	3/408 (0,7%)	10/425 (2,3%)	15/650 (2,3%)	131/7972 (1,6%)

**Πίνακας 3: Κατανομή περιστατικών με αιμοκαλλιέργεια και αριθμός θετικών καλλιέργειών στα χρονικά διαστήματα της μελέτης**

		2010 – 2011	2012-2013	2014-2015	2016-2017	2018-2019	2020-2022	Σύνολο	X <sup>2</sup> for trend <i>p</i>
Αριθμ. νοσηλειών		3874	3469	3076	3328	3707	5068	22522	
Αριθμ. περιστατικών που ελήφθησαν καλλιέργειες αίματος (% των νοσηλευομένων περιστατικών)		1804 (46,6%)	1496 (43,1%)	1115 (36,2%)	970 (29,1%)	1104 (29,8%)	1483 (29,3%)	7972 (31,2%)	<b><i>P</i>&lt;0.001</b>
Αριθμ. περιστατικών με θετική καλλιέργεια αίματος (% όσων ελήφθησαν καλλιέργειες)		76/1804 (4,2%)	50/1496 (3,3%)	38/1115 (3,4%)	34/970 (3,9%)	34/1104 (3,1%)	60/1483 (4,0%)	293/ 7972 (3,7%)	<i>P</i> =0,68
Περιστατικά με θετική/ές καλλιέργειες αίματος	Αριθμ. περιστατικών που θεωρήθηκαν «αληθή βακτηριαμία» (% αυτών με ληφθέντες καλλιέργειες)	39/1804 (2,2%)	31/1496 (2,1%)	21/1115 (1,9%)	16/970 (1,6%)	22/1104 (2,0%)	32/1483 (2,2%)	161/7972 (2,0%)	<i>P</i> =0,86
	Αριθμ. περιστατικών που θεωρήθηκαν «επιμόλυνση» (% αυτών με ληφθέντες καλλιέργειες)	37/1804 (2,1%)	19/1496 (1,3%)	17/1115 (1,5%)	18/970 (1,9%)	12/1104 (1,1%)	28/1483 (1,9%)	131/7972 (1,6%)	<i>P</i> =0,86

Από τα 161 περιστατικά βακτηριαιμίας που είχαν  $\geq 1$  θετική καλλιέργεια αίματος η διάμεση ηλικία ήταν 19 μηνών (IQR: 3-74 μηνών) με εύρος ηλικίας από 5 ημερών έως 16 ετών. Αναλύοντας τα περιστατικά στις ακόλουθες ηλικιακές ομάδες: 0-2 μηνών, 3-11 μηνών, 12-59 μηνών, 5-11 ετών και  $\geq 12$  ετών (Γράφημα 1), το 70% των παιδιών με βακτηριαιμία ήταν  $< 5$  ετών. Συγκεκριμένα το 42% των περιπτώσεων βακτηριαιμίας στον 1<sup>ο</sup> χρόνο ζωής. Στα παιδιά ηλικίας  $\geq 12$  ετών είχαμε το μικρότερο ποσοστό θετικών καλλιεργειών.

**Γράφημα 1: Ηλικιακή κατανομή**



Από το σύνολο των περιστατικών που ελήφθησαν καλλιέργειες αίματος, βλέπουμε ότι οι περισσότερες καλλιέργειες ήταν στην ηλικιακή ομάδα 12-59 μηνών σε 2.788 παιδιά που αντιστοιχεί στο 35% του συνόλου των αιμοκαλλιεργειών (Πίνακας 4). Ωστόσο σε αυτή την ηλικιακή ομάδα είχαμε το χαμηλότερο ποσοστό αληθών βακτηριαιμιών 1,6%. Αντίθετα στην ηλικιακή ομάδα 0-2 μηνών που είχαμε το υψηλότερο ποσοστό αληθών βακτηριαιμιών με ίση αναλογία αληθών βακτηριαιμιών και επιμολύνσεων, δεν είχαμε το υψηλότερο ποσοστό ληφθέντων καλλιεργειών (20,8%). Τέλος στα παιδιά  $\geq 12$  ετών είχαμε τα χαμηλότερα ποσοστά ληφθέντων καλλιεργειών (7,2%) συγκριτικά με τις καλλιέργειες που ελήφθησαν στις υπόλοιπες ηλικιακές ομάδες, ενώ είχαμε τα υψηλότερα ποσοστά αληθών βακτηριαιμιών (3%).

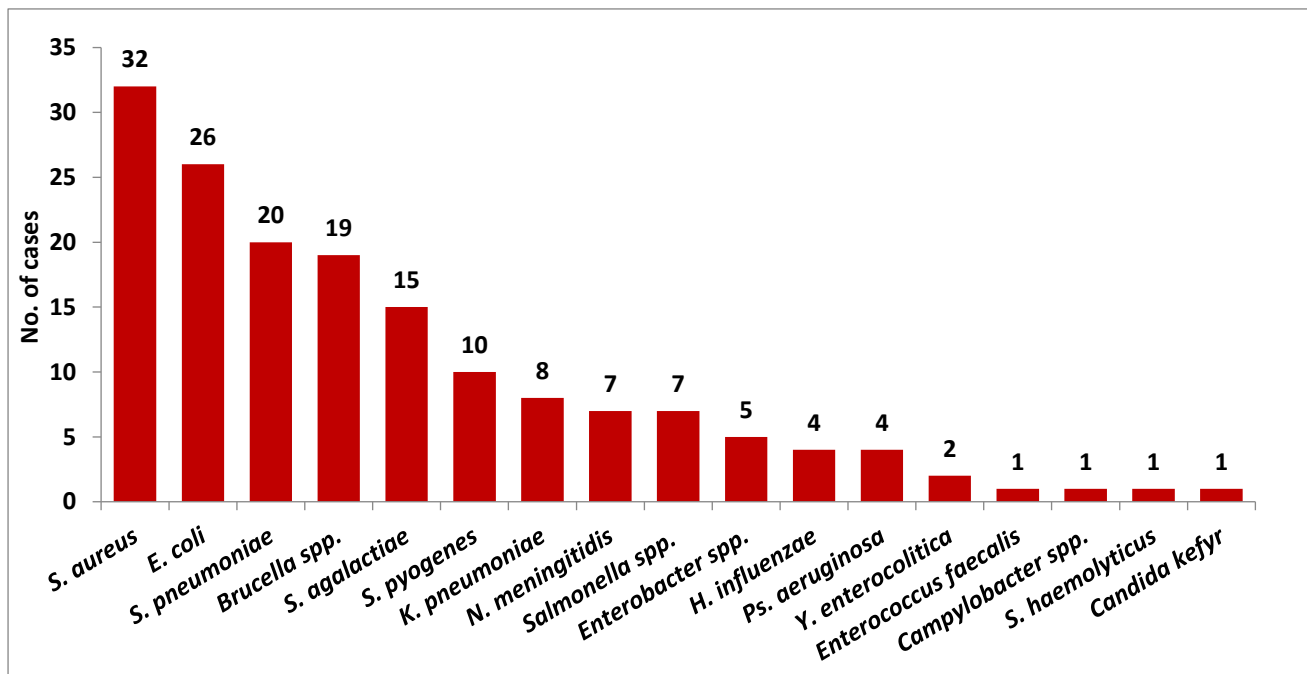
**Πίνακας 4: Ποσοστό ληφθέντων καλλιεργείων, βακτηριαμιών, και επιμολύνσεων ανά ηλικιακή ομάδα**

Ομάδα ηλικιακή (n)	0-2 μηνών	3-11 μηνών	12-59 μηνών	5-11 ετών	≥12 ετών	Σύνολο
	n=1656 (20,8%)	n=1349 (16,9%)	n=2788 (35,0%)	n=1609 (20,2%)	n=570 (7,2%)	7972 (100%)
Περιστατικά με θετική αιμοκαλλιέργεια	78 (4,7%)	49 (3,6%)	87 (3,1%)	54 (3,35)	24 (4,2%)	293 (3,7%)
Περιστατικά με «αληθή βακτηριαμία»	40 (2,4%)	27 (2,0%)	45 (1,6%)	32 (2,0%)	17 (3,0%)	161 (2%)
Περιστατικά με «επιμόλυνση»	38 (2,4%)	22 (1,6%)	42 (1,5%)	22 (1,4%)	7 (1,2%)	131 (1,6%)

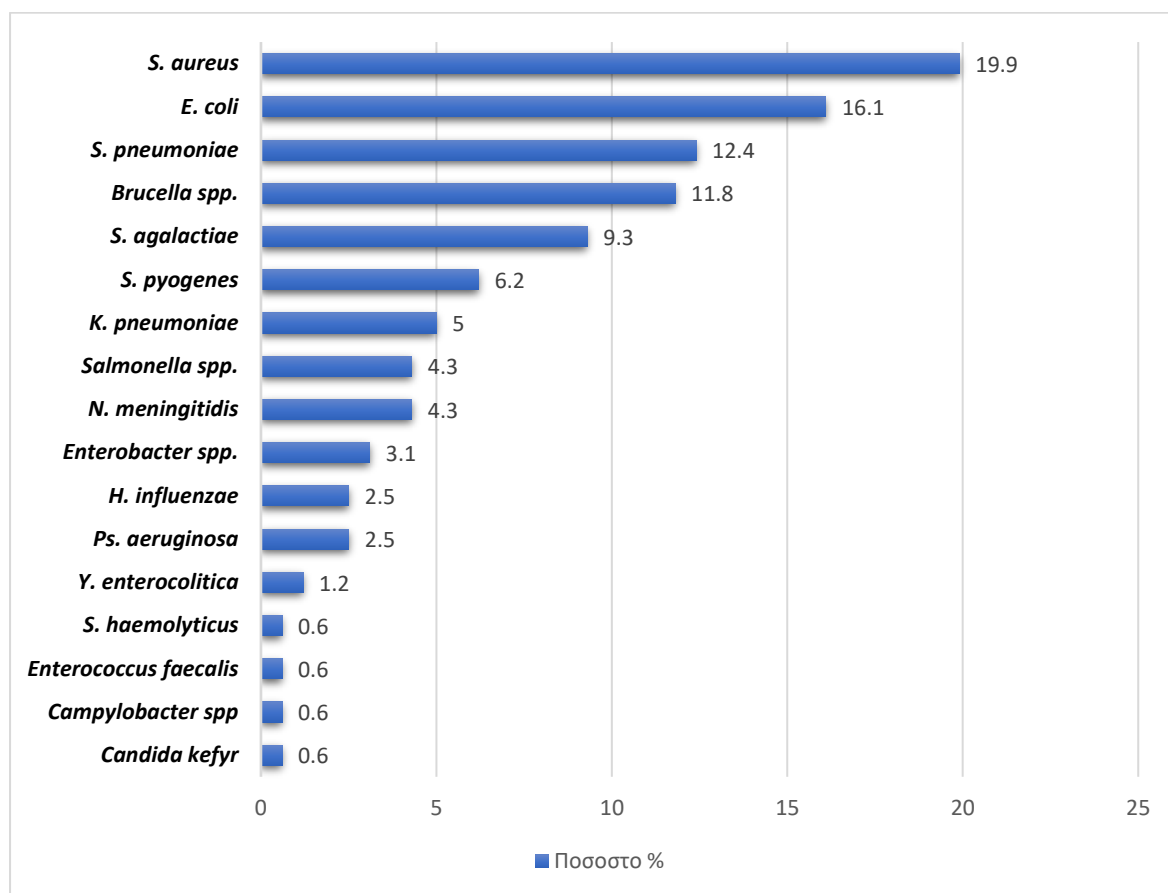
Από τα 7.972 παιδιά που πήραμε καλλιέργεια αίματος τα 680 ήταν νεογνά  $\leq 28$  ημερών (8,5%). Από τις καλλιέργειες αίματος που ελήφθησαν σε αυτή την ηλικιακή ομάδα οι 21 ήταν αληθείς βακτηριαμίες (3,1% των ληφθέντων καλλιεργείων στα νεογνά).

Στα Γραφήματα 2 και 3 απεικονίζονται τα παθογόνα που απομονώθηκαν από τις θετικές καλλιέργειες και αξιολογήθηκαν ως αληθείς βακτηριαμίες. Το συχνότερο παθογόνο που απομονώθηκε ήταν ο *S. aureus* σε ποσοστό 19,9% (n=32) και ακολούθως η *E. coli* 16,1% (n=26). Το τρίτο σε συχνότητα παθογόνο που απομονώθηκε ήταν ο *S. pneumoniae* 12,4% (n=20), ενώ η *Brucella* spp. απομονώθηκε σχεδόν με την ίδια συχνότητα 11,8% (n=19). Ο *S. agalactiae* απομονώθηκε σε 15 περιστατικά (9,3%), ενώ ο *S. pyogenes* σε 10 περιστατικά (6,2%) και η *K. pneumoniae* σε 8 περιστατικά (5%). Σε ότι αφορά την *N. meningitidis* απομονώθηκε σε 7 περιστατικά (4,3%), όπως επίσης και η *Salmonella* spp. (n=7), το *Enterobacter* spp. σε 5 περιστατικά (3,1%) και ο *H. influenzae* σε 4 περιστατικά (2,5%).

Γράφημα 2: Κατανομή παθογόνων σε 161 περιστατικά βακτηριαμίας



**Γράφημα 3: Ποσοστό των παθογόνων σε 161 περιστατικά βακτηριαμίας**



Από τα 161 περιστατικά βακτηριαμίας απομονώθηκαν 163 παθογόνα καθώς σε 2 περιστατικά απομονώθηκαν 2 παθογόνα στην ίδια καλλιέργεια αίματος.

Κατανέμοντας τα παθογόνα ανά ηλικιακή ομάδα (Πίνακας 5), στα βρέφη 0-2 μηνών (n=40) το συχνότερο παθογόνο που απομονώθηκε ήταν η *E. coli* σε 14 περιστατικά (35%). *S. agalactiae* σε 13 περιστατικά (32,5%). Στην ηλικιακή αυτή ομάδα τα δύο αυτά παθογόνα ήταν το αίτιο στο 67,5% των περιπτώσεων βακτηριαμίας. Μάλιστα, 9 από τα 13 περιστατικά βακτηριαμίας από *S. agalactiae* αφορούσαν νεογνά (69.2%).

Στα παιδιά από 3 έως 11 μηνών (n=27) βλέπουμε ότι υπήρχε μεγάλη ποικιλία των παθογόνων που απομονώθηκαν. Τα πιο συχνά αίτια ήταν η *E. coli*, ο *S. aureus* και η *Ps. aeruginosa* στον ίδιο αριθμό περιστατικών (n=4) και στη συνέχεια η *Salmonella spp.* (n=3), η *N. meningitidis* (n=3), η *K. pneumoniae* (n=2), ο *S. pneumoniae* (n=2), αποτελώντας συνολικά το 81,5% όλων των παθογόνων.

Αντίστοιχα στα παιδιά μεταξύ 12 και 59 μηνών (n=47) παρατηρήθηκε επίσης ποικιλία παθογόνων με επικρατέστερα τον *S. pneumoniae* (n=9) 19,1%, τον *S. aureus* (n=7) 14,9%, την *Brucella* spp. (n=6) 12,8%, την *E. coli* και τον *S. pyogenes* στον ίδιο αριθμό περιστατικών (n=5) 10,6%.

Στα παιδιά ηλικίας 5 έως 11 ετών (n=32) ο *S. aureus*, ο *S. pneumoniae* και η *Brucella* spp. ήταν τα συχνότερα παθογόνα που απομονώθηκαν σε ίσο αριθμό περιστατικών το καθένα (n=8) και αποτελούσαν το 75% των περιπτώσεων βακτηριαιμίας σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Τέλος, στα παιδιά  $\geq 12$  ετών (n=17) το επικρατέστερο παθογόνο ήταν ο *S. aureus* (n=7) σε ποσοστό 41,2% ενώ δεύτερο σε συχνότητα ήταν η *Brucella* spp. (n=5) σε ποσοστό 29,4% και τρίτο σε συχνότητα η *E. coli* (n=2) σε ποσοστό 11,8%.

Σε ότι αφορά τη συχνότητα των παθογόνων ανά ηλικιακή ομάδα βλέπουμε ότι η *E. coli* απομονώθηκε πιο συχνά στα βρέφη 0-2 μηνών, ο *S. agalactiae* επίσης σε αυτή την ηλικιακή ομάδα, ο *S. aureus* στα παιδιά  $\geq 5$  ετών και κυρίως στα παιδιά  $\geq 12$  ετών, ο *S. pneumoniae* στα παιδιά 5-11 ετών, και η *Brucella* spp. στα παιδιά  $\geq 12$  ετών.



**Πίνακας 5: 163 παθογόνα από 161 περιστατικά βακτηριαμίας και κατανομή αυτών ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα**

	0-2 mos n=40 (%)	3-11 mos n=27 (%)	12-59 mos n=47 (%) <sup>¶</sup>	5-11 yrs n=32 (%)	≥12 yrs n=17 (%)
<i>Staphylococcus aureus</i> , n=32	6 (15,0)	4 (14,8)	7 (14,9)	8 (25,0)	7 (41,2)
<i>Escherichia coli</i> , n=26	14 (35,0)	4 (14,8)	5 (10,6)	1 (3,1)	2 (11,8)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , n=20	1 (2,5)	2 (7,4)	9 (19,1)	8 (25,0)	
<i>Brucella</i> spp., n=19			6 (12,8)	8 (25,0)	5 (29,4)
<i>Streptococcus agalactiae</i> , n=15	13 (32,5)	1 (3,7)	1 (2,1)		
<i>Streptococcus pyogenes</i> , n=10			5 (10,6)	4 (12,5)	1 (5,9)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , n=8	4 (10,0)	2 (7,4)	2 (4,3)		
<i>Neisseria meningitidis</i> , n=7		3 (11,1)	2 (4,3)	2 (6,3)	
<i>Salmonella</i> spp., n=7	1 (2,5)	3 (11,1)	3 (6,4)		
<i>Enterobacter</i> spp., n=5		1 (3,7)	4 (8,5)		
<i>Haemophilus influenzae</i> , n=4		1 (3,7)	2 (4,3)	1 (3,1)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n=4		4 (14,8)			
<i>Yersinia enterocolitica</i> , n=2		1 (3,7)	1 (2,1)		
<i>Enterococcus faecalis</i> , n=1		1 (3,7)			
<i>Campylobacter</i> spp., n=1	1 (2,5)				
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> , n=1					1 (5,9)
<i>Candida kefyr</i> , n=1					1 (5,9)

<sup>¶</sup>Σε δύο περιστατικά απομονώθηκαν 2 μικρόβια (*S. aureus* + *S. pyogenes*: n=1, *K. pneumoniae* + *E. coli*: n=1). Στην ηλικιακή 12-59 μηνών υπήρχαν 45 παιδιά με 47 συνολικά παθογόνα.

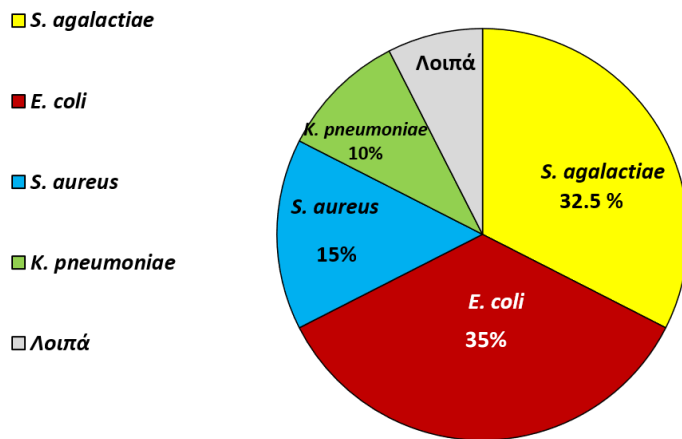
Στον πίνακα 6 απεικονίζονται τα συχνότερα παθογόνα που απομονώθηκαν από τις αληθείς βακτηριαμίες και η ενδιάμεση ηλικία των περιστατικών.

**Πίνακας 6: Ηλικίες ανάλογα με το παθογόνο**

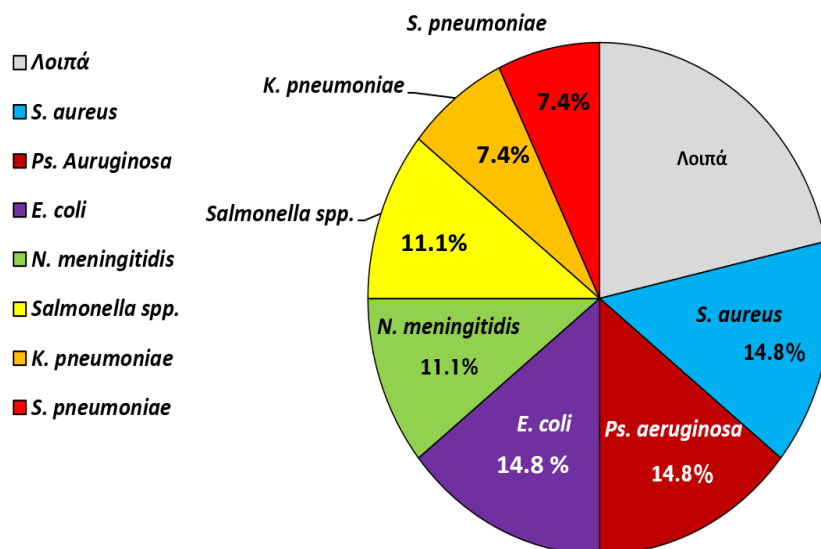
	<i>S. pyogenes</i> n=10	<i>Brucella</i> spp. n=19	<i>E. coli</i> n=26	<i>S. aureus</i> n=32	<i>S. agalactiae</i> n=15	<i>N. meningitidis</i> n=7	<i>S. pneumoniae</i> n=20	<i>K. pneumoniae</i> n=8	<i>Enterobacter</i> n=5
Ενδιάμεση ηλικία	4,5 y	7,3y	78d	3y	38d	1,6y	4,1y	4m	1,3y
IQR	2y-7,1y	2,6y-12,4y	26d-1,5y	0,6y-10,7y	17d-59d	0,5y-6,8y	2,6y-6y	1m-1,2y	0,8y-2,7y
Εύρος	1,3y-15,6 y	1,9y-14y	12d-15,7y	10d-13,9y	8d-1,1y	4,2m-10,5y	2,2m-9,4y	27d-1,4y	3,9m-2,8y

Στα Γραφήματα 4, 5, 6, 7, και 8 απεικονίζεται σχηματικά η συχνότητα των παθογόνων ανά ηλικιακή ομάδα:

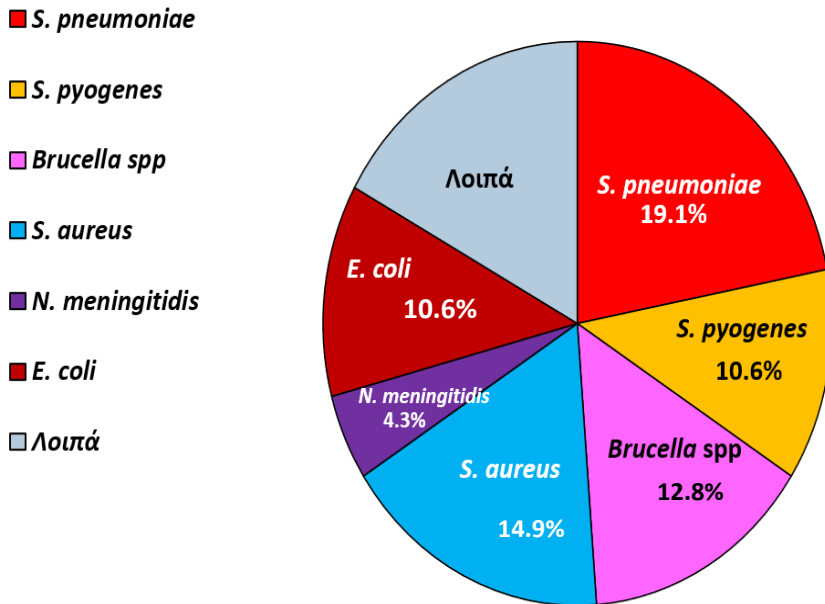
**Γράφημα 4: Κατανομή παθογόνων στην ηλικιακή ομάδα 0-2 μηνών**



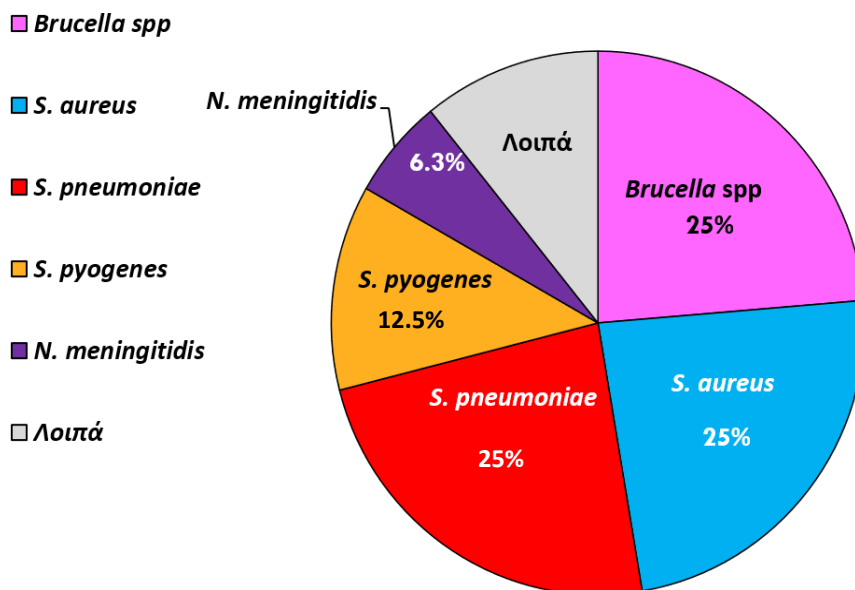
**Γράφημα 5: Κατανομή παθογόνων στην ηλικιακή ομάδα 3-11 μηνών**



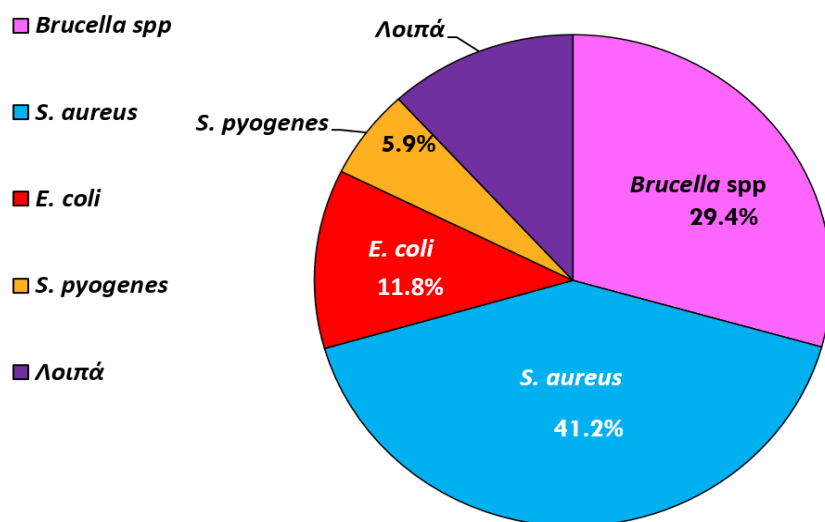
Γράφημα 6: Κατανομή παθογόνων στην ηλικιακή ομάδα 12-59 μηνών



Γράφημα 7: Κατανομή παθογόνων στην ηλικιακή ομάδα 5-11 ετών



Γράφημα 8: Κατανομή παθογόνων στην ηλικιακή ομάδα  $\geq 12$  ετών



Διαχρονικά δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική μεταβολή της συχνότητας των κύριων παθογόνων ανά διαιτία και τριαιτία (Γραφήματα 9, 10, 11, 12, 13).

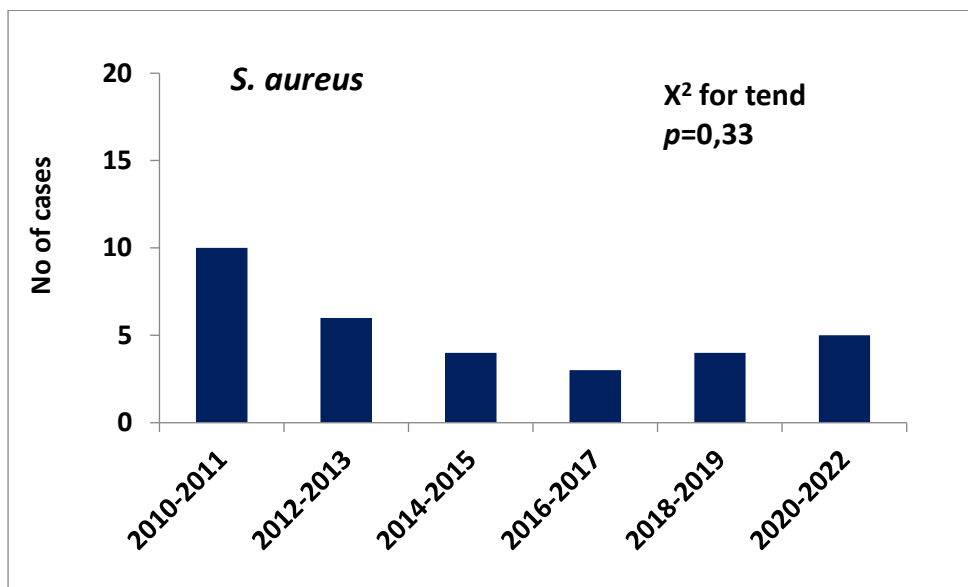
Όσον αφορά τον *S. aureus* τα περισσότερα περιστατικά ήταν το 2010 έως το 2011. Στη συνέχεια ανά διαιτία υπήρχε πτωτική τάση μέχρι το 2017 και ακολούθως ανοδική τάση μέχρι το 2022, ωστόσο οι μεταβολές αυτές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές ( $P=0,33$ ).

Η *E. coli* παρουσίαζε πτωτική τάση για τις διαιτίες μέχρι το 2019 ενώ την τριαιτία 2020-2022 είχαμε αξιοσημείωτη αύξηση των περιστατικών όχι όμως στατιστικά σημαντική ( $P=0,07$ ).

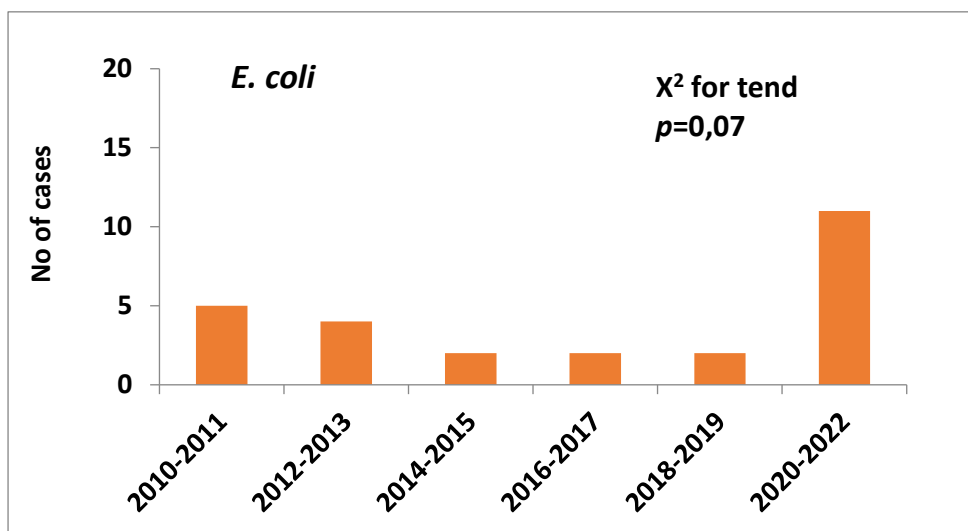
Στα περιστατικά βακτηριαμίας από *S. pneumoniae* σημειώνεται πτωτική τάση ανά διαιτία από το 2010 έως το 2017, ενώ στη συνέχεια παρουσίασαν αύξηση στη διαιτία 2018-2019 και ακολούθως μειώθηκαν εκ νέου ( $P=0,414$ ).

Τα περιστατικά από *S. agalactiae* διαχρονικά δεν παρουσίασαν ιδιαίτερες μεταβολές ( $P=0,55$ ) και τέλος στα περιστατικά που απομονώθηκε *Brucella spp.* από την καλλιέργεια αίματος τα χρονικά διαστήματα παρατηρήθηκε πτωτική τάση μετά το 2015 ( $P=0,1$ ).

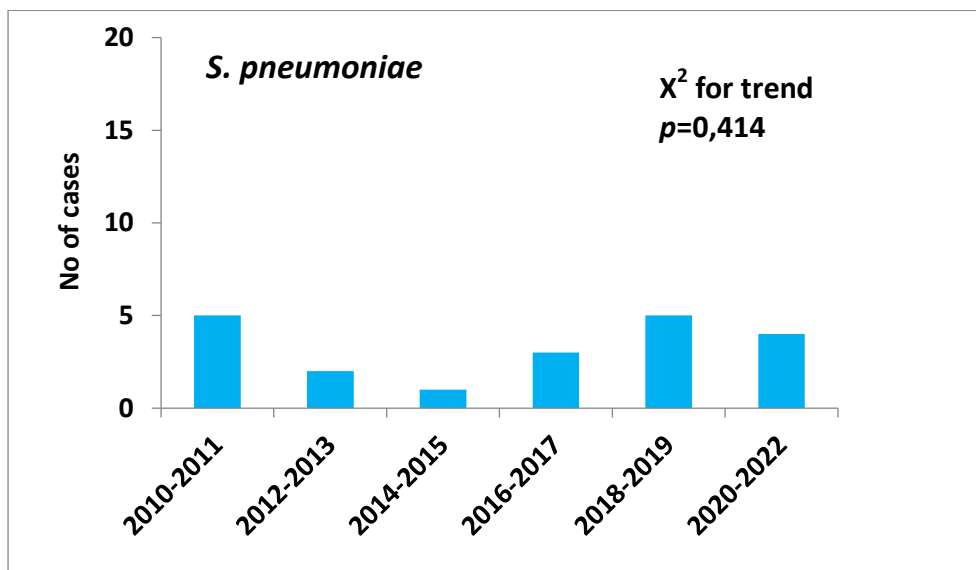
Γράφημα 9: τάση διαχρονικά των περιπτώσεων βακτηριαμίας από *S. aureus*



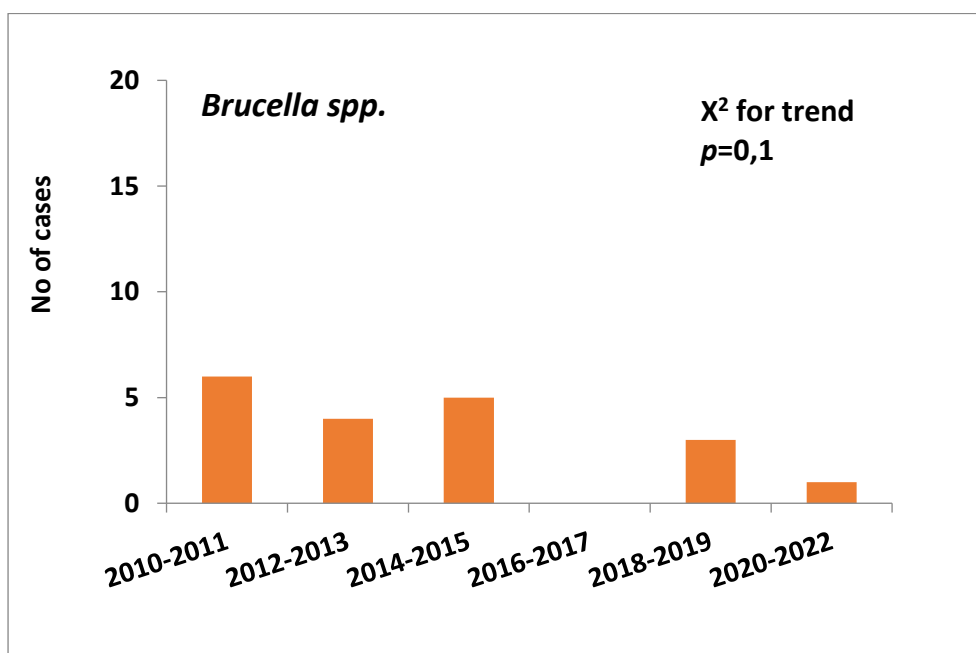
Γράφημα 10: τάση διαχρονικά των περιπτώσεων βακτηριαμίας από *E. coli*



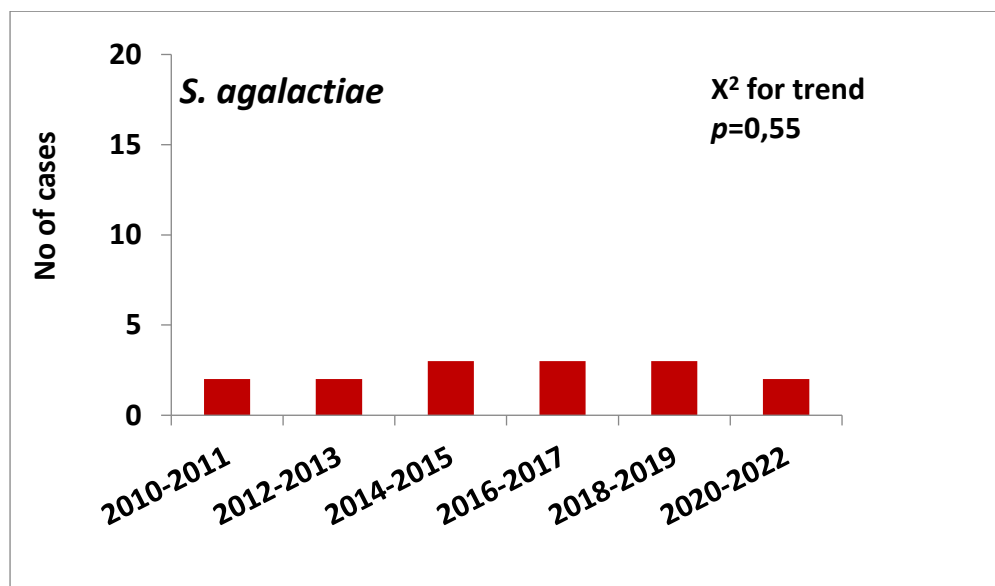
Γράφημα 11: τάση διαχρονικά των περιπτώσεων βακτηριαμίας από *S. pneumoniae*



Γράφημα 12: τάση διαχρονικά των περιπτώσεων βακτηριαμίας από *Brucella spp.*



Γράφημα 13: τάση διαχρονικά των περιπτώσεων βακτηριαμίας από *S. agalactiae*



Στο σύνολο των θετικών καλλιεργειών οι 131 δεν θεωρήθηκαν ως πραγματική βακτηριαμία αλλά ως επιμόλυνση. Από τις επιμολύνσεις απομονώθηκαν 132 παθογόνα αφού σε 1 καλλιέργεια αναπτύχθηκαν 2 διαφορετικά βακτήρια. Στον Πίνακα 7 φαίνεται ο αριθμός των παθογόνων που αξιολογήθηκαν ως επιμόλυνση. Το πιο συχνό παθογόνο που απομονώθηκε ήταν ο *Staphylococcus epidermidis* (29,6%). Το 68,9% των καλλιεργειών με επιμόλυνση αφορούσε τους *S. epidermidis*, *CoNS*, *S. hominis*, *Micrococcus* spp. και *Streptococcus viridans*. Σε 4 περιστατικά επιμόλυνσης, δόθηκε από το μικροβιολογικό εργαστήριο ως επιμόλυνση από gram θετικό βακτήριο.

**Πίνακας 7:** Σύνολο παθογόνων 132 καθότι σε μία καλλιέργεια αναπτύχθηκαν 2 διαφορετικά βακτήρια.

Παθογόνο που θεωρήθηκε “contamination”	n
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	39
<i>Coagulase Negative Staphylococcus</i>	24
<i>Staphylococcus hominis</i>	18
<i>Micrococcus spp.</i>	5
<i>Streptococcus viridans</i>	5
<i>Staphylococcus warneri</i>	4
<i>Micrococcus luteus</i>	4
<i>Corynebacterium spp.</i>	3
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	3
<i>Enterococcus spp</i>	2
<i>Staphylococcus capitis</i>	2
<i>Acinetobacter iwoffii</i>	2
<i>Bacillus spp.</i>	2
<i>Paenibacillus spp</i>	2
<i>Streptococcus gallolyticus</i>	1
<i>Streptococcus pluranimalium</i>	1
<i>Streptococcus infantarius spp coli</i>	1
<i>Streptococcus vestibularis</i>	1
<i>Streptococcus haemolyticus</i>	1
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1
<i>Staphylococcus (πηκτάση -)</i>	1
<i>Chryseobacterium indologenes</i>	1
<i>Candida spp.</i>	1
<i>Candida parapsilosis</i>	1
<i>Rothia mucilaginosa</i>	1
<i>Kocuria kristinae</i>	1
<i>Acinetobacter spp.</i>	1
Gram+ βακτηρίδιο (επιμόλυνση)	4
<b>Σύνολο</b>	<b>132</b>



Στον Πίνακα 8 καταγράφεται ανά έτος, η κατανομή των περιστατικών με βακτηριαμία βάσει του φύλου και ανεύρεσης εστίας λοίμωξης. Από τα 161 περιστατικά, το 56,5% (N=91) είναι αγόρια και το 66% (N=106) αφορά σε βακτηριαμία με εστία λοίμωξης.

**Πίνακας 8. Ετήσια κατανομή των περιστατικών βακτηριαμίας ανά έτος και εστίας λοίμωξης.**

Περιστατικά με Βακτηριαμία		Φύλο				Εστία λοίμωξης			
		Κορίτσι		Αγόρι		Μικροβιαμία χωρίς εστία λοίμωξης		Μικροβιαμία με εστία λοίμωξης	
		N	N %	N	N %	N	N %	N	N %
Έτος	2010	9	64,30%	5	35,70%	6	42,90%	8	57,10%
	2011	10	40,00%	15	60,00%	6	24,00%	19	76,00%
	2012	7	43,80%	9	56,30%	2	12,50%	14	87,50%
	2013	3	20,00%	12	80,00%	6	40,00%	9	60,00%
	2014	3	37,50%	5	62,50%	3	37,50%	5	62,50%
	2015	2	15,40%	11	84,60%	5	38,50%	8	61,50%
	2016	2	25,00%	6	75,00%	4	50,00%	4	50,00%
	2017	3	37,50%	5	62,50%	5	62,50%	3	37,50%
	2018	8	57,10%	6	42,90%	7	50,00%	7	50,00%
	2019	3	37,50%	5	62,50%	2	25,00%	6	75,00%
	2020	3	33,30%	6	66,70%	1	11,10%	8	88,90%
	2021	9	69,20%	4	30,80%	7	53,80%	6	46,20%
	2022	8	80,00%	2	20,00%	1	10,00%	9	90,00%
<b>ΣΥΝΟΛΟ</b>		<b>70</b>		<b>91</b>		<b>55</b>		<b>106</b>	

Οι κύριες εστιακές λοιμώξεις με συνοδό βακτηριαιμία ήταν: λοίμωξη του ουροποιητικού (n=33), λοίμωξη μυοσκελετικού (n=23), μηνιγγίτιδα (n=16), λοίμωξη δέρματος και μαλακών μορίων (n=9), γαστρεντερίτιδα (n=9) και πνευμονία (n=8). Από τα περιστατικά βακτηριαιμίας που συνοπήρχε πνευμονία, τα 3 είχαν και εμπύημα (37,5%). (Πίνακας 9)

**Πίνακας 9. Εστιακές λοιμώξεις που συνοπήρχαν με βακτηριαιμία.**

<b>Εστία λοίμωξης</b>	<b>n (%)</b>
Λοίμωξη ουροποιητικού	33 (31,1)
Λοίμωξη μυοσκελετικού	23 (21,7)
Μηνιγγίτιδα	16 (15)
Λοίμωξη δέρματος-μαλακών μορίων	9 (8,5)
Γαστρεντερίτιδα	9 (8,5)
Πνευμονία	8 (7,6)
Μαστοειδίτιδα	2 (1,9)
Αμυγδαλίτιδα	2 (1,9)
Θρομβοφλεβίτιδα	2 (1,9)
Χολαγγειίτιδα	1 (0,9)
Παρωτίτιδα	1 (0,9)

## **E. ΣΥΖΗΤΗΣΗ -ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Στα 7.972 παιδιά με μέση ηλικία 23 μηνών στα οποία λήφθηκε καλλιέργεια αίματος στο νοσοκομείο μας, το ποσοστό των βακτηριαμιών παρέμεινε χαμηλό διαχρονικά και κυμάνθηκε μεταξύ 1,7-3,1%. Η μέση ετήσια συχνότητα βακτηριαμίας ήταν 6 περιπτώσεις ανά 1000 εισαγωγές. Η επίπτωση της βακτηριαμίας στις μελέτες, φαίνεται ότι είναι υψηλότερη στις χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου χώρες συγκριτικά με τις χώρες υψηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου, ωστόσο εξακολουθεί να αποτελεί σημαντικό πρόβλημα υγείας παγκοσμίως.(38,80) Στις χώρες χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου, φαίνεται να υπάρχει μεγάλη διακύμανση στην επίπτωση της βακτηριαμίας. Αυτή η διακύμανση οφείλεται στην διαφορετική εμβολιαστική κάλυψη, στις παροχές υγείας και στην χρήση των αντιβιοτικών που υπάρχει στις χώρες αυτές.(1) Επιπλέον, λόγω της δυσκολίας λήψεως καλλιέργειας και της εργαστηριακής τεκμηρίωσης της βακτηριαμίας στις χώρες αυτές, το αποτύπωμα της συχνότητας της, θεωρείται ότι αποδίδεται καλύτερα στις χώρες με υψηλότερο κοινωνικοοικονομικό επίπεδο.(81)

Σημαντικό ποσοστό μελετών έχει επικεντρωθεί στα περιστατικά βακτηριαμίας από καλλιέργειες αίματος που λαμβάνονται στο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Είναι μικρότερος ο αριθμός των μελετών που εστιάζονται σε καλλιέργειες αίματος που ελήφθησαν σε νοσηλεύόμενα παιδιά.(9,13,16,82) Καθώς λοιπόν η κλινική εικόνα ορισμένων παιδιών με βακτηριαμία που προσκομίζονται στα επείγοντα μπορεί να είναι καλή, με αποτέλεσμα να μην λαμβάνονται καλλιέργειες αίματος σε αυτούς τους ασθενείς, η αξιολόγηση μόνο των καλλιεργείων αίματος που λαμβάνονται στα επείγοντα, πιθανά να υποεκτιμά το συνολικό ποσοστό των βακτηριαμιών.(83) Επιπλέον μελέτες έχουν δείξει ότι τα ποσοστά επιμολύνσεων στο τμήμα επειγόντων περιστατικών λόγω της ταχύτητας και του φόρτου εργασίας είναι υψηλότερα.(53,54) Στη δική μας μελέτη, καταγράφηκαν μόνο παιδιά που έχρηζαν νοσηλείας βάση της κλινικοεργαστηριακής εικόνας. Το ποσοστό της βακτηριαμίας (2%) ήταν μεγαλύτερο συγκριτικά με το ποσοστό που καταγράφηκε σε άλλες αναπτυγμένες χώρες και πιθανόν να σχετίζεται με το αν αξιολογήθηκαν οι καλλιέργειες που ελήφθησαν στα εξωτερικά ιατρεία ή κατά τη νοσηλεία.(10,13,16)

Το ποσοστό των καλλιεργείων που επιτυγχάνεται απομόνωση παθογόνου μικροοργανισμού παρέμεινε σχετικά χαμηλό κατά τη διάρκεια της 13ετίας. Σε παγκόσμιο επίπεδο η πραγματική επίπτωση της βακτηριαμίας υποεκτιμάται καθώς συχνά η παρουσία των μικροβίων στο αίμα

δεν είναι δυνατόν να τεκμηριωθεί με την κλασσική αιμοκαλλιέργεια. Διάφοροι παράγοντες, όπως το χαμηλό μικροβιακό φορτίο, η διαλείπουσα βακτηριαιμία, η δυσκολία απομόνωσης ιδιαίτερα συγκεκριμένων παθογόνων στην αιμοκαλλιέργεια και η αρνητικοποίηση της, λόγω χορήγησης αντιβιοτικού πριν τη λήψη αυτής, καθιστούν δύσκολή την απομόνωση των παθογόνων από την καλλιέργεια αίματος. Ένα σημαντικό πλεονέκτημα της μελέτης είναι ότι συλλέχτηκαν δεδομένα από μη επιλεγμένο πληθυσμό ασθενών που περιλάμβανε παιδιά όλων των ηλικιών με ή χωρίς υποκείμενα νοσήματα. Καθώς λοιπόν δεν εξαιρέθηκαν ειδικές ομάδες ασθενών όπως για παράδειγμα ασθενείς με υποκείμενα νοσήματα δεν επηρεάστηκε η ποικιλομορφία των παθογόνων. Θεωρούμε ότι το υλικό το οποίο χρησιμοποιήθηκε ουσιαστικά συνοδεύει κυρίως λοιμώξεις της κοινότητας, εκτός από δύο περιστατικά αληθούς βακτηριαιμίας με θρομβοφλεβίτιδα που ήταν ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις.

Η συχνότητα των παθογόνων που απομονώνονται στο αίμα παιδιών με βακτηριαιμία διαφέρει ανά ηλικιακή ομάδα, μεταβάλλεται από χώρα σε χώρα και συχνά από τη χρονική περίοδο της κάθε μελέτης.(27) Παράλληλα, η εφαρμογή των εμβολίων, ιδιαίτερα των συζευγμένων πολυσακχαριδικών, έχει τροποποιήσει σημαντικά την επιδημιολογία των παθογόνων που ευθύνονται για τις βακτηριαιμίες. Η αυξανόμενη εμβολιαστική κάλυψη παγκοσμίως, έχει ελαττώσει την επίπτωση της βακτηριαιμίας από *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*.(1) Οι Martin et al. (2014) παρατήρησαν σημαντική μείωση στην επίπτωση των λοιμώξεων από *H. influenzae* τύπου b κατά 94% μέσα σε δύο χρόνια από την έναρξη του εμβολιασμού έναντι *H. influenzae* (από 6,72 εισαγωγές σε 0,39 ανά 100.000 παιδιά ετησίως). Αντίστοιχα, η επίπτωση του *N. meningitidis* οροομάδος C μειώθηκε από 34,54 σε 12,4 μετά την εφαρμογή του εμβολίου ενώ η επίπτωση του πνευμονιοκόκκου μειώθηκε από 2,81 σε 1,12 μετά την εφαρμογή των συζευγμένων εμβολίων έναντι πνευμονιοκόκκου.(84)

Σε πολλές μελέτες έχει υπογραμμιστεί η αλλαγή στην επιδημιολογία των παθογόνων και η μείωση γενικά, της συχνότητας της βακτηριαιμίας στην εποχή των συζευγμένων πολυσακχαριδικών εμβολίων.(10,16) Οι περισσότερες μελέτες συγκρίνουν την επίπτωση της βακτηριαιμίας και τη συχνότητα των παθογόνων στην προ και μετά εποχή των συζευγμένων πολυσακχαριδικών εμβολίων. Η δική μας μελέτη αφορά περιστατικά από το 2010 και μετά, ενώ είχαν ήδη εφαρμοστεί τα συζευγμένα πολυσακχαριδικά εμβόλια. Τα περιστατικά από *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* κατά την διάρκεια της μελέτης ήταν χαμηλά σε όλα τα χρόνια και αφορούσαν όλες τις ηλικιακές ομάδες ενώ τα υψηλότερα ποσοστά και για τα 3 αυτά βακτήρια τα είχαμε στην ηλικιακή ομάδα 12-59 μηνών.

Στη μελέτη αποτυπώθηκε επίσης η επικράτηση της βακτηριαμίας στα παιδιά <5 ετών (70% του συνόλου των βακτηριαμιών) και κυρίως στη διάρκεια του 1<sup>ου</sup> έτους ζωής σε ποσοστό 42%. Μάλιστα το 25% των βακτηριαμιών αφορούσε βρέφη κάτω των δύο μηνών. Η επιρρέπεια των μικρών παιδιών στη βακτηριαμία και γενικά στις διεισδυτικές λοιμώξεις έχει αποτυπωθεί σε πολλές μελέτες και μάλιστα με παρόμοια ποσοστά. Τα ποσοστά αυτά της μελέτης μας, είναι συγκρίσιμα με αυτά άλλων χωρών όπως της Ισπανίας, των Η.Π.Α, και της Φινλανδίας.(39,85,86)

Επιπλέον στη μελέτη μας, στα νεογνά είχαμε το υψηλότερο ποσοστό βακτηριαμίας σε σχέση με τις ληφθείσες καλλιέργειες. Το ίδιο ποσοστό είχαμε και στα παιδιά 12 ετών και άνω. Στα νεογνά, το υψηλό αυτό ποσοστό οφείλεται στην αυξημένη επίπτωση της βακτηριαμίας στην ηλικιακή αυτή ομάδα, ενώ στα παιδιά  $\geq 12$  ετών, στο χαμηλό αριθμό ληφθέντων καλλιεργειών.

Το είδος των παθογόνων που απομονώνεται, μεταβάλλεται με την ηλικία όπως αποτυπώνεται και στη δική μας μελέτη. Τα τρία επικρατέστερα παθογόνα στη διάρκεια της μελέτης ήταν ο *S. aureus*, η *E. coli* και ο *S. pneumoniae* και αντιστοιχούσαν στο 48.5% των βακτηριαμιών.

Ο *S. aureus* ήταν το συχνότερο παθογόνο που απομονώθηκε κατά τη διάρκεια της 13ετίας σε ποσοστό 19,9%. Αυτό επιβεβαιώνεται και από άλλες μελέτες σε διάφορες χώρες υψηλού εισοδήματος.(6,48,56,87,88) Αντίθετα στις χώρες χαμηλού εισοδήματος όπως στην Ινδία και την Αφρική ο *S. aureus* απομονώνεται σε ποσοστό <16% των βακτηριαμιών ενώ στις χώρες αυτές τα κύρια παθογόνα είναι τα Gram αρνητικά βακτήρια.(81,89) Στην μελέτη μας στα παιδιά 5 ετών και άνω, ο *S. aureus* είχε την μεγαλύτερη συχνότητα. Αυτό πιθανά να οφείλεται στο ότι στα μεγαλύτερα παιδιά η καλλιέργεια αίματος λαμβάνεται πιο συχνά όταν συνυπάρχει εστιακή λοίμωξη. Καθότι οι λοιμώξεις του μυοσκελετικού είναι συχνές σε αυτή την ηλικιακή ομάδα, δικαιολογείται η επικράτηση του συγκεκριμένου παθογόνου.(28)

Το δεύτερο σε συχνότητα παθογόνο ήταν η *E. coli* και το πιο συχνό Gram αρνητικό παθογόνο υπεύθυνο για τις βακτηριαμίες ανεξαρτήτως ηλικίας, όπως φαίνεται και σε μελέτες από την Ευρώπη, τον Καναδά, την Αυστραλία.(48,88,90) Στην Ευρώπη μάλιστα, έχει παρατηρηθεί ανοδική τάση των βακτηριαμιών από Gram αρνητικά και κυρίως από την *E. coli*.(91,92) Στην αναδρομική καταγραφή μας, η *E. coli* είναι το πιο συχνό παθογόνο που απομονώθηκε από παιδιά ηλικίας <2 μηνών, όπως αποτυπώνεται και σε άλλες μελέτες.(12,93) Μαζί με τον *S. agalactiae* ευθύνονται για το 67,5% των βακτηριαμιών σε αυτή την ηλικιακή ομάδα, παρόμοιο ποσοστό με αυτό άλλων χωρών.(39,93) Πρέπει να αναφέρουμε ότι η επίπτωση της

*E. coli* παρουσιάζει ανοδική πορεία και μελέτες έχουν δείξει ότι επικρατεί συγκριτικά με τον *S. agalactiae* στις όψιμες νεογνικές βακτηριαιμίες.(79,94) Επιπλέον, ως επί το πλείστον στις περισσότερες περιπτώσεις βακτηριαιμίας από *E. coli* συνυπάρχει λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος.(95,96) Στις πρώιμες νεογνικές λοιμώξεις παρατηρείται σημαντική ελάττωση της συχνότητας του *S. agalactiae* η οποία οφείλεται στην εφαρμογή του screening για λοίμωξη από *GBS* σε εγκύους και στα πρωτόκολλα έγκυρης αντιμετώπισης του.(97) Παρ' όλα αυτά, εξακολουθεί να αποτελεί αίτιο βακτηριαιμίας, κατεξοχήν της νεογνικής περιόδου, αλλά συνεχίζει να απομονώνεται στον δεύτερο και τρίτο μήνα ζωής.(97) Αυτή η επικράτηση του *S. agalactiae* στη νεογνική περίοδο αποτυπώνεται και στη δική μας μελέτη. Στη δική μας καταγραφή ωστόσο, καθώς δεν συμπεριέλαβε νεογνά <5 ημερών δεν ήταν η εφικτή η παρατήρηση αντίστοιχης μείωσης της συχνότητας του *S. agalactiae* στην πρώιμη νεογνική περίοδο.

Σε ό,τι αφορά τον *S. pneumoniae* στην καταγραφή μας, ήταν το τρίτο σε συχνότητα παθογόνο ενώ συνέχιζε να αποτελεί το συχνότερο αίτιο βακτηριαιμίας στα παιδιά 12 μηνών-59 μηνών κατά τη διάρκεια της 13ετίας. Η εφαρμογή των συζευγμένων πολυσακχαριδικών εμβολίων συνέβαλλε στη μείωση των διεισδυτικών πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων συμπεριλαμβανομένης και της βακτηριαιμίας.(22) Ωστόσο σε μερικές χώρες εξακολουθεί να είναι το συχνότερο αίτιο βακτηριαιμίας, κυρίως στις ηλικίες 3 μηνών έως 36 μηνών και αυτό φαίνεται να οφείλεται στο φαινόμενο της αναπλήρωσης από στελέχη που δεν περιλαμβάνονται στο PCV13.(22,98) Η μελέτη μας αφορούσε περιστατικά που νοσηλεύτηκαν την περίοδο που κατεξοχήν χρησιμοποιήθηκε το πνευμονιοκοκκικό συζευγμένο πολυσακχαριδικό εμβόλιο. Επομένως, τα αποτελέσματα μας αντανακλούν τη χρήση του 13δύναμου πνευμονιοκοκκικού εμβολίου.(99)

Σε ό,τι αφορά τη Βρουκέλλα, βλέπουμε ότι πιο συχνά απομονώθηκε σε περιστατικά ηλικίας 5 ετών και άνω (54,4%) και μάλιστα σε παιδιά 12 ετών και άνω (29,4%). Έξι περιστατικά βακτηριαιμίας από Βρουκέλλα υπήρχαν στην ηλικιακή ομάδα 12-59 μηνών και συγκεκριμένα όλα ήταν παιδιά ηλικίας 2 έως 3 ετών. Αν και δεν αποτελεί το συχνότερο παθογόνο που απομονώθηκε, βλέπουμε ότι είχε αρκετά μεγάλο ποσοστό στα παιδιά 5 ετών και άνω, που ως γνωστόν έχουμε την μεγαλύτερη επίπτωση.(100) Τα ποσοστά αυτά αντικατοπτρίζουν την επιδημιολογία της περιοχής και το πρωτόκολλο της Κλινικής για τον μελιταίο πυρετό με λήψη πολλαπλών καλλιιεργειών αίματος πριν και μετά την έναρξη αγωγής. Αντικατοπτρίζουν επίσης το γεγονός ότι, εφόσον έχει ξεκινήσει ήδη αντιμικροβιακή αγωγή, τα περισσότερα από τα

συνήθως χορηγούμενα αντιβιοτικά, δεν παρεμποδίζουν την ανάπτυξη της Βρουκέλλας στις αιμοκαλλιέργειες και μάλιστα η αρνητικοποίηση της καλλιέργειας χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Να αναφέρουμε ότι στη μελέτη μας προσμετρήθηκε μόνο η 1<sup>η</sup> θετική καλλιέργεια ανά περιστατικό. Σε περιοχές που είναι ενδημικές της Βρουκέλλας όπως το Ισραήλ, η Βρουκέλλα κατέχει σημαντικό ποσοστό μεταξύ των συχνότερων αιτιών βακτηριαμίας στα παιδιά. (25,30)

Στη διεθνή βιβλιογραφία δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ώστε να θεσπιστούν κατευθυντήριες οδηγίες για τις ενδείξεις καλλιέργειας αίματος. Σε αρκετές χώρες υπάρχει η τάση για τη λήψη λιγότερων καλλιέργειών αίματος σε παιδιά σε καλή γενική κατάσταση χωρίς εστιακή λοίμωξη μετά την έναρξη εμβολιασμού με το συζευγμένο πολυσακχαριδικό εμβόλιο, ωστόσο πρέπει να γίνουν περισσότερες μελέτες πάνω σε αυτό.(10,15,101,102)

Επίσης δεν υπάρχει ομοφωνία στην βιβλιογραφία για το αν στην απόφαση για λήψη καλλιέργειας αίματος πρέπει να αξιολογείται το ιστορικό του εμβολιασμού του ασθενή.(28) Σε πολλές χώρες φαίνεται ότι στην μετά PCV13 εποχή η τάση στην συχνότητα των βακτηριών που απομονώνονται στο αίμα παιδιών με βακτηριαμία, σχετίζεται με την αυξημένη τάση για συνύπαρξη βακτηριαμίας με εστιακή λοίμωξη όπως για παράδειγμα, λοίμωξη του ουροποιητικού ή του μυοσκελετικού. Οι Greenhow et al στην Βόρεια Καρολίνα έδειξαν ότι το 76% των βακτηριαμιών στην μετά-PCV εποχή συνδυάζεται με εστιακή λοίμωξη πιο συχνά του ουροποιητικού, του πνεύμονα, του μυοσκελετικού.(10) Παρόμοια αποτελέσματα βρήκαν και οι Ribintski-Estein et al. στο Ισραήλ, όπου στο 80% των βακτηριαμιών συνυπήρχε εστιακή λοίμωξη.(25) Επίσης σε μελέτη των Gomez et al. στην Ισπανία φάνηκε ότι το 50% των βακτηριαμιών συνδυαζόταν με εστιακή λοίμωξη.(28) Στη μελέτη μας, επίσης τα περισσότερα περιστατικά αληθούς βακτηριαμίας είχαν εστία λοίμωξης.

Το ποσοστό επιμολύνσεων που βρέθηκε στην καταγραφή (45%) ήταν παρόμοιο με αυτό που αναφέρεται στη διεθνή βιβλιογραφία και κυμαίνεται από 20-70%.(49,62) Οι επιμολύνσεις από *S. epidermidis*, *CoNS*, *S. hominis*, *Micrococcus* spp., *Streptococcus viridans* αντιπροσώπευαν το 68,9% των παθογόνων που αξιολογήθηκαν ως επιμόλυνση παρόμοιο ποσοστό με αυτό που αναφέρεται στην βιβλιογραφία.(8,52) Καθώς το ποσοστό επιμολύνσεων παραμένει υψηλό πρέπει να επαναξιολογηθούν οι συνθήκες λήψης και καλλιέργειας των μικροβίων. Παρ' ότι κλασικά υπήρχε σύσταση για λήψη πολλαπλών καλλιέργειών αίματος, επειδή στην πράξη λαμβάνεται μια καλλιέργεια αίματος αυτό μας δυσκολεύει στην αξιολόγηση των μικροβίων τα οποία θεωρούμε ως επιμόλυνση. Σε ό,τι αφορά τον *S. aureus* πρέπει να αναφερθεί ότι αν

προέρχεται από ασθενή με εστιακή λοίμωξη (όπως του μυσκολετικού ή του αναπνευστικού) ελατώνεται σημαντικά η πιθανότητα να αντιπροσωπεύει και αυτός επιμόλυνση κατά τη λήψη του δείγματος.

Διεθνώς γίνεται προσπάθεια σε επίπεδο κράτους ή επιστημονικών εταιρειών ώστε να υπάρξει ομοφωνία για τις ενδείξεις και τον κατάλληλο τρόπο λήψης καλλιέργειας αίματος προκειμένου να βελτιωθούν τα ποσοστά τεκμηρίωσης και ταυτοποίησης των παθογόνων μικροβίων στο αίμα ασθενών με αληθή βακτηριαιμία. Είναι σαφές ότι η συχνότητα των παθογόνων που απομονώνονται στο αίμα παιδιών με βακτηριαιμία παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση και μεταβλητότητα και εξαρτάται από την ηλικία, την εποχή και την περιοχή. Η εφαρμογή των συζευγμένων πολυσακχαριδικών εμβολίων έχει τροποποιήσει σημαντικά την επιδημιολογία των παθογόνων που ευθύνονται για τις βακτηριαιμίες. Η έγκαιρη αντιμετώπιση της βακτηριαιμίας είναι απαραίτητη για την αποφυγή των επιπλοκών της. Καθώς λοιπόν σε ορισμένες περιπτώσεις δεν απομονώνεται παθογόνο βακτήριο από τις καλλιέργειες αίματος ασθενών με βακτηριαιμία, και δεδομένου ότι η τεκμηρίωση του μικροβίου και της αντοχής του στα αντιβιοτικά απαιτεί κάποιο χρονικό διάστημα, ορισμένες φορές είναι απαραίτητη η έναρξη εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής. Επιπροσθέτως για τη βελτιστοποίηση της τεκμηρίωσης των παθογόνων από την καλλιέργεια αίματος, είναι απαραίτητο να γίνεται προσπάθεια λήψης της, πριν την έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής.

Μοριακές τεχνικές όπως για παράδειγμα PCR ή FilmArray σε αίμα όπως και σε άλλα βιολογικά υγρά (ENY, πλευριτικό και αρθρικό υγρό), μπορούν να συνεισφέρουν στην ανίχνευση του μικροβιακού αιτιολογικού παράγοντα σε περιστατικά βακτηριαιμίας.(103)



## ΣΤ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pai S, Enoch DA, Aliyu SH. Bacteremia in children: Epidemiology, clinical diagnosis and antibiotic treatment. Vol. 13, Expert Review of Anti-Infective Therapy. Taylor and Francis Ltd.; 2015. p. 1073–88.
2. Stockmann C, Spigarelli MG, Campbell SC, Constance JE, Courter JD, Thorell EA, et al. Considerations in the pharmacologic treatment and prevention of neonatal sepsis. Vol. 16, Pediatric Drugs. Adis International Ltd; 2014. p. 67–81.
3. Tenney JH, Reller LB, Mirrettr2 S, Wang WLL, Weinstein' MP. Controlled Evaluation of the Volume of Blood Cultured in Detection of Bacteremia and Fungemia. Vol. 15, JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY. 1982.
4. Doit C, Mariani-Kurkdjian P, Mahjoub-Messai F, Bidet P, Bonacorsi S, Carol A, et al. Epidemiology of pediatric community-acquired bloodstream infections in a children hospital in Paris, France, 2001 to 2008. Diagn Microbiol Infect Dis. 2010;66(3):332–5.
5. Irwin AD, Drew RJ, Marshall P, Nguyen K, Hoyle E, Macfarlane KA, et al. Etiology of childhood bacteremia and timely antibiotics administration in the emergency department. Pediatrics. 2015 Apr 1;135(4):635–42.
6. Henderson KL, Johnson AP, Muller-Pebody B, Charlett A, Gilbert R, Sharland M. The changing aetiology of paediatric bacteraemia in England and Wales, 1998-2007. J Med Microbiol. 2010 Feb;59(2):213–9.
7. Posfay-Barbe KM, Zerr DM, Pittet D. Infection control in paediatrics [Internet]. 2008. Available from: <http://infection.thelancet.com>
8. Gomez B, Hernandez-Bou S, Garcia-Garcia JJ, Mintegi S. Bacteremia in previously healthy children in Emergency Departments: clinical and microbiological characteristics and outcome. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2015 Mar 18;34(3):453–60.
9. Wilkinson M, Bulloch B, Smith M. Prevalence of occult bacteremia in children aged 3 to 36 months presenting to the emergency department with fever in the

- postpneumococcal conjugate vaccine era. *Academic Emergency Medicine*. 2009 Mar;16(3):220–5.
10. Greenhow TL, Hung YY, Herz A. Bacteremia in children 3 to 36 months old after introduction of conjugated pneumococcal vaccines. *Pediatrics*. 2017 Apr 1;139(4).
  11. Fields E, Chard J, Murphy MS, Richardson M. Assessment and initial management of feverish illness in children younger than 5 years: Summary of updated NICE guidance. *BMJ (Online)*. 2013 May 25;346(7909).
  12. Pantell RH, Roberts KB, Adams WG, Dreyer BP, Kuppermann N, O’Leary ST, et al. Evaluation and management of well-appearing febrile infants 8 to 60 days old. *Pediatrics*. 2021 Aug 1;148(2).
  13. Bressan S, Berlese P, Mion T, Masiero S, Cavallaro A, Da Dalt L. Bacteremia in feverish children presenting to the emergency department: A retrospective study and literature review. Vol. 101, *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2012. p. 271–7.
  14. Carstairs KL, Tanen DA, Johnson AS, Kailes SB, Riffenburgh RH. Pneumococcal Bacteremia in Febrile Infants Presenting to the Emergency Department Before and After the Introduction of the Heptavalent Pneumococcal Vaccine. *Ann Emerg Med*. 2007 Jun;49(6):772–7.
  15. Herz AM, Greenhow TL, Alcantara J, Hansen J, Baxter RP, Black SB, et al. Changing epidemiology of outpatient bacteremia in 3- to 36-month-old children after the introduction of the heptavalent-conjugated pneumococcal vaccine. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2006 Apr;25(4):293–300.
  16. Irwin AD, Drew RJ, Marshall P, Nguyen K, Hoyle E, Macfarlane KA, et al. Etiology of childhood bacteremia and timely antibiotics administration in the emergency department. *Pediatrics*. 2015 Apr 1;135(4):635–42.
  17. Vanderkooi OG, Dtmh F, Gregson DB, Kellner JD, Laupland KB. *Staphylococcus aureus* bloodstream infections in children: A population-based assessment. Vol. 16, *Paediatr Child Health*. 2011.

18. Mejer N, Westh H, Schönheyder HC, Jensen AG, Larsen AR, Skov R, et al. Stable incidence and continued improvement in short term mortality of *Staphylococcus aureus* bacteraemia between 1995 and 2008. *BMC Infect Dis*. 2012 Oct 17;12.
19. Gerber JS, Coffin SE, Smathers SA, Zaoutis TE. Trends in the incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in children's hospitals in the United States. *Clinical Infectious Diseases*. 2009 Jul 1;49(1):65–71.
20. Naidoo R, Nuttall J, Whitelaw A, Eley B. Epidemiology of *Staphylococcus aureus* Bacteraemia at a Tertiary Children's Hospital in Cape Town, South Africa. *PLoS One*. 2013 Oct 22;8(10).
21. CDC, Ncird. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report-*Neisseria meningitidis*, 2014 [Internet]. Available from: <http://www.cdc.gov/abcs>
22. Dabaja-Younis H, Geller D, Geffen Y, Almog R, Kassis I. The impact of pneumococcal conjugate vaccine-13 on the incidence of pediatric community-acquired bacteremia. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2021 Jul 1;40(7):1433–9.
23. Link-Gelles R, Taylor T, Moore MR. Forecasting invasive pneumococcal disease trends after the introduction of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the United States, 2010-2020. *Vaccine*. 2013 May 24;31(22):2572–7.
24. De Cao E, Melegaro A, Klok R, Postma M. Optimising assessments of the epidemiological impact in the Netherlands of paediatric immunisation with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine using dynamic transmission modelling. *PLoS One*. 2014 Apr 2;9(4).
25. Ribitzky-Eisner H, Minuhin Y, Greenberg D, Greenberg N, Chodick G, Craiu M, et al. Epidemiologic and Microbiologic Characteristics of Occult Bacteremia Among Febrile Children in Southern Israel, Before and After Initiation of the Routine Antipneumococcal Immunization (2005–2012). *Pediatr Neonatol*. 2016 Oct 1;57(5):378–84.
26. Golan N, Mor M, Yaniv N, Berant R, Bressan S, Altberg G, et al. Incidence, Characteristics, and Outcomes of Clinically Undetected Bacteremia in Children

- Discharged Home From the Emergency Department. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2022 Oct 1;41(10):819–23.
27. Kusama Y, Ito K, Fukuda H, Matsunaga N, Ohmagari N. National database study of trends in bacteraemia aetiology among children and adults in Japan: A longitudinal observational study. *BMJ Open*. 2021 Mar 30;11(3).
  28. Hernández-Bou S, Gómez B, Mintegi S, García-García JJ. Occult bacteremia etiology following the introduction of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a multicenter study in Spain. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2018 Aug 1;37(8):1449–55.
  29. Buetti N, Atkinson A, Kottanattu L, Bielicki J, Marschall J, Kronenberg A, et al. Patterns and trends of pediatric bloodstream infections: a 7-year surveillance study. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2017 Mar 1;36(3):537–44.
  30. Leibovitz E, David N, Ribitzky-Eisner H, Madegam MA, Abuabed S, Chodick G, et al. The epidemiologic, microbiologic and clinical picture of bacteremia among febrile infants and young children managed as outpatients at the emergency room, before and after initiation of the routine anti-pneumococcal immunization. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 Jul 19;13(7).
  31. Berger Y, Adler A, Ariel T, Rokney A, Averbuch D, Grisaru-Soen G. Paediatric community-acquired bacteraemia, pneumococcal invasive disease and antibiotic resistance fell after the pneumococcal conjugate vaccine was introduced. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2019 Jul 1;108(7):1321–8.
  32. Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, Romero JR, Bradley JS, Tan TQ, et al. Early trends for invasive pneumococcal infections in children after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2013 Mar;32(3):203–7.
  33. Herz AM, Greenhow TL, Alcantara J, Hansen J, Baxter RP, Black SB, et al. Changing epidemiology of outpatient bacteremia in 3- to 36-month-old children after the introduction of the heptavalent-conjugated pneumococcal vaccine. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2006 Apr;25(4):293–300.

34. Sfetsiori AE, Doganis D, Doudoulakakis A, Spyridis N, Pourtsidis A, Servitzoglou M, et al. Predictive Factors for Gram-negative Versus Gram-positive Bloodstream Infections in Children With Cancer [Internet]. 2021. Available from: [www.jpho-online.com](http://www.jpho-online.com)
35. Brueggemann AB, Jansen van Rensburg MJ, Shaw D, McCarthy ND, Jolley KA, Maiden MCJ, et al. Changes in the incidence of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Neisseria meningitidis* during the COVID-19 pandemic in 26 countries and territories in the Invasive Respiratory Infection Surveillance Initiative: a prospective analysis of surveillance data. *Lancet Digit Health*. 2021 Jun 1;3(6):e360–70.
36. Watson RS, Carcillo JA. Scope and epidemiology of pediatric sepsis. Vol. 6, *Pediatric Critical Care Medicine*. 2005.
37. Luthander J, Bennet R, Giske CG, Nilsson A, Eriksson M. Age and risk factors influence the microbial aetiology of bloodstream infection in children. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2013 Feb;102(2):182–6.
38. Agyeman PKA, Schlapbach LJ, Giannoni E, Stocker M, Posfay-Barbe KM, Heininger U, et al. Epidemiology of blood culture-proven bacterial sepsis in children in Switzerland: a population-based cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017 Oct 1;1(2):124–33.
39. Luthander J, Bennet R, Giske CG, Nilsson A, Eriksson M. The aetiology of paediatric bloodstream infections changes after pneumococcal vaccination and group B streptococcus prophylaxis. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2015 Sep 1;104(9):933–9.
40. Avila EM, Fisher ES, Rhee K. True Versus False Bacteremia in Infants and Children Less Than 3 Years of Age [Internet]. 2018. Available from: [www.pec-online.com](http://www.pec-online.com)
41. Hernández-Bou S, Álvarez Álvarez C, Campo Fernández MN, García Herrero MA, Giralt AG, Giménez Pérez M, et al. Blood cultures in the paediatric emergency department. Guidelines and recommendations on their indications, collection, processing and interpretation PALABRAS CLAVE [Internet]. Vol. 84, *An Pediatr (Barc)*. 2016. Available from: [www.analesdepediatria.org](http://www.analesdepediatria.org)

42. Alpern ER, Alessandrini EA, Louis ;, Bell M, Shaw KN, McGowan KL. Occult Bacteremia From a Pediatric Emergency Department: Current Prevalence, Time to Detection, and Outcome [Internet]. 2000. Available from: <http://publications.aap.org/pediatrics/article-pdf/106/3/505/886549/pe090000505p.pdf>
43. Du Pont-Thibodeau G, Joyal JS, Lacroix J. Management of neonatal sepsis in term newborns. *F1000Prime Rep.* 2014;6.
44. Bressan S, Andreola B, Cattelan F, Zangardi T, Perilongo G, Da Dalt L. Predicting severe bacterial infections in well-appearing febrile neonates: Laboratory markers accuracy and duration of fever. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2010;29(3):227–32.
45. Watson RS, Carcillo JA. Scope and epidemiology of pediatric sepsis. Vol. 6, *Pediatric Critical Care Medicine.* 2005.
46. Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, Bills DM, Scott Watson R, Westerman ME, et al. Early Reversal of Pediatric-Neonatal Septic Shock by Community Physicians Is Associated With Improved Outcome [Internet]. 2003. Available from: <http://publications.aap.org/pediatrics/article-pdf/112/4/793/1014008/pe1003000793.pdf>
47. Myers AL, Hall M, Williams DJ, Auger K, Tieder JS, Statile A, et al. Prevalence of bacteremia in hospitalized pediatric patients with community-acquired pneumonia. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2013 Jul;32(7):736–40.
48. Shakur SM, Whitehall J, Mudgil P. Pediatric bloodstream infections in metropolitan Australia. *World Journal of Pediatrics.* 2019 Apr 1;15(2):161–7.
49. Dargère S, Cormier H, Verdon R. Contaminants in blood cultures: importance, implications, interpretation and prevention. Vol. 24, *Clinical Microbiology and Infection.* Elsevier B.V.; 2018. p. 964–9.
50. Fenollar F, Raoult D. Molecular diagnosis of bloodstream infections caused by non-cultivable bacteria. *Int J Antimicrob Agents.* 2007 Nov;30(SUPPL. 1):7–15.

51. Dellinger RP, Levy M, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013 Feb 1;39(2):165–228.
52. Weddle G, Jackson MA, Selvarangan R. Reducing Blood Culture Contamination in a Pediatric Emergency Department [Internet]. 2011. Available from: [www.pec-online.com](http://www.pec-online.com)
53. Halverson S, Malani PN, Newton DW, Habicht A, Vander Have K, Younger JG. Impact of hourly emergency department patient volume on blood culture contamination and diagnostic yield. *J Clin Microbiol.* 2013 Jun;51(6):1721–6.
54. Lee CC, Lee NY, Chuang MC, Chen PL, Chang CM, Ko WC. The impact of overcrowding on the bacterial contamination of blood cultures in the ED. *American Journal of Emergency Medicine.* 2012 Jul;30(6):839–45.
55. Chang CJ, Wu CJ, Hsu HC, Wu CH, Shih FY, Wang SW, et al. Factors associated with blood culture contamination in the emergency department: Critical illness, end-stage renal disease, and old age. *PLoS One.* 2015 Oct 8;10(10).
56. Er J, Wallis P, Maloney S, Norton R. Paediatric bacteraemias in tropical Australia. *J Paediatr Child Health.* 2015 Apr 1;51(4):437–42.
57. Rappaport DI, Cooperberg D, Fliegel J. Should blood cultures be obtained in all infants 3 to 36 months presenting with significant fever? *Hosp Pediatr.* 2011 Jul 1;1(1):46–50.
58. Davis T. NICE guideline: Feverish illness in children - Assessment and initial management in children younger than 5 years. Vol. 98, *Archives of Disease in Childhood: Education and Practice Edition.* 2013. p. 232–5.
59. Ishimine P. Risk stratification and management of the febrile young child. Vol. 31, *Emergency Medicine Clinics of North America.* 2013. p. 601–26.
60. Connell TG, Rele M, Cowley D, BATTERY JP, Curtis N. How reliable is a negative blood culture result? Volume of blood submitted for culture in routine practice in a children’s hospital. *Pediatrics.* 2007 May;119(5):891–6.

61. Lamy B, Dargère S, Arendrup MC, Parienti JJ, Tattevin P. How to optimize the use of blood cultures for the diagnosis of bloodstream infections? A state-of-the art. Vol. 7, *Frontiers in Microbiology*. Frontiers Media S.A.; 2016.
62. Snyder SR, Favoretto AM, Baetz RA, Derzon JH, Madison BM, Mass D, et al. Effectiveness of practices to reduce blood culture contamination: A Laboratory Medicine Best Practices systematic review and meta-analysis. Vol. 45, *Clinical Biochemistry*. 2012. p. 999–1011.
63. Kirn TJ, Weinstein MP. Update on blood cultures: How to obtain, process, report, and interpret. Vol. 19, *Clinical Microbiology and Infection*. Blackwell Publishing Ltd; 2013. p. 513–20.
64. Haimi-Cohen Y, Shafinoori S, Rubin LG. Use of incubation time to detection in BACTEC 9240 to distinguish coagulase-negative staphylococcal contamination from infection in pediatric blood cultures [Internet]. Vol. 22, *Pediatr Infect Dis J*. 2003. Available from: <http://journals.lww.com/pidj>
65. Laffler TG, Cummins LL, McClain CM, Quinn CD, Toro MA, Carolan HE, et al. Enhanced diagnostic yields of bacteremia and candidemia in blood specimens by pcr-electrospray ionization mass spectrometry. *J Clin Microbiol*. 2013 Nov;51(11):3535–41.
66. Ruiz-Giardín JM, Martín-Díaz RM, Jaqueti-Aroca J, Garcia-Arata I, San Martín-López JV, Sáiz-Sánchez Buitrago M. Diagnosis of bacteraemia and growth times. *International Journal of Infectious Diseases*. 2015 Dec 1;41:6–10.
67. Kassis C, Rangaraj G, Jiang Y, Hachem RY, Raad I. Differentiating culture samples representing coagulase-negative staphylococcal bacteremia from those representing contamination by use of time-to-positivity and quantitative blood culture methods. *J Clin Microbiol*. 2009 Oct;47(10):3255–60.
68. Acuña M, O'ryan M, Cofré J, Alvarez I, Benadof D, Rodríguez P, et al. Differential time to positivity and quantitative cultures for noninvasive diagnosis of catheter-related blood stream infection in children. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2008;27(8):681–5.



69. Mcgowan KL, Foster JA, Coffin SE. Outpatient Pediatric Blood Cultures: Time to Positivity [Internet]. 2000. Available from:  
<http://publications.aap.org/pediatrics/article-pdf/106/2/251/841243/251.pdf>
70. Alpern ER, Kuppermann N, Blumberg S, Roosevelt G, Cruz AT, Nigrovic LE, et al. Time to positive blood and cerebrospinal fluid cultures in febrile infants  $\leq$ 60 days of age. *Hosp Pediatr*. 2020 Sep 1;10(9):719–27.
71. Hsieh YC, Chen HL, Lin SY, Chen TC, Lu PL. Short time to positivity of blood culture predicts mortality and septic shock in bacteremic patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2022 Dec 1;22(1).
72. Wang C, Hao W, Yu R, Wang X, Zhang J, Wang B. Analysis of Pathogen Distribution and Its Antimicrobial Resistance in Bloodstream Infections in Hospitalized Children in East China, 2015-2018. *J Trop Pediatr*. 2021;67(1).
73. Spaulding AB, Watson D, Dreyfus J, Heaton P, Grapentine S, Bendel-Stenzel E, et al. Epidemiology of bloodstream infections in hospitalized children in the United States, 2009-2016. *Clinical Infectious Diseases*. 2019 Aug 30;69(6):995–1002.
74. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017 Mar 1;43(3):304–77.
75. Okeke IN, Laxminarayan R, Bhutta ZA, Duse AG, Jenkins P, O'Brien TF, et al. Antimicrobial resistance in developing countries. Part I: Recent trends and current status. Vol. 5, *Lancet Infectious Diseases*. 2005. p. 481–93.
76. Aiken AM, Allegranzi B, Scott JA, Mehtar S, Pittet D, Grundmann H. Antibiotic resistance needs global solutions. Vol. 14, *The Lancet Infectious Diseases*. Lancet Publishing Group; 2014. p. 550–1.
77. Downie L, Armiento R, Subhi R, Kelly J, Clifford V, Duke T. Community-acquired neonatal and infant sepsis in developing countries: efficacy of WHO's currently recommended antibiotics-systematic review and meta-analysis. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1136/>

78. Bertrand X, Dowzicky MJ. Antimicrobial Susceptibility Among Gram-Negative Isolates Collected From Intensive Care Units in North America, Europe, the Asia-Pacific Rim, Latin America, the Middle East, and Africa Between 2004 and 2009 as Part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. *Clin Ther.* 2012 Jan;34(1):124–37.
79. Greenhow TL, Hung YY, Herz AM. Changing epidemiology of bacteremia in infants aged 1 week to 3 months. *Pediatrics.* 2012;129(3).
80. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review [Internet]. 2018. Available from: [www.thelancet.com/respiratory](http://www.thelancet.com/respiratory)
81. Dramowski A, Cotton MF, Rabie H, Whitelaw A. Trends in paediatric bloodstream infections at a South African referral hospital. *BMC Pediatr.* 2015 Apr 2;15(1).
82. Sard B, Bailey MC, Vinci R. An Analysis of Pediatric Blood Cultures in the Postpneumococcal Conjugate Vaccine Era in a Community Hospital Emergency Department. 2006.
83. Stoll ML, Rubin LG. Incidence of Occult Bacteremia Among Highly Febrile Young Children in the Era of the Pneumococcal Conjugate Vaccine A Study From a Children’s Hospital Emergency Department and Urgent Care Center [Internet]. Available from: <http://archpedi.jamanetwork.com/>
84. Martin NG, Sadarangani M, Pollard AJ, Goldacre MJ. Hospital admission rates for meningitis and septicaemia caused by *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, and *Streptococcus pneumoniae* in children in England over five decades: A population-based observational study. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(5):397–405.
85. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Mar 1;167(5):695–701.
86. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, Cornell T, Decaen A, Deymann A, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med.* 2009;37(2):666–88.

87. Orrett FA, Changoor E. Bacteremia in children at a regional hospital in Trinidad. *International Journal of Infectious Diseases*. 2007 Mar;11(2):145–51.
88. Laupland KB, Gregson DB, Vanderkooi OG, Ross T, Kellner JD. The changing burden of pediatric bloodstream infections in Calgary, Canada, 2000-2006. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2009;28(2):114–7.
89. Sharma M, Goel N, Chaudhary U, Aggarwal R, Arora DR. Bacteraemia in Children.
90. Bielicki JA, Lundin R, Sharland M. Antibiotic resistance prevalence in routine bloodstream isolates from children’s hospitals varies substantially from adult surveillance data in Europe. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2015 Jul 4;34(7):734–41.
91. Wilson J, Elgohari S, Livermore DM, Cookson B, Johnson A, Lamagni T, et al. Trends among pathogens reported as causing bacteraemia in England, 2004-2008. *Clinical Microbiology and Infection*. 2011;17(3):451–8.
92. de Kraker MEA, Jarlier V, Monen JCM, Heuer OE, van de Sande N, Grundmann H. The changing epidemiology of bacteraemias in Europe: Trends from the European antimicrobial resistance surveillance system. *Clinical Microbiology and Infection*. 2013;19(9):860–8.
93. Vergnano S, Menson E, Kennea N, Embleton N, Russell AB, Watts T, et al. Neonatal infections in England: The neonIN surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011 Jan;96(1).
94. Biond E, Evans R, Mischler M, Bendel-Stenzel M, Horstmann S, Lee V, et al. Epidemiology of bacteremia in febrile infants in the United States. *Pediatrics*. 2013;132(6):990–6.
95. Powell EC, Mahajan P V., Roosevelt G, Hoyle JD, Gattu R, Cruz AT, et al. Epidemiology of Bacteremia in Febrile Infants Aged 60 Days and Younger. *Ann Emerg Med*. 2018 Feb 1;71(2):211–6.

96. Daga AP, Koga VL, Soncini JGM, De Matos CM, Perugini MRE, Pelisson M, et al. Escherichia coli Bloodstream Infections in Patients at a University Hospital: Virulence factors and clinical characteristics. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9(JUN).
97. Prevention of Early-onset Neonatal Group B Streptococcal Disease: Green-top Guideline No. 36. *BJOG.* 2017 Nov 1;124(12):e280–305.
98. Desmet S, Lagrou K, Wyndham-Thomas C, Braeye T, Verhaegen J, Maes P, et al. Dynamic changes in paediatric invasive pneumococcal disease after sequential switches of conjugate vaccine in Belgium: a national retrospective observational study. *Lancet Infect Dis.* 2021 Jan 1;21(1):127–36.
99. Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, Romero JR, Bradley JS, Tan TQ, et al. Invasive pneumococcal disease in children’s hospitals: 2014-2017. *Pediatrics.* 2019;144(3).
100. Kaman A, Öz FN, Fettah A, Durmuş SY, Teke TA, Tanır G. Clinicoepidemiological findings of childhood brucellosis in a tertiary care center in Central Anatolia: with the emphasis of hematological findings. *Turkish Journal of Pediatrics.* 2022;64(1):10–8.
101. Joffe MD, Alpern ER. Occult Pneumococcal Bacteremia A Review [Internet]. Available from: [www.pec-online.com](http://www.pec-online.com)
102. Stoll ML, Rubin LG. Incidence of Occult Bacteremia Among Highly Febrile Young Children in the Era of the Pneumococcal Conjugate Vaccine A Study From a Children’s Hospital Emergency Department and Urgent Care Center.
103. Tissari P, Zumla A, Tarkka E, Mero S, Savolainen L, Vaara M, et al. Accurate and rapid identification of bacterial species from positive blood cultures with a DNA-based microarray platform: an observational study. [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com) [Internet]. 2010;375. Available from: [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com)