



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ - ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΕΜΒΟΛΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Αποικισμός εγκύων και νεογνών από
Streptococcus ομάδας Β:
επίπτωση και παράγοντες κινδύνου**

Καλλιόπη Βαρδάκη

ιατρός, ειδ/νη Παιδιατρικής ΠΑΓΝΗ

Ηράκλειο, Φεβρουάριος 2021

Επιβλέποντες:

- 1. Ελευθερία Χατζηδάκη, Επίκ. Καθηγήτρια Νεογνολογίας, Πανεπιστήμιο Κρήτης**
- 2. Μανώλης Γαλανάκης, Καθηγητής Παιδιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης**
- 3. Δέσποινα Γκέντζη, Επίκ. Καθηγήτρια Παιδιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών**

© 2021

Καλλιόπη Βαρδάκη

ALL RIGHTS RESERVED

Πρόλογος - Ευχαριστίες

Η εκπόνηση της παρούσας εργασίας πραγματοποιήθηκε κάτω από ιδιαίτερες συνθήκες σε ατομικό και κοινωνικό επίπεδο. Δε μπορώ παρά να ευχαριστήσω όλους τους επιβλέποντες για την υπομονή και τις πολύτιμες συμβουλές μέχρι το τέλος. Ειδικότερα, τους κ. Χατζηδάκη και κ. Γαλανάκη για τη διακριτική υποστήριξη σε στιγμές «οπισθοχώρησης», αλλά και την κ. Γκέντζη για τη θερμή και συνεχή διαθεσιμότητα της. Ευχαριστώ, επίσης, τους κ. Καραβιτάκη και κ. Χαζηράκη για όλη τη βοήθεια στο νοσοκομείο Χανίων, την κ. Μαράκη για τη συμβολή στην εύρεση καλλιεργείων από το ΠαΓΝΗ, την κ. Πετροδασκαλάκη για τη συμβολή στην εύρεση στοιχείων τοκετών του ΠαΓΝΗ και όλο το προσωπικό του αρχείου ΠαΓΝΗ, του Μικροβιολογικού εργαστηρίου ΠαΓΝΗ, της Μαιευτικής Κλινικής ΠαΓΝΗ, των ΜΕΝΝ ΠαΓΝΗ και Νοσοκομείου Χανίων για τη συνεργασία. Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ σε όλους τους διδάσκοντες και συμφοιτητές, που μαζί γνωρίσαμε νέους COVID-19 (+) τρόπους ύπαρξης και γνώσης.

Ηράκλειο, Φεβρουάριος 2021

Καλλιόπη Βαρδάκη

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελίδα
Περίληψη	1
Abstract	3
Συνομογραφίες	5
1. Εισαγωγή / Γενικό μέρος	
1.1. Χαρακτηριστικά μικροβίου, μηχανισμοί παθογένειας	6
1.2. Κλινικές εκδηλώσεις - Νεογνική λοίμωξη	7
1.3. Μέτρα πρόληψης: συστάσεις, αποτελεσματικότητα	8
1.4. Το ζητούμενο	11
2. Μεθοδολογία / πληθυσμός και μέθοδοι	
2.1. Αρχική προετοιμασία	13
2.2. Πληθυσμός και κέντρα της μελέτης	13
2.3. Συλλογή δεδομένων ΠαΓΝΗ - ΓΝΧ	14
2.4. Ανάλυση δεδομένων	15
3. Αποτελέσματα	
3.1. Επιδημιολογικά στοιχεία τοκετών - εγκύων	17
3.2. Χαρακτηριστικά αποικισμένων εγκύων – πιθανοί παράγοντες κινδύνου	18
3.3. Πρόληψη κάθετης μετάδοσης – νεογνική GBS λοίμωξη	19
4 Συζήτηση	
4.1. Γενικές παρατηρήσεις	20
4.2. Επίπτωση GBS αποικισμού στην Κρήτη	20
4.3. Χαρακτηριστικά αποικισμένων εγκύων – πιθανοί παράγοντες κινδύνου	21
4.5. Αποτελεσματικότητα στρατηγικών πρόληψης – νεογνική GBS λοίμωξη	22
4.x. Περιορισμοί μελέτης	23
4.x. Προοπτικές στο ερευνητικό αυτό πεδίο	23
4.x. Σημαντικότερα ευρήματα - Συμπεράσματα	24
5. Χρηματοδοτήσεις, εγκρίσεις μελέτης, συμβολή ερευνητών/ιδρυμάτων	25
6. Βιβλιογραφία	26
7. Πίνακες και Εικόνες	34

Περίληψη

Τίτλος εργασίας: «Αποικισμός εγκύων και νεογνών από Streptococcus ομάδας B: επίπτωση και παράγοντες κινδύνου»

Της: Καλλιόπης Βαρδάκη

Επιβλέποντες: Ελευθερία Χατζηδάκη, Μανώλης Γαλανάκης, Δέσποινα Γκέντζη

Ημερομηνία: Φεβρουάριος 2021

Εισαγωγή: Ο Streptococcus της ομάδας B (GBS) είναι ευκαιριακό παθογόνο, μέρος της φυσιολογικής χλωρίδας του εντέρου και του κόλπου, το οποίο μπορεί δυνητικά να προκαλέσει διεισδυτικές λοιμώξεις. Από το 1970 ο GBS αποτελεί την πρώτη αιτία σοβαρών νεογνικών λοιμώξεων, ενώ ο μητρικός GBS αποικισμός φαίνεται να είναι ο βασικότερος παράγοντας κινδύνου για την πρόκληση πρώιμης GBS νεογνικής λοίμωξης. Το Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτήρων – Γυναικολόγων προτείνει καθολικό ανιχνευτικό έλεγχο των εγκύων μεταξύ των 36+0 και 37+6 εβδομάδων κύησης. Όλες οι γυναίκες με θετική καλλιέργεια κολπικού – ορθικού επιχρίσματος πρέπει να λάβουν προφυλακτική αντιβιοτική αγωγή στον τοκετό, εκτός από εκείνες που υποβάλλονται σε προγραμματισμένη καισαρική τομή πριν τη ρήξη εμβρυϊκών υμένων. Αντιβιοτικά πρέπει να λάβουν, επίσης, οι επίτοκες με GBS βακτηριουρία, με ηλικία κύησης μικρότερη των 37 εβδομάδων, με παρατεταμένη ρήξη εμβρυϊκών υμένων ή με προηγούμενο νεογέννητο πάσχον από GBS λοίμωξη. Η επίπτωση του GBS αποικισμού και οι στρατηγικές πρόληψης της κάθετης μετάδοσης διαφέρουν από πληθυσμό σε πληθυσμό διεθνώς και τα εγχώρια δεδομένα είναι λιγοστά. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν ο προσδιορισμός της επίπτωσης του GBS αποικισμού στην περιοχή μας και ο έλεγχος της αποτελεσματικότητας των χρησιμοποιούμενων στρατηγικών πρόληψης.

Μεθοδολογία: Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν όλες οι επίτοκες γυναίκες και τα νεογνά που νοσηλεύτηκαν στα δύο μεγαλύτερα νοσοκομεία της Κρήτης από 1/1/2015 έως και 31/12/2019. Από τις διενεργηθείσες καλλιέργειες κολπικού στο διάστημα αυτό υπολογίστηκε η επίπτωση του GBS αποικισμού στις εγκύους και εκτιμήθηκαν πιθανοί παράγοντες κινδύνου για αποικισμό (ηλικία, εθνικότητα, περιοχή διαμονής, πολυτοκία, συννοσηρότητες, παρακολούθηση κύησης, χρόνος λήψης καλλιέργειας, είδος τοκετού).

Τέλος, μελετήθηκε το ποσοστό των GBS(+) γυναικών που έλαβαν προφυλακτική αντιβιοτική αγωγή στον τοκετό, καθώς και ο αριθμός νεογνών που ανέπτυξαν πρώιμη ή όψιμη GBS λοίμωξη.

Αποτελέσματα: Ανασκοπήθηκαν συνολικά 7.362 φάκελοι εγκύων γυναικών, 4.984 (67,7%) από τις οποίες υποβλήθηκαν σε ανιχνευτικό έλεγχο με καλλιέργεια κολπικού και 83 (1,7%) βρέθηκαν αποικισμένες από GBS. Η συχνότερη ηλικία των GBS(+) εγκύων ήταν 31 - 35 ετών (34,9%), το 45,8% εξετάσθηκαν νωρίς στην κύηση (<35^η εβδομάδα) και μόνο το 9,6% βρέθηκε με συννοσηρότητες (Σακχαρώδης Διαβήτης, Υπέρταση). Η πολυτοκία (≥ 2) συνδέθηκε με υψηλότερα ποσοστά αποικισμού στο 66,3%, ενώ οι υπόλοιποι παράγοντες δε φάνηκε να επιδρούν σημαντικά. Όλες οι 83 GBS(+) επίτοκες έλαβαν αντιβιοτικά στον τοκετό και κανένα από τα νεογνά τους (0/83) δεν ανέπτυξε πρώιμη GBS λοίμωξη. Ωστόσο, από τον πληθυσμό νεογνών που νοσηλεύτηκαν στις ΜΕΝΝ των δυο νοσοκομείων, 3 βρέθηκαν με πρώιμη και 1 με όψιμη GBS νόσο.

Συμπεράσματα: Η επίπτωση του GBS αποικισμού στις εγκύους της περιοχής μας βρίσκεται μεταξύ των χαμηλότερων διεθνώς. Η αντιβιοτική αγωγή κατά τον τοκετό φαίνεται να προλαμβάνει αποτελεσματικά την κάθετη μετάδοση, όμως εξακολουθεί να υπάρχει νοσηρότητα των νεογνών. Συνεπώς, εκτός από καλύτερη συμμόρφωση στις οδηγίες, απαιτούνται καλύτερες στρατηγικές πρόληψης, συμπεριλαμβανομένου του εμβολιασμού γυναικών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Λέξεις κλειδιά: Group B streptococcus, GBS αποικισμός, παράγοντες κινδύνου, GBS νεογνική νόσος, προφύλαξη

Abstract

Title: “Group B Streptococcus colonization in pregnant women and neonates: incidence and risk factors”

By: Kalliopi Vardaki

Supervisors: Eleftheria Hatzidaki, Emmanouil Galanakis, Despoina Gkentzi

Date: February 2021

Background: Group B streptococcus (GBS) is an opportunistic commensal, part of the intestinal and vaginal physiologic flora, that converts to a major bacterial pathogen causing invasive infections. Since 1970s GBS has been a leading cause of serious neonatal infections, while maternal colonization seems to be the main risk factor for early GBS neonatal disease. The American College of Obstetricians and Gynecologists now recommends performing universal GBS screening between 36+0 and 37+6 weeks of gestation. All women whose vaginal–rectal cultures are positive for GBS should receive appropriate intrapartum antibiotic prophylaxis, unless a prelabor cesarean birth is performed in the setting of intact membranes. Antibiotic prophylaxis should receive, as well, those with GBS bacteriuria, gestational age less than 37 weeks, prolonged rupture of membranes or a previous newborn affected by GBS early disease. GBS rates and prevention strategies vary considerably worldwide and data in Greece are scarce. The aim of this study was to determine GBS colonization rate and estimate the effectiveness of prevention strategies in our region.

Methods: All pregnant women and newborns in Crete’s two major hospitals from 1/1/2015 to 31/12/2019 were retrospectively included in the study. GBS colonization by vaginal cultures was evaluated and potential risk factors (age, nationality, residence area, multiparity, comorbidities, visits, gestational age when culture performed, mode of delivery) were recorded. The rates of antibiotic prophylaxis and neonatal disease were, also, assessed.

Results: A total of 7,362 pregnant women was reviewed, 4,984 (67.7%) underwent screening and 83 (1.7%) were colonized by GBS. Most of GBS(+) women (34.9%) were 31-35 years old, 45.8% were examined early in gestation (<35th week) and only 9.6% appeared to have comorbidities (diabetes, hypertension). Multiparity (≥ 2) was

associated with colonization in 66.3%, whereas other factors were not determinant. All GBS(+) women were given peripartum prophylaxis and none of their newborns developed disease. Nevertheless, from the rest of hospitalized neonatal population, 3 developed early and 1 late-onset disease.

Conclusions: GBS colonization in our area is among the lowest reported. Peripartum antibiotic prophylaxis seems to sufficiently prevent transmission, but there is still morbidity. Thus, not only better compliance to recommendations, but also more effective prevention strategies, including maternal vaccination, are needed.

Keywords: Group B streptococcus, GBS colonization, risk factors, GBS neonatal disease, intrapartum prophylaxis

Συντομογραφίες

GBS: Group B Streptococcus

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists – Αμερικανικό Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων

CDC: Centers for Disease Control and Prevention – Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Ασθενειών

AAP: American Academy of Pediatrics – Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής

ΠαΓΝΗ: Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου

ΓΝΧ: Γενικό Νοσοκομείο Χανίων

MENN: Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών

κ/α κολπικού: καλλιέργεια κολπικού επιχρίσματος

Εισαγωγή / Γενικό μέρος

Χαρακτηριστικά μικροβίου, μηχανισμοί παθογένειας: Ο β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος της ομάδας Β ή *Streptococcus agalactiae* (GBS) είναι δυνητικά αναερόβιος Gram (+) κόκκος με κάψα, μέρος της φυσιολογικής χλωρίδας του γαστρεντερικού και του ουρογεννητικού συστήματος των υγιών γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας. Σπανιότερα απομονώνεται από το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα παιδιών και ενηλίκων, ενώ κάποια στελέχη του είναι ευκαιριακά παθογόνα για τον άνθρωπο. Για πρώτη φορά απομονώθηκε το 1887 από αγελάδες που έπασχαν από μαστίτιδα και μέχρι τις αρχές της δεκαετίας '30 θεωρούταν αποκλειστικά παθογόνο ζωικής προέλευσης. Μετά το 1935 περιγράφηκαν οι πρώτες θανατηφόρες λοιμώξεις από GBS σε ανθρώπους, κυρίως σε ανοσοκατεσταλμένους, ενώ μετά το 1960 συσχετίστηκε αιτιολογικά με επιλόχειες και σοβαρές νεογνικές λοιμώξεις. Από το 1970 έως και σήμερα, παρά τις χρησιμοποιούμενες στρατηγικές πρόληψης, αποτελεί τη βασικότερη αιτία νεογνικής σήψης στις ΗΠΑ (1, 2).

Κατά την μικροσκοπική παρατήρηση ο GBS σχηματίζει ζεύγη και αλυσίδες, ενώ κατατάσσεται βακτηριολογικά στις εξής βαθμίδες: συνομοταξία Firmicutes, ομοταξία Bacilli, τάξη Lactobacillales, οικογένεια Streptococcaceae και γένος Streptococci. Με βάση την παρουσία πολυσακχαριδικού αντιγόνου επιφανείας ταξινομείται περαιτέρω, κατά Lancefield, στην ορολογική ομάδα Β και, μέχρι στιγμής, έχουν περιγραφεί 10 ορότυποι: Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII και IX (1, 3, 4). Έχει την ικανότητα να προσκολλάται στα κυβοειδή, κυλινδρικά ή πλακώδη επιθηλιακά κύτταρα και σε κατάλληλες συνθήκες να εισέρχεται σε αυτά και να διασπείρεται. Έτσι προκαλεί νόσο μέσω του πρωκτού και του κόλπου των γυναικών, τα οποία και αποικίζει φυσιολογικά. Με τον ίδιο μηχανισμό, μέσω των επιθηλιακών κυττάρων του αναπνευστικού και έπειτα των ενδοθηλιακών κυττάρων των κυψελιδικών τριχοειδικών αγγείων, φαίνεται να προκαλεί σοβαρή λοίμωξη στα νεογνά σε περίπτωση εισρόφησης μολυσμένων αμνιακών / κοιλικών εκκρίσεων κατά τον τοκετό (5, 6).

Στην παθοφυσιολογία της GBS νόσου εμπλέκονται μια σειρά παραγόντων, με κύριο εκπρόσωπο τον πολυσακχαρίτη του ελύτρου που κατατάσσει το μικρόβιο στην ορολογική ομάδα Β. Στελέχη του μικροβίου που περιέχουν περισσότερους καψιδικούς πολυσακχαρίτες φαίνεται να προκαλούν σε μεγαλύτερο ποσοστό διεισδυτική νόσο στον

άνθρωπο. Οι πολυσακχαρίτες αυτοί είναι πρωτεΐνες υψηλού μοριακού βάρους, που περιέχουν στις αλυσούς τους σαλικυλικό οξύ, το οποίο με τη σειρά του επάγει παθογόνο δράση (7). Επί απουσίας ειδικών αντισωμάτων, άρα και κατά την πρώιμη νεογνική περίοδο, το σαλικυλικό οξύ εμποδίζει την ενεργοποίηση της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος, προσδένεται με τα λευκοκύτταρα αποτρέποντας τη φλεγμονώδη απάντηση, ενώ φαίνεται να εμπλέκεται στο σχηματισμό GBS biofilms όταν το μικρόβιο βρεθεί σε πλάσμα ανθρώπου (8, 9). Επιπλέον, ο κλώνος ST-17 του ορολογικού τύπου III παράγει κατ' αποκλειστικότητα την πρωτεΐνη HvgA, που σε πειράματα με ποντίκια φάνηκε να συνεισφέρει στην πρόσδεση του GBS στα κύτταρα του γαστρεντερικού και του ενδοθηλίου, καθώς και στην καλύτερη δίοδό του από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (10). Άλλοι GBS λοιμογόνοι παράγοντες είναι οι πρωτεΐνες της κυτταρικής μεμβράνης, που φαίνεται να συμβάλλουν στην προσκόλληση του στα κύτταρα του ξενιστή. Ενδεικτικά, η C5a πεπτιδάση εμποδίζει την προσέλκυση πολυμορφοπύρηνων στη θέση της λοίμωξης, η β-αιμολυσίνη έχει συσχετισθεί με καταστροφή κυττάρων in vitro, ενώ η υαλουρονιδάση αποτελεί παράγοντα διασποράς του μικροβίου στους ιστούς (11 - 13).

Κλινικές εκδηλώσεις: Ο GBS, όπως προαναφέρθηκε, αποτελεί σημαντική αιτία νοσηρότητας για διαφορετικές ομάδες πληθυσμών. Σε ανοσοκατεσταλμένους ενήλικες προκαλεί βακτηριαμία, ενδοκαρδίτιδα, μηνιγγίτιδα, ουρολοιμώξεις, λοιμώξεις δέρματος - μαλακών μορίων, οστών και αρθρώσεων (14). Στις υγιείς γυναίκες η ασυμπτωματική φορία από GBS είναι συχνή και, σε γενικές γραμμές, ακίνδυνη. Στις εγκύους και τις λεχωίδες, ωστόσο, σχετίζεται με σοβαρές διεισδυτικές λοιμώξεις, όπως βακτηριαμία, μηνιγγίτιδα, οστεομυελίτιδα και ενδοκαρδίτιδα. Η μη διεισδυτική νόσος μπορεί να εκδηλωθεί ως βακτηριουρία, χοριοαμνιονίτιδα, κυτταρίτιδα, ενδομητρίτιδα ή λοίμωξη σε έδαφος χειρουργικών τομών (περινέου / καισαρικής). Σε περίπτωση εμβρυϊκής μετάδοσης, συνήθως ακολουθεί θάνατος του κυήματος, ενδομητρίως ή αμέσως μετά τη γέννηση (15, 16).

Νεογνική λοίμωξη: Η GBS λοίμωξη είναι από τις βασικότερες αιτίες νοσηρότητας της νεογνικής περιόδου. Ταξινομείται σε πρώιμη, που εκδηλώνεται μέχρι την 6η ημέρα ζωής (συνήθως εντός των πρώτων 12 - 48 ωρών) και όψιμη, που εμφανίζεται από την 7η ημέρα μέχρι και τους 2 - 3 μήνες ζωής (16 - 18). Μείζων παράγοντας κινδύνου για την πρώιμη νεογνική νόσο είναι ο αποικισμός του ορθού ή/και του κόλπου της μητέρας, που μπορεί να προκαλέσει ανιούσα λοίμωξη ή μετάδοση κατά τον τοκετό (16, 19).

Η επίπτωση της GBS νόσου των νεογνών είναι υψηλότερη στα πρόωρα και τα χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά, αν και σε μεγάλο βαθμό αφορά και στα τελειόμηνα. Τόσο η πρόωμη όσο και η όψιμη λοίμωξη συναντάται συχνότερα στη μαύρη φυλή. Στους παράγοντες κινδύνου για την πρόωμη νόσο συγκαταλέγονται, επίσης, η νεαρή ηλικία της μητέρας, ο προηγούμενος τόκος νεογνού με GBS λοίμωξη, η GBS βακτηριουρία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και η παρατεταμένη ρήξη εμβρυϊκών υμένων (> 18 ώρες από τον τοκετό) (19 – 21). Οι ορότυποι που σχετίζονται συνήθως με νεογνική λοίμωξη είναι οι Ia, III, V και σπανιότερα οι Ib και II. Σε συστηματική ανασκόπηση του 2017 από τη Madrid L και συνεργάτες (22), φάνηκε ότι στελέχη του οροτύπου III απομονώνονται στο 61.5% περιπτώσεων πρόωμης και όψιμης λοίμωξης από GBS. Στην Ιαπωνία αναφέρονται επίσης περιπτώσεις νεογνικής λοίμωξης από GBS VII, χωρίς διαφορές στις κλινικές εκδηλώσεις από αυτές των συχνότερων οροτύπων (4, 23, 24).

Η πρόωμη νόσος είναι αποτέλεσμα κάθετης μετάδοσης κατ' αποκλειστικότητα. Τα πάσχοντα νεογνά συνήθως εμφανίζουν αναπνευστική δυσχέρεια, σε ποσοστό μέχρι και 80% εκδηλώνουν σηπτική καταπληξία, ενώ λιγότερο συχνά διαπιστώνεται πνευμονία ή μηνιγγίτιδα. Στην όψιμη νόσο, αντίθετα, η μετάδοση φαίνεται να πραγματοποιείται καθέτως από τη μητέρα ή οριζόντια από το περιβάλλον του νεογνού (25). Εκδηλώνεται κυρίως ως βακτηριαιμία (45 - 65 %) ή ως μηνιγγίτιδα (25 - 35 %), ενώ έχουν περιγραφεί και περιπτώσεις άλλων εντοπισμένων λοιμώξεων. Τόσο στην πρόωμη όσο και στην όψιμη λοίμωξη η θνητότητα είναι αρκετά υψηλή, ενώ τα νεογνά που επιβιώνουν εμφανίζουν σε υψηλό ποσοστό όψιμες νευρολογικές επιπλοκές. Σε αναδρομική μελέτη του Libster R και συνεργατών καταγράφηκαν σοβαρές νευρολογικές επιπλοκές (19%) και μέτριας βαρύτητας νευρολογικές επιπλοκές (25%), ακόμη και σε νεογνά που δεν ανέπτυξαν επιβεβαιωμένη λοίμωξη του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (26).

Μέτρα πρόληψης - συστάσεις, αποτελεσματικότητα: Ως εκ τούτου, είναι επιβεβλημένη η εφαρμογή καθολικών μέτρων πρόληψης της σοβαρής διεισδυτικής νόσου σε αυτή την ηλικιακή ομάδα ασθενών. Η μόνη διαθέσιμη και μαζικά χρησιμοποιούμενη στρατηγική είναι η χορήγηση προφυλακτικής αντιβιοτικής αγωγής περίπου 4 ώρες πριν τον τοκετό σε αποικισμένες από GBS εγκύους και στις αυξημένου κινδύνου για αποικισμό. Αυτό φαίνεται να περιορίζει τόσο τη μετάδοση GBS από τη μητέρα στο νεογνό, όσο και την εκδήλωση επιλόχειου πυρετού.

Ως πρώτη γραμμή ενδείκνυται η πενικιλίνη ή η αμπικιλλίνη ενδοφλεβίως. Σε περίπτωση αναφερόμενης αλλεργίας στις πενικιλίνες, συστήνεται η διενέργεια τεστ αλλεργίας, αν αυτό είναι δυνατό (27). Εναλλακτικά, επί χαμηλού κινδύνου αναφυλαξίας, προτείνονται οι κεφαλοσπορίνες Α' γενιάς (πχ κεφαζολίνη) και, επί υψηλού, η κλινδαμυκίνη (28, 29). Σημαντική είναι η αξιολόγηση του αντιβιογράμματος και η αντικατάσταση της κλινδαμυκίνης από βανκομυκίνη σε περίπτωση μικροβιακής αντοχής (30 – 32). Όταν συνυπάρχει υποψία χοριοαμνιονίτιδας απαιτείται αντιβιοτική κάλυψη ευρέος φάσματος, ξεκινώντας από το συνδυασμό αμπικιλλίνης – αμινογλυκοσιδών (33).

Το χρονικό της χημειοπροφύλαξης έχει την αρχή του στα μέσα της δεκαετία '90, οπότε η Αμερικανική Εταιρία Μαιευτήρων και Γυναικολόγων (ACOG), το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Ασθενειών (CDC) και Αμερικανική Παιδιατρική Εταιρία (AAP) πρότειναν από κοινού την χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής περιγεννητικά στις αποικισμένες και τις υψηλού κινδύνου για αποικισμό επίτοκες με σκοπό την αποφυγή της μετάδοσης στο νεογνό (34). Ακολούθησαν επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη της πρώιμης GBS νεογνικής λοίμωξης, που εκδόθηκαν το 2002 και επικαιροποιήθηκαν το 2010, ενώ από το 2019 μέχρι και σήμερα κυκλοφορεί και προτείνεται η αναθεωρημένη έκδοση (35). Αυτή συμπεριλαμβάνει ανιχνευτικό έλεγχο με κοινή καλλιέργεια κολπικού και ορθικού επιχρίσματος, χωρίς τη χρήση διαστολέα (37, 38) και με προηγούμενη επώαση του υλικού σε ζωμό εμπλουτισμού. Η σύσταση αφορά σε όλες τις εγκύους στην 36^η – 38^η εβδομάδα κύησης (36 0/7 έως 37 6/7), αντί στην 35^η – 37^η που προτεινόταν νωρίτερα και εξαιρουμένων εκείνων που χρήζουν ούτως ή άλλως χημειοπροφύλαξης λόγω ύπαρξης GBS παραγόντων κινδύνου (36). Συνεπώς, κάθε επίτοκος με θετική καλλιέργεια, GBS βακτηριουρία στην παρούσα κύηση ή ιστορικό GBS νεογνικής λοίμωξης από προηγούμενη κύηση προτείνεται να λάβει χημειοπροφύλαξη στον τοκετό, όπως και σε περιπτώσεις πρόωρου τοκετού, παρατεταμένης ρήξης εμβρυϊκών υμένων ή πυρετού. Σε περίπτωση αγνώστου προφίλ αποικισμού, υποδεικνύεται διενέργεια άμεσης μοριακής δοκιμασίας ανίχνευσης GBS (NAAT) και χορήγηση αντιβίωσης μόνο επί θετικοποίησης αυτής (39 – 41). Βάσει των τελευταίων οδηγιών, προφύλαξη δεν απαιτείται σε περίπτωση προγραμματισμένης καισαρικής τομής με άρρηκτο θυλάκιο, ακόμη και μεταξύ των αποικισμένων από GBS γυναικών (42). Σημειώνεται ότι το φορτίο του μητρικού αποικισμού μπορεί να μεταβληθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Έχει περιγραφεί σημαντικός αριθμός

γυναικών με GBS θετικές καλλιέργειες στην αρχή ή τα μέσα της κύησης, που πριν τον τοκετό είχαν αρνητικοποιηθεί (43 – 45). Με αυτό το δεδομένο, το κατώτερο χρονικό όριο της δειγματοληψίας μετατοπίστηκε από την 35^η στην 36^η εβδομάδα, ώστε να εξασφαλίζεται αξιοπιστία των κ/ων ακόμη και για κύσεις που ολοκληρώνονται μετά την 40^η εβδομάδα.

Στη διεθνή βιβλιογραφία καταγράφονται διακυμάνσεις στο ποσοστό των αποικισμένων εγκύων και των συνακόλουθα νοσούντων νεογνών, σχετικές με το επιδημιολογικό προφίλ κάθε χώρας, καθώς και με στοιχεία ατομικού και κοινωνικού ιστορικού του υπό μελέτη πληθυσμού (15, 47 – 54). Συστηματική ανασκόπηση 390 μελετών, σε 85 διαφορετικές χώρες, ανέδειξε επίπτωση GBS αποικισμού 18% στις εγκύους παγκοσμίως με γεωγραφική διακύμανση 11% - 35% και χαμηλότερο ποσοστό αποικισμού στη Νότια και Ανατολική Ασία (46). Από αναδρομικές μελέτες σε ΗΠΑ και Αυστραλία διατυπώθηκε θετική συσχέτιση με τη νεαρή ηλικία, τη μαύρη φυλή, την αρτηριακή υπέρταση, το Σακχαρώδη Διαβήτη και το κάπνισμα (15, 47). Άλλες μελέτες ανά τον κόσμο ανέδειξαν μεγαλύτερη επίπτωση στις παχύσαρκες γυναίκες και στις πολύτοκες (>2), ενώ μικρότερη επίπτωση στις γυναίκες ασιατικής καταγωγής (48, 49). Ο σημαντικότερος παράγοντας που αλλάζει ανά χώρα, ανά χρονική περίοδο και τελικά καθορίζει τη νοσηρότητα - θνητότητα των νεογνών είναι η επίπτωση των διαφορετικών οροτύπων GBS που αποικίζουν τις εγκύους. Οι ορότυποι Ia, Ib, II, III και V επικρατούν σε ΗΠΑ και Ευρώπη. Ειδικότερα ο ορότυπος III, που αφορά περίπου στο 25% του αποικισμού και κυριαρχεί στην πρόκληση διεισδυτικής νόσου, είναι σπάνιος σε περιοχές της Ν. Αμερικής και της Ασίας (22, 24).

Στη χώρα μας έχουν καταγραφεί πολύ λίγα δεδομένα σχετικά με τον αποικισμό από GBS. Μελέτες στο γενικό πληθυσμό γυναικών ηλικίας 18 – 57 και 17 – 45 ετών, που διέμεναν αποκλειστικά στην Αθήνα, ανέδειξαν ποσοστό GBS αποικισμού από 4,1% και 5,7% αντίστοιχα (55, 56). Σε προοπτική μελέτη, που διεξήχθη το 2003 σε Αθήνα και Θεσσαλονίκη, αποτυπώθηκε αποικισμός 6,6% σε συνολικό αριθμό 1014 εγκύων (57), ενώ σε άλλη προοπτική μελέτη, επίσης στην Αθήνα το 2006, αποτυπώθηκε ποσοστό αποικισμού 12,5% σε πληθυσμό 1197 εγκύων (58).

Μετά την εφαρμογή του στρατηγικών πρόληψης, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στην επίπτωση της πρώιμης λοίμωξης από 1.8/1000 στο 0.26/1000 γεννήσεις, χωρίς επίδραση στην όψιμη λοίμωξη, η οποία παρέμεινε σταθερή στο 0.3 - 0.4/ 1000

γεννήσεις. Η μέση επίπτωση της νεογνικής νόσου συνολικά βρίσκεται στις 0.49/1000 γεννήσεις παγκοσμίως, είναι υψηλότερη στην Αφρική (1.12 /1000) και χαμηλότερη (0.30 /1000) στην Ασία (63). Στην Ελλάδα, από τα λιγοστά υπάρχοντα δεδομένα, καταγράφεται επίπτωση 0.15 - 0.26 / 1000 γεννήσεις (57, 64) και στην Κρήτη, ακόμη χαμηλότερη, 0.11/1000 γεννήσεις (65).

Παρά τη σημαντική επίδραση της προφυλακτικής αντιβιοτικής στην πρόληψη της πρώιμης GBS νόσου των νεογνών, η νοσηρότητα από όψιμης νόσο παραμένει. Άλλα μειονεκτήματα αυτής της στρατηγικής, πέραν της αναποτελεσματικότητας της στην όψιμη νόσο, είναι η αρνητική επίδραση των αντιβιοτικών στο μικροβίωμα των νεογέννητων (59), καθώς και η ενδεχόμενη ανάπτυξη αντοχής στα αντιβιοτικά λόγω της ευρείας χρήσης τους. Στη βάση όλων αυτών, οι επίσημες Αγγλικές συστάσεις αφορούν σε μια πιο στοχευμένη προσέγγιση πρόληψης της πρώιμης GBS νεογνικής λοίμωξης. Απορρίπτουν το μαζικό ανιχνευτικό έλεγχο των εγκύων και προτείνουν χορήγηση προφυλακτικής αντιβιοτικής αγωγής μόνο σε εκείνες που έχουν αυξημένο κίνδυνο για αποικισμό ή που για οποιοδήποτε λόγο προσκομίζουν GBS(+) καλλιέργεια κολπικού / ορθικού επιχρίσματος (66).

Πρόκληση αποτελεί η θέσπιση εναλλακτικού μέσου πρόληψης, ικανού να προστατεύει τόσο από την πρώιμη όσο και από την όψιμη GBS νεογνική νόσο, χωρίς, ωστόσο, να ενέχει τους περιορισμούς των καλλιέργειών και της χημειοπροφύλαξης (20). Τα ειδικά αντισώματα έναντι του καψιδικού πολυσακχαρίτη φαίνεται να διαπερνούν τον πλακούντα κι έτσι ο εμβολιασμός των εγκύων πριν ή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έρχεται στο προσκήνιο, αν και δεν υπάρχει επί του παρόντος πρακτική εφαρμογή. Συζευγμένα - πρωτεϊνικά εμβόλια που φέρουν καψιδικά αντιγόνα μπορούν, θεωρητικά, να παράξουν προστατευτικό τίτλο αντισωμάτων σε ποσοστό μέχρι και 90% για διαφορετικούς GBS οροτύπους, με εξαίρεση τα πρόωρα νεογνά, στα οποία η προστασία προβλέπεται γενικά ελλιπής (17). Η πιο πρόσφατη μελέτη αφορά σε εξαδύναμο εμβόλιο, που βρίσκεται σε κλινική δοκιμή φάσης II (60). (20, 23, 61, 62)

Το ζητούμενο: Συμπερασματικά, ο αποικισμός των εγκύων από GBS, ως μείζον αίτιο πρώιμης νεογνικής λοίμωξης, εμφανίζει διαφορές από χώρα σε χώρα, ενώ εξαρτάται από το ατομικό και μαιευτικό ιστορικό του εν λόγω πληθυσμού, καθώς και από άλλους δημογραφικούς παράγοντες. Τροποποιείται κατά τη διάρκεια της ίδιας κήσης και αφορά σε διαφορετικούς οροτύπους, άλλοτε περισσότερο και άλλοτε λιγότερο ικανούς να

προκαλέσουν σοβαρή διεισδυτική νόσο. Δεδομένης της μέχρι στιγμής απουσίας ανοσογονικού εμβολίου, κατάλληλου για όλες τις εγκύους ανεξαιρέτως, ως αποκλειστική στρατηγική πρόληψης προτάσσεται η χορήγηση αντιβιοτικής προφύλαξης στις επιτόκους αυξημένου κινδύνου. Η μέθοδος αυτή, αν και έχει μειώσει σημαντικά την επίπτωση πρώιμης νεογνικής λοίμωξης από GBS, ενέχει περιορισμούς. Αυτοί σχετίζονται με την αδυναμία της να αντιμετωπίσει την όψιμη νόσο, καθώς και με ανεπιθύμητα συμβάματα από την ευρεία χρήση αντιβιοτικών.

Λαμβάνοντας υπ' όψιν όλα τα παραπάνω, προκύπτει ότι είναι σημαντική η γνώση της επίπτωσης του GBS αποικισμού ανά περιοχή. Μπορούν με αυτό τον τρόπο να αποτυπώνονται οι επιδημιολογικές διακυμάνσεις στην φορία και στους υπεύθυνους οροτύπους, ενώ παράλληλα καθίσταται δυνατή η προσαρμογή των διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών πρόληψης της κάθετης μετάδοσης, ανάλογα με τα τοπικά δεδομένα.

Ο GBS αποικισμός εγκύων έχει μελετηθεί ελάχιστα στην Ελλάδα, ενώ δεν υπάρχουν καθόλου δεδομένα για την Κρήτη. Ομοίως, λιγιστά εγχώρια δεδομένα υπάρχουν για την επίπτωση της GBS νόσου των νεογνών. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η εκτίμηση της επίπτωσης αποικισμού των εγκύων γυναικών από GBS στα δύο μεγαλύτερα νοσοκομεία της Κρήτης και των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με τον αποικισμό. Σκοπός, επίσης, είναι ο έλεγχος αποτελεσματικότητας των μέτρων πρόληψης και η εκτίμηση της επίπτωσης της νεογνικής λοίμωξης από GBS στα ίδια νοσοκομεία.

Μεθοδολογία / πληθυσμός και μέθοδοι

Αρχική προετοιμασία: Προκειμένου να καθοριστούν οι μέθοδοι της έρευνας, πρωτίστως διενεργήθηκε ανασκόπηση της σχετικής με τον GBS βιβλιογραφίας. Συλλέχθηκαν διεθνή στοιχεία για την επίπτωση του GBS αποικισμού στις εγκύους, για τους διαφορετικούς οροτύπους που ενδημούν ανά περιοχή/φυλή, για τους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τον αποικισμό και έχουν να κάνουν με παραμέτρους τόσο της εκάστοτε κύησης, όσο και του ατομικού - κοινωνικού ιστορικού των αποικισμένων γυναικών. Ακόμη εξετάστηκαν η επίπτωση της GBS νεογνικής λοίμωξης παγκοσμίως, η βιβλιογραφική συσχέτιση της φορίας εγκύων με την εμφάνιση σοβαρής πρώιμης λοίμωξης των νεογνών, καθώς και η επίδραση των στρατηγικών πρόληψης της κάθετης μετάδοσης στον περιορισμό της σχέσης αυτής. Με βάση τα παραπάνω και λαμβάνοντας υπ' όψιν τις γεωγραφικές / φυλετικές διακυμάνσεις, τα εξαιρετικά χαμηλά ποσοστά GBS λοίμωξης στη χώρα μας, αλλά και τα ελλιπή δεδομένα για Ελλάδα και Κρήτη, σχεδιάστηκαν ο σκελετός και η μεθοδολογία της παρούσας μελέτης. Για την πραγματοποίηση της ελήφθη έγκριση από τα επιστημονικά συμβούλια των δύο νοσοκομείων, τις επιτροπές δεοντολογίας και τους συντονιστές διευθυντές των τμημάτων που ενεπλάκησαν (Μαιευτική κλινική, Νεογνολογική κλινική - Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Μικροβιολογικό εργαστήριο), διαδικασία που ολοκληρώθηκε τον Οκτώβριο 2020.

Πληθυσμός και κέντρα της μελέτης: Πρόκειται για αναδρομική πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης, που διεξήχθη στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου (ΠΑΓΝΗ) και στο Γενικό Νοσοκομείο Χανίων “ο Άγιος Γεώργιος” (ΓΝΧ), χρησιμοποιώντας τα διαθέσιμα κατά περίπτωση μέσα για την συλλογή των απαραίτητων δεδομένων. Ο υπό μελέτη πληθυσμός αφορά σε όλες τις γυναίκες, ανεξαρτήτου ηλικίας, εθνικότητας και ιστορικού, που κατά την περίοδο 1/1/2015 - 31/12/19 ξεκίνησαν ή/και ολοκλήρωσαν την παρακολούθηση της κύησης τους στο ΠΑΓΝΗ ή στο ΓΝΧ, με εξαίρεση αυτών που κατέληξαν σε αυτόματες αποβολές ή σε γέννηση θνησιγενούς εμβρύου. Συμπεριλήφθηκαν, επίσης, όλα τα νεογνά των γυναικών εκείνων που εμφανίστηκαν αποικισμένες από GBS κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και τα νεογνά που, στο ίδιο διάστημα, νοσηλεύτηκαν στις ΜΕΝΝ των δύο νοσοκομείων. Η μελέτη

διεξήχθη σύμφωνα με τις αρχές του γενικού κανονισμού για την προστασία των προσωπικών δεδομένων και τις ισχύουσες κανονιστικές διατάξεις. Τα δεδομένα, ανώνυμα και κωδικοποιημένα, συλλέχθηκαν, αποθηκεύτηκαν και φυλάχθηκαν σε ασφαλές μέρος με εχεμύθεια. Η πρόσβαση σε αυτά έγινε με τρόπο που διασφαλίζει το απόρρητο και τη συμμόρφωση με τη νομοθεσία για την προστασία των προσωπικών δεδομένων.

Συλλογή δεδομένων ΠΑΓΝΗ: Στο ΠΑΓΝΗ κατά τους μήνες Οκτώβριο και Νοέμβριο 2020 καταγράφηκε ο συνολικός αριθμός τοκετών για το διάστημα 2015 - 2019. Από τη μελέτη ιατρικών φακέλων και μετά από συζήτηση με την ομάδα ιατρών της Μαιευτικής κλινικής, διαπιστώθηκε ότι ο ανιχνευτικός έλεγχος διεξάγεται μόνο με καλλιέργεια κοιλιακού και όχι ορθικού επιχρίσματος, οι οποίες πάντα εκτελούνται στο Μικροβιολογικό εργαστήριο του νοσοκομείου. Ως εκ τούτου, συγκεντρώθηκαν από το Μικροβιολογικό εργαστήριο ο συνολικός αριθμός ασθενών ΠΑΓΝΗ που υποβλήθηκαν σε καλλιέργεια κοιλιακού επιχρίσματος (κ/α κοιλιακού) και ο συνολικός αριθμός αυτών που βρέθηκαν αποικισμένες από GBS. Βάσει των αριθμών μητρώου ασθενών, έγινε αντιστοίχιση των δεδομένων και υπολογισμός του συνόλου των επιτόκων που υποβλήθηκαν σε κ/α κοιλιακού, καθώς και εκείνων που βρέθηκαν θετικές για GBS. Στη συνέχεια μελετήθηκε το ιατρικό και κοινωνικό ιστορικό των αποικισμένων γυναικών από τους αρχειοθετημένους ιατρικούς φακέλους και από το σύστημα ηλεκτρονικής καταχώρησης ασθενών “amed” και αξιολογήθηκαν οι εξής παράγοντες για κάθε GBS (+) έγκυο γυναίκα: ηλικία, εθνικότητα, διαμονή σε αστική / αγροτική περιοχή, αριθμός τόκων / πολυτοκία (≥ 2), συννοσηρότητα στην παρούσα κύηση (Σακχαρώδης Διαβήτης, Υπέρταση), συχνότητα επισκέψεων – παρακολούθηση παρούσας κύησης (καλή: ≥ 3 επισκέψεις, πλημμελής: ≤ 2 επισκέψεις), χρόνος λήψης δείγματος (σε εβδομάδες κύησης), είδος τοκετού (φυσιολογικός ή με καισαρική τομή) και καταγράφηκε η χορήγηση ή όχι χημειοπροφύλαξης περιγεννητικά. Τέλος, μελετήθηκε η πορεία των νεογνών των GBS(+) γυναικών, καθώς και των νεογνών που νοσηλεύτηκαν στη Νεογνολογική κλινική ή τη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών του νοσοκομείου την ίδια περίοδο και καταγράφηκαν εκείνα με επιβεβαιωμένη GBS πρώιμη ή όψιμη νεογνική λοίμωξη μέσω θετικών καλλιιεργειών.

Συλλογή δεδομένων ΓΝΧ: Στο ΓΝΧ κατά τους μήνες Οκτώβριο και Νοέμβριο 2020, ομοίως, καταγράφηκε ο συνολικός αριθμός τοκετών για το διάστημα 2015 - 2019. Διαπιστώθηκε ότι ο ανιχνευτικός έλεγχος συμπεριλαμβάνει και εκεί μόνο καλλιέργειες κοιλιακού επιχρίσματος, οι οποίες εκτελούνται κυρίως σε ιδιωτικά Μικροβιολογικά εργαστήρια. Στη συνέχεια, το αποτέλεσμα αυτών προσκομίζεται και επισυνάπτεται στο φάκελο κάθε επιτόκου. Το σύνολο των δεδομένων, ως εκ τούτου, συλλέχθηκε από το αρχείο της Νεογνολογικής κλινικής και της Μονάδας Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, όπου και συνοψίζεται το ατομικό και μαιευτικό ιστορικό των γυναικών για κάθε τοκετό που πραγματοποιείται στο νοσοκομείο. Έτσι συγκεντρώθηκε ο συνολικός πληθυσμός των επιτόκων που υποβλήθηκαν σε κ/α κοιλιακού, καθώς και εκείνων που βρέθηκαν θετικές για GBS. Στη συνέχεια μελετήθηκε το ιστορικό των αποικισμένων γυναικών και καταγράφηκαν οι ίδιοι οκτώ παράγοντες για κάθε GBS (+) έγκυο γυναίκα, καθώς και το αν έλαβαν προφυλακτική αντιβιοτική αγωγή στον τοκετό. Τέλος, όπως και στο ΠΑΓΝΗ, μελετήθηκε η πορεία των νεογνών των αποικισμένων γυναικών, καθώς και των νεογνών που νοσηλεύτηκαν στη Νεογνολογική κλινική ή τη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών του νοσοκομείου την ίδια περίοδο και καταγράφηκαν εκείνα με επιβεβαιωμένη GBS πρόιμη ή όψιμη νεογνική λοίμωξη.

Ανάλυση δεδομένων: Κατά τους μήνες Δεκέμβριο 2020 και Ιανουάριο 2021 έγινε ανάλυση των συλλεχθέντων στοιχείων και περαιτέρω συγγραφή των αποτελεσμάτων. Δημιουργήθηκε βάση δεδομένων και πραγματοποιήθηκε κοινή και συγκριτική ανάλυση για τα δύο νοσοκομεία με χρήση του προγράμματος IBM SPSS 26.0. Πραγματοποιήθηκαν εκτιμήσεις κατανομής συχνοτήτων των τοκετών, των διενεργηθέντων καλλιιεργειών κοιλιακού επιχρίσματος και των θετικών για GBS καλλιιεργειών κοιλιακού στα έτη 2015-2019. Εκτιμήθηκαν αντίστοιχα και κατά περίπτωση τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (95% ΔΕ) για λόγους συγκρισιμότητας. Επιπλέον, έγινε γραφική απεικόνιση της γραμμικής συσχέτισης κατανομής του συνόλου και των θετικών για GBS καλλιιεργειών κοιλιακού στα έτη 2015-2019 με παράλληλη εκτίμηση (ο βαθμός της σχέσης τους αποτυπώθηκε μέσω τους συντελεστή Pearson). Αποτυπώθηκε το προφίλ των αποικισμένων επιτόκων με βάση τους οκτώ ορισμένους παράγοντες και έγινε συγκριτική ανάλυση επί του συνόλου και μεταξύ των δύο νοσοκομείων, που αξιολόγησε τη θετική ή την αρνητική συσχέτιση αυτών με τον GBS

αποικισμό. Κατόπιν υπολογίσθηκαν το ποσοστό των αποικισμένων γυναικών που έλαβε Χημειοπροφύλαξη στον τοκετό, ο αριθμός των νεογνών που τελικά ανέπτυξε GBS πρώιμη ή όψιμη νόσο, καθώς και η σχέση αυτών των δύο παραμέτρων. Οι συγκρίσεις ανάμεσα στα δυο νοσοκομεία έγιναν μέσω της μεθόδου χ^2 και της Mann-Whitney. Ως αποδεκτό επίπεδο σημαντικότητας (p) ορίστηκε το 0,05.

Αποτελέσματα

Επιδημιολογικά στοιχεία τοκετών – εγκύων: Στο χρονικό διάστημα 1/1/2015 έως και 31/12/2019 καταγράφηκαν 7362 τοκετοί στα δυο νοσηλευτικά ιδρύματα, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου (ΠαΓΝΗ) και Γενικό Νοσοκομείο Χανίων “Αγ. Γεώργιος” Χανίων (ΓΝΧ) (πίνακας 1), εκ των οποίων οι περισσότεροι πραγματοποιήθηκαν στο ΠαΓΝΗ το έτος 2016 (24,5%) και στο ΓΝΧ τα έτη 2015 και 2018 (20,3% και 20,3% αντιστοίχως). Σε καλλιέργεια κολπικού επιχρίσματος, ωστόσο, υποβλήθηκαν περισσότερες γυναίκες το έτος 2019 τόσο στο ΠαΓΝΗ όσο και στο ΓΝΧ. Πιο συγκεκριμένα, στο ΠαΓΝΗ εξετάστηκε το 79,0% των εγκύων γυναικών του έτους και στο ΓΝΧ το 73,1%. Σημειώνεται, ακόμη, για το 2019 αύξηση του απολύτου αριθμού δειγμάτων κολπικού επιχρίσματος που ελήφθησαν μετά την 36^η εβδομάδα κύησης σε σχέση με τα τέσσερα προηγούμενα έτη (το δεδομένο αυτό προκύπτει από την παρατήρηση του συνόλου των ασθενών και δεν αναπαρίσταται στους πίνακες αποτελεσμάτων). Συγκριτικά μεταξύ των δύο νοσοκομείων για όλο το διάστημα μελέτης, περισσότερες καλλιέργειες διενεργήθηκαν στο ΠαΓΝΗ (69,4%) έναντι του ΓΝΧ (66,2%). Στην αναζήτηση GBS(+) καλλιεργείων στον πληθυσμό γυναικών που ελέγχθηκαν παρατηρούνται χαμηλές συχνότητες και στα δυο ιδρύματα, που κυμαίνονται από 0,7% έως 2,9% των κατά έτος καλλιεργείων κολπικού επιχρίσματος, με συνολικό απόλυτο αριθμό σημαντικά μεγαλύτερο στο ΓΝΧ (v=56) έναντι του ΠαΓΝΗ (v=27).

Στο **σχήμα 1** δίνεται γραφικά η ποσοστιαία κατανομή του συνόλου των 4984 και των 83 θετικών καλλιεργείων κολπικού επιχρίσματος σε ΠαΓΝΗ και ΓΝΧ ως προς τα έτη καταγραφής 2015 έως και 2019. Από το 68,8% των επιτόκων που ελέγχθηκαν το έτος 2015 παρατηρείται σημαντική αύξηση το έτος 2019 στο 75,9% ($t=0,065$, $p<0,001$). Ωστόσο, τα αντίστοιχα ποσοστά GBS(+) καλλιεργείων κολπικού επιχρίσματος κυμαίνονται στα ίδια περίπου επίπεδα ανά τα έτη (από 1,9% το έτος 2015 στο 1,8% το έτος 2019). Συνολικά, για όλο το διάστημα μελέτης και στα δύο νοσοκομεία, καλλιέργειες κολπικού επιχρίσματος διενεργήθηκαν στο 67,7% των 7362 εγκύων γυναικών, εκ των οποίων βρέθηκαν 83 θετικές για GBS ή μόλις στο 1,7% (95% ΔΕ 1,3-2,0) (αποτελέσματα δεν παρουσιάζονται στο σχήμα).

Ελέγχοντας την κατανομή των καλλιεργείων μεταξύ των δυο Νοσοκομείων της Κρήτης συνολικά στα έτη 2015-2019 (πίνακας 2) διαπιστώνεται, όπως

αναφέρθηκε και στον πίνακα 1, σημαντική διαφοροποίηση στο σύνολο των ελέγχων με σημαντικά υψηλότερο ποσοστό να παρατηρείται στο ΠαΓΝΗ έναντι του ΓΝΧ (69,4% έναντι 66,2%, $p=0,003$). Επιπλέον, διαπιστώνεται σημαντική διαφοροποίηση και στο σύνολο των GBS(+) καλλιέργειών, με σημαντικά υψηλότερο ποσοστό, αντίθετα, να εκτιμάται στο ΓΝΧ έναντι του ΠαΓΝΗ (2,2% έναντι 1,1%, $p=0,002$). Συνεπώς διαπιστώνεται αντίστροφη σχέση, καθώς ενώ ελέγχεται μικρότερος συνολικά πληθυσμός εγκύων με καλλιέργεια κολπικού επιχρίσματος στο νοσοκομείο Χανίων, εντοπίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα καλλιέργειες θετικές για GBS.

Χαρακτηριστικά αποικισμένων εγκύων - πιθανοί παράγοντες κινδύνου:

Στον **πίνακα 3** παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά των 83 συμμετεχουσών εγκύων γυναικών με GBS θετική καλλιέργεια κολπικού επιχρίσματος, όπως αυτά ορίστηκαν κατά τον αρχικό σχεδιασμό της μελέτης. Όπως ήδη αναφέρθηκε, 27 γυναίκες ή το 32,5% προήλθαν από ελέγχους στο ΠαΓΝΗ και οι υπόλοιπες ή το 66,7% από το ΓΝΧ. Η μέση ηλικία όλων ήταν τα 31,9 χρόνια ($\pm 5,4$), ενώ η συχνότερη ηλικιακή ομάδα (34,9%) ήταν 31 – 35 ετών. Οι περισσότερες ήταν Ελληνικής εθνικότητας (80,7% έναντι του 19,3%), ενώ δε φαίνεται να υπάρχει επίδραση του τόπου διαμονής (σε αστική περιοχή διέμεναν το 49,4% και σε αγροτική το 50,6%). Αξιοσημείωτη σχέση με τον GBS αποικισμό στον υπό μελέτη πληθυσμό φαίνεται να έχει η πολυτοκία (το 66,3% είχε ιστορικό 2+ τόκων). Θετικό ιστορικό για συννοσηρότητες στην κύηση (Σακχαρώδης Διαβήτης, Υπέρταση) υπήρχε στο 9,6% των GBS(+) εγκύων, ενώ σχεδόν όλες (98,8%) είχαν καλή παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ως προς τον τοκετό τους, η πλειοψηφία ή το 65,1% είχε ως έκβαση την καισαρική τομή έναντι του 34,9% των φυσιολογικών τοκετών, ενώ ως προς το χρόνο λήψης της καλλιέργειας, στο 45,8% των αποικισμένων εγκύων ήταν πριν την 35^η εβδομάδα κύησης, στο 26,5% μεταξύ της 35^{ης} και της 36^{ης} εβδομάδας και στο 27,7% μετά την 36^η εβδομάδα.

Επιπλέον και σύμφωνα με τον **πίνακα 4**, όπου παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά των 83 GBS(+) εγκύων γυναικών στη μελέτη ως προς το νοσοκομείο αναφοράς, δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ του ΠαΓΝΗ και του ΓΝΧ ($p>0,05$). Ενδεικτικά, μη σημαντικά υψηλότερο ποσοστό γυναικών ελληνικής εθνικότητας παρατηρείται στο νοσοκομείο Χανίων έναντι του ΠαΓΝΗ (85,7% έναντι 70,4%, $p>0,05$) και, ομοίως, μη σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό γυναικών που

υποβλήθηκε σε καλλιέργεια κολπικού μετά την 36^η εβδομάδα κύησης στο ΠΑΓΝΗ έναντι του ΓΝΧ (33,3% έναντι 25%, $p>0,05$). Γενικά, λοιπόν, διαπιστώνεται ομοιογένεια χαρακτηριστικών των επιτόκων με GBS θετική καλλιέργεια κολπικού επιχρίσματος μεταξύ των δυο ιδρυμάτων.

Πρόληψη κάθετης μετάδοσης – νεογνική GBS λοίμωξη: Τέλος, από τον έλεγχο των αποικισμένων από GBS γυναικών, περιγεννητική αντιβιοτική αγωγή (χημειοπροφύλαξη) χορηγήθηκε στο 100% αυτών (83/83), ενώ κανένα (0/83) από τα νεογνά τους δεν ανέπτυξε τελικά πρώιμη GBS λοίμωξη. Παρ' όλα αυτά, από την ανασκόπηση των ιατρικών φακέλων όλων των νεογνών που νοσηλεύτηκαν το διάστημα μελέτης στις ΜΕΝΝ των δύο νοσοκομείων, προέκυψαν 3 με πρώιμη και 1 με όψιμη GBS λοίμωξη στο ΠΑΓΝΗ και κανένα στο ΓΝΧ. Η νόσος και στα 4 αυτά νεογνά είχε επιβεβαιωθεί με θετικές καλλιέργειες αίματος / εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Ακόμη, όπως διαπιστώθηκε από το ιστορικό των παραπάνω κυήσεων, σε καμία από αυτές δεν είχε πραγματοποιηθεί ανιχνευτικός έλεγχος με καλλιέργεια κολπικού επιχρίσματος, ούτε είχε δοθεί προφυλακτική αγωγή για GBS στον τοκετό.

Συζήτηση

Γενικές παρατηρήσεις: Στην παρούσα μελέτη εξετάσθηκαν πολλές επίτοκες και νεογνά με διαφορετική εθνικότητα, τόπο διαμονής και στοιχεία ατομικού ιστορικού. Συμπεριλήφθηκαν δεδομένα 5ετίας από τα δύο μεγαλύτερα νοσοκομεία της Κρήτης, γεγονός που συνεπικουρεί στη διεξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων για την επίπτωση του GBS αποικισμού στο νησί, για την ποιότητα της υγειονομικής διαχείρισης, αλλά και για την αποτελεσματικότητα των στρατηγικών πρόληψης της νεογνικής νόσου.

Από τη μελέτη όλων των επιτόκων που παρακολούθηθηκαν στο ΠαΓΝΗ και το ΓΝΧ διαπιστώθηκε ανεπαρκής έλεγχος κατά την 4ετία 2015 – 2018, με λήψη μόνο καλλιέργειών κολπικού επιχρίσματος και όχι κολπικού – ορθικού, όπως συστήνεται, με λιγότερες συνολικά καλλιέργειες, καθώς και καλλιέργειες νωρίτερα από την ενδεδειγμένη ηλικία κύησης χωρίς συνακόλουθη επανάληψη. Όπως τονίζεται στη βιβλιογραφία, όμως, το μικροβιακό φορτίο των αποικισμένων γυναικών φαίνεται να τροποποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης και, έτσι, ο πρώιμος έλεγχος χωρίς επανάληψη ενέχει τον κίνδυνο ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων και περιττών προληπτικών μέτρων έναντι της πρώιμης GBS λοίμωξης (43 – 45). Κατά το έτος 2019, αντίθετα, σημειώθηκε βελτίωση του ανιχνευτικού ελέγχου για GBS και στα δυο κέντρα της μελέτης, τόσο με αύξηση του απόλυτου αριθμού των κ/ων κολπικού επιχρίσματος, όσο και με αύξηση του αριθμού γυναικών που ελέγχθηκαν μετά την 36^η εβδομάδα κύησης. Παρατηρείται, λοιπόν, ευαισθητοποίηση και καλύτερη συμμόρφωση στις διεθνείς οδηγίες σχετικά με την πρόληψη της GBS νεογνικής λοίμωξης, κατάσταση στην οποία πιθανώς συνέβαλε η καταγραφή της επιδημιολογικής συμπεριφοράς του GBS σε βρέφη και νεογνά για την τελευταία 20ετία από τους Βεργαδη Ε και συνεργάτες (65) στα ίδια κέντρα το 2018.

Επίπτωση GBS αποικισμού στην Κρήτη: Στην παρούσα μελέτη καταγράφηκε αρκετά χαμηλό ποσοστό αποικισμού από GBS (1,7%) στο σύνολο των 4984 ασθενών που τελικά εξετάσθηκαν. Με βάση τα λιγοστά δεδομένα από την Ελλάδα, φαίνεται ότι η επίπτωση του GBS αποικισμού των εγκύων είναι ούτως ή άλλως αρκετά χαμηλή συγκριτικά με τις αναφορές διεθνώς, όπου η επίπτωση κυμαίνεται μεταξύ 11% και 35% (46). Μεμονωμένες μελέτες εγκύων σε Αθήνα και Θεσσαλονίκη ανέδειξαν GBS αποικισμό 4,1% - 12,5% (55 - 58), γεγονός που μπορεί να οφείλεται σε γενετικές, κοινωνικές και

πολιτισμικές παραμέτρους. Η ακόμη μικρότερη επίπτωση του GBS αποικισμού στην Κρήτη ενδεχομένως αποδίδεται, εκτός των άλλων, στο ότι ο πληθυσμός μας συμπεριλαμβάνει κυήσεις που παρακολούθηθηκαν και ολοκληρώθηκαν σε δημόσια δομή κατ' αποκλειστικότητα, αποκλείοντας έτσι δεδομένα αποικισμού εγκύων από ανώτερα κοινωνικο-οικονομικά στρώματα.

Συγκρίνοντας τα δεδομένα από τα δύο νοσηλευτικά ιδρύματα, διαπιστώθηκε ότι το ποσοστό των GBS(+) κ/ων κοιλιακού επιχρίσματος στο ΓΝΧ (2,2%) είναι διπλάσιο σε σχέση με αυτό στο ΠαΓΝΗ (1,1%), ενώ το σύνολο των ελέγχων με κ/α σε ΠαΓΝΗ και ΓΝΧ αφορούσε ποσοστό επιτόκων 69,4% και 66,2% αντιστοίχως. Το παράδοξο αυτό δε φαίνεται να σχετίζεται με πληθυσμιακή ετερογένεια Ηρακλείου – Χανίων, καθώς τα χαρακτηριστικά των αποικισμένων γυναικών στις δύο ομάδες πληθυσμού δε διαφοροποιούνται σημαντικά. Παρατηρήθηκε, ωστόσο, ότι στο ΓΝΧ δε διενεργήθηκαν κ/ες κοιλιακού επιχρίσματος στις εγκύους που για οποιοδήποτε λόγο υποβλήθηκαν σε προγραμματισμένη Καισαρική Τομή πριν τη ρήξη θυλακίου, ενώ οι ίδιες έλαβαν κατά περίπτωση GBS χημειοπροφύλαξη στον τοκετό. Βάσει βιβλιογραφίας, δεν απαιτείται προφύλαξη για GBS σε περίπτωση προγραμματισμένης Καισαρικής Τομής με άρρηκτο θυλάκιο, ακόμη και μεταξύ GBS θετικών γυναικών, λόγω χαμηλού κινδύνου μετάδοσης (42), γεγονός που εγείρει προβληματισμό σχετικά με την περιττή χρήση αντιβιοτικών.

Χαρακτηριστικά αποικισμένων εγκύων – πιθανοί παράγοντες κινδύνου: Η ανάλυση του προφίλ των αποικισμένων εγκύων, σε γενικές γραμμές, δεν ανέδειξε σημαντικά αποτελέσματα ως προς τη θετική ή την αρνητική επίδραση αυτών στον GBS αποικισμό. Σε αυτό συνέβαλε η σχετική ομοιογένεια του υπό μελέτη πληθυσμού. Πιο συγκεκριμένα, εξετάστηκαν γυναίκες κυρίως Ελληνικής εθνικότητας, χωρίς την ύπαρξη άλλου ευμεγέθους πληθυσμού, βιβλιογραφικά σχετιζόμενου με χαμηλή (ΝΑ Ασία) ή υψηλή (Αφρική) επίπτωση αποικισμού (46). Ομοίως, δεν κατέστη δυνατό να διεξαχθούν συμπεράσματα ως προς την συσχέτιση των συχνών εξετάσεων / επισκέψεων στα ιατρεία Μαιευτικής με την επίπτωση GBS αποικισμού. Οι περισσότερες γυναίκες, αποικισμένες και μη, είχαν εύκολη πρόσβαση στις δομές υγείας και καλή παρακολούθηση, πλην εκείνων που χωρίς παρακολούθηση κατά την κύηση προσήλθαν για πρώτη φορά στη Μαιευτική κλινική λόγω μυομητρικής δραστηριότητας ή ρήξης θυλακίου και έλαβαν χημειοπροφύλαξη στον τοκετό χωρίς κ/α κοιλιακού επιχρίσματος.

Αξίζει να αναφερθεί η απόκλιση των ευρημάτων μας από τη βιβλιογραφία σε σχέση με τη συχνότερη ηλικιακή ομάδα των αποικισμένων εγκύων από GBS. Διεθνώς περιγράφεται μεγαλύτερη επίπτωση στις νεαρές γυναίκες, ενώ στην παρούσα μελέτη συχνότερη ηλικία εγκύων με GBS(+) καλλιέργειες είναι τα 31 – 35 (34,9%). Το εύρημα αυτό, δεδομένου του μικρού αριθμού GBS(+) καλλιιεργειών, μπορεί να συνδεθεί με την υψηλή συσχέτιση GBS αποικισμού και πολυτοκίας (66,3%), αφού οι περισσότερες πολύτοκες γυναίκες του πληθυσμού μας ήταν μεγαλύτερες από 30 ετών.

Σημαντική διαφοροποίηση από τα διεθνή δεδομένα αποτελεί η χαμηλή συσχέτιση (9,6%) του GBS κολπικού αποικισμού με ύπαρξη συννοσηροτήτων (Σακχαρώδης Διαβήτης, Υπέρταση) στην κύηση. Στο ΓΝΧ η στρατηγική διαχείρισης των κυήσεων με συννοσηρότητες συμπεριλαμβάνει τον προγραμματισμό καισαρικής τομής και, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, τη χορήγηση αντιβιοτικών στον τοκετό, χωρίς προηγούμενη διενέργεια κ/α κολπικού επιχρίσματος. Αναδεικνύεται, έτσι, ο κίνδυνος ψευδώς αρνητικής σχέσης των συννοσηροτήτων με τον GBS αποικισμό.

Ως προς το χρόνο λήψης των GBS(+) καλλιιεργειών στις εγκύους, προέκυψε ότι οι μισές περίπου (46,4%) εξετάστηκαν πριν την 35^η εβδομάδα κύησης, κυρίως λόγω συμπτωματολογίας συμβατής με λοίμωξη των έσω γεννητικών οργάνων. Οι γυναίκες αυτές και στα δύο νοσοκομεία έλαβαν αντιβιοτική αγωγή στο χρόνο της GBS(+) καλλιιεργειας και πολλές έλαβαν ξανά προφυλακτική αντι – GBS αγωγή στον τοκετό, χωρίς να προηγηθεί επαναληπτική κ/α κολπικού επιχρίσματος. Άλλες απλώς εξετάστηκαν πρώιμα και, ως αποικισμένες, έλαβαν χημειοπροφύλαξη στον τοκετό, χωρίς επαναληπτική καλλιιεργεια. Η διαχείριση αυτή αντιτίθεται στις τελευταίες οδηγίες για λήψη καλλιιεργειας μετά την 36^η εβδομάδα, αυξάνοντας τον κίνδυνο ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων και ευνοώντας την κατάχρηση αντιβιοτικών (43 – 45). Όπως προαναφέρθηκε, το φορτίο του μητρικού αποικισμού μπορεί να μεταβληθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, με πολλές GBS(+) εγκύους στην αρχή ή τα μέσα της κύησης να αρνητικοποιούνται πριν τον τοκετό.

Αποτελεσματικότητα στρατηγικών πρόληψης – νεογνική GBS νόσος: Το σύνολο των GBS(+) εγκύων έλαβε προφυλακτική αντιβιοτική αγωγή στον τοκετό, προλαμβάνοντας επιτυχώς την κάθετη μετάδοση, αφού κανένα από τα νεογνά αυτών δε νόσησε από πρώιμη GBS λοίμωξη. Ωστόσο, από τα υπόλοιπα νεογνά που μελετήθηκαν, 3 βρέθηκαν με GBS πρώιμη και 1 με όψιμη GBS νόσο, ενώ οι μητέρες τους δεν είχαν υποβληθεί σε προληπτικό ανιχνευτικό έλεγχο και / ή προφυλακτική αντιβιοτική αγωγή για GBS. Συνεπώς, παρά την ευαισθητοποίηση που καταγράφηκε συν τω χρόνω στην περιοχή μας,

αναδεικνύεται η ανάγκη καλύτερης συμμόρφωσης στις οδηγίες για την αποτελεσματικότερη πρόληψη της GBS πρώιμης νόσου. Επιπροσθέτως, η παραμένουσα νοσηρότητα των νεογνών από όψιμη GBS λοίμωξη, που δε μπορεί να προληφθεί με τις υπάρχουσες στρατηγικές, οδηγεί στην ανάγκη για νέες – αποτελεσματικότερες μεθόδους πρόληψης, συμπεριλαμβανομένου του καθολικού εμβολιασμού των εγκύων.

Περιορισμοί μελέτης: Βασικό πρόβλημα σχετικό με την ασφάλεια των δεδομένων μας είναι η ιδιαίτερη φύση του GBS. Πρόκειται για ένα αρκετά ευαίσθητο μικρόβιο που, αν φυλαχθεί σε θερμοκρασία $> 24^{\circ}\text{C}$ ή για χρονικό διάστημα > 24 ωρών πριν την καλλιέργειας του σε ειδικό θρεπτικό υλικό, μπορεί να καταστραφεί, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων (67, 68). Ένας ακόμη παράγοντας που ενδυνάμει οδηγεί σε ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα είναι το υλικό των δειγμάτων μας. Μελετήθηκαν αποκλειστικά δείγματα κοιλιακού επιχρίσματος, ενώ συστήνεται η από κοινού κ/α κοιλιακού και ορθικού επιχρίσματος, ως μέσο αύξησης της αξιοπιστίας του δείγματος (37, 38). Επίσης, το πληθυσμιακό μας δείγμα αφορά μόνο σε γυναίκες που ολοκλήρωσαν την παρακολούθηση της κύησής τους σε δημόσιο νοσηλευτικό φορέα, αποκλείοντας με αυτόν τον τρόπο τη δυνατότητα σύγκρισης με γυναίκες ανώτερων κοινωνικο-οικονομικών στρωμάτων. Το γεγονός ότι πολλές κ/ες κοιλιακού επιχρίσματος διενεργήθηκαν πριν την 35^η εβδομάδα, όπως αναλύθηκε παραπάνω, αυξάνει την πιθανότητα ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων και άρα οδηγεί σε εσφαλμένο ποσοστό GBS αποικισμού στον υπό μελέτη πληθυσμό. Τέλος, στα αποτελέσματα μας δεν αποτυπώθηκαν οι υπεύθυνοι GBS ορότυποι, πληροφορία χρήσιμη για τον ακριβή προσδιορισμό της φορίας, αλλά και για την εκτίμηση της νεογνικής νοσηρότητας – θνητότητας από GBS στην περιοχή μας.

Προοπτικές στο ερευνητικό πεδίο: Λαμβάνοντας υπ' όψιν τις παραμέτρους και τους περιορισμούς της παρούσας μελέτης, προκύπτει η ανάγκη μιας προοπτικής, καλά σχεδιασμένης μελέτης με ευρύτερο πληθυσμό, σωστό τρόπο και χρόνο δειγματοληψίας και με δυνατότητα ανάλυσης των χαρακτηριστικών τόσο των GBS (+) όσο και των GBS (-) επιτόκων (μελέτη ασθενών-μαρτύρων). Στη βάση της ελλιπούς βιβλιογραφίας, προκειμένου να διεξαχθούν συμπεράσματα για την επίπτωση του GBS αποικισμού εγκύων στην Ελλάδα, είναι αναγκαία, επίσης, μια μεγάλη πολυκεντρική μελέτη από τα μεγάλα αστικά κέντρα και την περιφέρεια όλης της χώρας. Χρήσιμη, ακόμη, θα ήταν η

μελέτη των ενδημικών GBS οροτύπων σε Κρήτη – Ελλάδα και τη σχέση αυτών με την πρόκληση πρώιμης νεογνικής λοίμωξης. Η γνώση γύρω από τη συχνότητα και την νοσηρότητα του GBS, μπορεί να προσφέρει δυνατότητες εξειδίκευσης – συγκεκριμενοποίησης των διεθνών οδηγιών πρόληψης από την πρώιμη GBS νόσο των νεογνών. Χρειάζονται σαφείς ελληνικές οδηγίες, που να προάγουν το σωστό τρόπο και χρόνο λήψης των δειγμάτων. Επιτακτική είναι, επιπροσθέτως, η ανάγκη παρέμβασης στην κατασπατάληση αντιβιοτικών, σκοπό τον περιορισμό της αναπτυσσόμενης μικροβιακής αντοχής. Με δεδομένη τη χαμηλή επίπτωση του GBS αποικισμού στην περιοχή μας, θα μπορούσε να προταθεί προσέγγιση βασισμένη στον κίνδυνο αποικισμού, χωρίς καθολικό ανιχνευτικό έλεγχο εγκύων.

Το πιο επαναστατικό προληπτικό μέτρο, βέβαια, παραμένει η παρασκευή ασφαλούς και αποτελεσματικού εμβολίου, ικανού να προστατεύει τόσο από την πρώιμη όσο και από την όψιμη νόσο. Πολλές μελέτες βρίσκονται ήδη σε εξέλιξη και αφορούν κυρίως πρωτεϊνικά συζευγμένα εμβόλια – φορείς καινιδικών αντιγόνων.

Σημαντικότερα ευρήματα – συμπεράσματα: Συμπερασματικά, διακρίνεται σχετική ευαισθητοποίηση των μαιευτήρων συν τω χρόνω γύρω από τον GBS και τη σύνδεσή του με περιπτώσεις πρώιμης νεογνικής λοίμωξης, που όμως χρήζει βελτιστοποίησης. Στην Κρήτη οι στρατηγικές πρόληψης της κάθετης μετάδοσης φαίνεται να αποδίδουν, όμως προκύπτει προβληματισμός σε σχέση με την κατάχρηση αντιβιοτικών και τον κίνδυνο ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών. Η νεογνική νοσηρότητα, ωστόσο, παραμένει, με ανάγκη εμπλουτισμού των ήδη εφαρμοζόμενων μέτρων πρόληψης. Εκκρεμεί ακριβής προσδιορισμός της επίπτωσης του GBS αποικισμού στις εγκύους της Κρήτης και της Ελλάδας. Αυτό, οι υπεύθυνοι μικροβιακοί ορότυποι και, κυρίως, η επίπτωση της σοβαρής διεισδυτικής νόσου των νεογνών απαιτούνται για τη χάραξη ενός εθνικού σχεδίου πρόληψης, που να αξιοποιεί αλλά να μην εξαντλείται στα διεθνή δεδομένα για τον GBS και τις εκδηλώσεις του.

Χρηματοδοτήσεις, εγκρίσεις μελέτης, συμβολή ερευνητών/ιδρυμάτων

Χρηματοδότηση: Η παρούσα μελέτη αφορά σε αναδρομική ανασκόπηση δεδομένων και, ως εκ τούτου, δεν απαιτήθηκε χρηματοδότηση.

Εγκρίσεις: Το ερευνητικό πρωτόκολλο κατατέθηκε στα Επιστημονικά Συμβούλια και τις επιτροπές δεοντολογίας ΠαΓΝΗ και ΓΝΧ, απ' όπου και έλαβε έγκριση. Την ανασκόπηση δεδομένων ενέκριναν, επίσης, οι συντονιστές διευθυντές των τμημάτων που ενεπλάκησαν (Μακρυγιαννάκης Αντώνιος - Μαιευτική κλινική ΠαΓΝΗ, Χατζηδάκη Ελευθερία - Νεογνολογική κλινική και Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών ΠαΓΝΗ, Μαράκη Σοφία - Μικροβιολογικό εργαστήριο ΠαΓΝΗ, Δασκαλάκης Γεώργιος - Μαιευτική κλινική ΓΝΧ, Καραβιτάκης Εμμανουήλ - Νεογνολογική κλινική και Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών ΓΝΧ). Επιπλέον, έγινε αίτηση απαλλαγής από την ενυπόγραφη συγκατάθεση των εμπλεκόμενων ασθενών, δεδομένου ότι η έρευνα αφορούσε σε ανώνυμη, αναδρομική καταγραφή δεδομένων από τους ιατρικούς φακέλους. Η μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με τις αρχές του γενικού κανονισμού για την προστασία των προσωπικών δεδομένων και τις ισχύουσες κανονιστικές διατάξεις.

Συμβολή ερευνητών:

1. Καραβιτάκης Εμμανουήλ, ΜΕΝΝ ΓΝΧ
2. Μαράκη Σοφία, Μικροβιολογικό Εργαστήριο ΠαΓΝΗ

Βιβλιογραφία

1. Shabayek S and Spellerberg B (2018) Group B Streptococcal Colonization, Molecular Characteristics, and Epidemiology. *Front. Microbiol.* 9:437.
2. Dermer, P., Lee, C., Eggert, J., & Few, B. (2004). A history of neonatal group B streptococcus with its related morbidity and mortality rates in the United States. *Journal of Pediatric Nursing*, 19(5), 357–363
3. Spellerberg B, Brandt C. 2015. Streptococcus, p 383-402. In Jorgensen J, tv M, Carroll K, Funke G, Landry M, Richter S, Warnock D (ed), *Manual of Clinical Microbiology*, Eleventh Edition. ASM Press, Washington, DC
4. Slotved, H. C., Kong, F., Lambertsen, L., Sauer, S., and Gilbert, G. L. (2007). Serotype IX, a proposed new *Streptococcus agalactiae* serotype. *J. Clin. Microbiol.* 45, 2929–2936
5. Tamura GS, Kuypers JM, Smith S, Raff H, Rubens CE. Adherence of group B streptococci to cultured epithelial cells: roles of environmental factors and bacterial surface components. *Infect Immun.* 1994;62(6):2450-2458
6. Landwehr-Kenzel, S., and Henneke, P. (2014). Interaction of *Streptococcus agalactiae* and cellular innate immunity in colonization and disease. *Front. Immunol.* 5:519
7. Cieslewicz MJ, Chaffin D, Glusman G, et al. Structural and genetic diversity of group B streptococcus capsular polysaccharides. *Infect Immun.* 2005;73(5):3096-3103
8. Pezzicoli, A., Ruggiero, P., Amerighi, F., Telford, J. L., and Soriani, M. (2012). Exogenous sialic acid transport contributes to group B streptococcus infection of mucosal surfaces. *J. Infect. Dis.* 206, 924–931
9. Xia, F. D., Mallet, A., Caliot, E., Gao, C., Trieu-Cuot, P., and Dramsi, S. (2015). Capsular polysaccharide of Group B *Streptococcus* mediates biofilm formation in the presence of human plasma. *Microbes Infect.* 17, 71–76
10. A Tazi, O Disson, S Beliais, et al.: The surface protein HvgA mediates group B streptococcus hypervirulence and meningeal tropism in neonates. *J Exp Med.* 207:2313-2322 2010

11. Vornhagen, Jay & Adams Waldorf, Kristina & Rajagopal, Lakshmi. (2017). Perinatal Group B Streptococcal Infections: Virulence Factors, Immunity, and Prevention Strategies. *Trends in Microbiology*. 25. 10.1016/j.tim.2017.05.013.
12. Rajagopal, L. (2009). Understanding the regulation of group B streptococcal virulence factors. *Future Microbiol.* 4, 201–221
13. Maisey, H. C., Doran, K. S., and Nizet, V. (2008a). Recent advances in understanding the molecular basis of group B streptococcus virulence. *Expert Rev. Mol. Med.* 10:e27
14. TH Skoff, MM Farley, S Petit, et al.: Increasing burden of invasive group B streptococcal disease in nonpregnant adults, 1990–2007. *Clin Infect Dis.* 49:85-92 2009 19480572
15. Edwards JM, Watson N, Focht C, et al. Group B Streptococcus (GBS) Colonization and Disease among Pregnant Women: A Historical Cohort Study. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2019;2019:5430493
16. Phares CR, Lynfield R, Farley MM, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999–2005. *Active Bacterial Core surveillance/Emerging Infections Program Network.* *JAMA* 2008;299:2056–65.
17. Schrag SJ, Verani JR. Intrapartum antibiotic prophylaxis for the prevention of perinatal group B streptococcal disease: experience in the United States and implications for a potential group B streptococcal vaccine. *Vaccine* 2013; 31(suppl 4):D20–6.
18. Le Doare K, Heath PT. An overview of global GBS epidemiology. *Vaccine* 2013;31(suppl 4):D7–12.
19. Hussain SM, Luedtke GS, Baker CJ, et al. Invasive group B streptococcal disease in children beyond early infancy. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14:278
20. Melin, P., and Efstratiou, A. (2013). Group B streptococcal epidemiology and vaccine needs in developed countries. *Vaccine* 31(Suppl. 4), D31–D42
21. SJ Schrag, MM Farley, S Petit, et al.: Epidemiology of early-onset neonatal sepsis, 2005–2014. *Pediatrics.* 138 2016

22. Madrid L, Seale AC, Kohli-Lynch M, Edmond KM, Lawn JE, Heath PT, Madhi SA, Baker CJ, Bartlett L, Cutland C, Gravett MG, Ip M, Le Doare K, Rubens CE, Saha SK, Sobanjo-Ter Meulen A, Vekemans J, Schrag S; Infant GBS Disease Investigator Group. Infant Group B Streptococcal Disease Incidence and Serotypes Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Infect Dis*. 2017 Nov 6;65(suppl_2):S160-S172. doi: 10.1093/cid/cix656. PMID: 29117326; PMCID: PMC5850457.
23. Johri, A. K., Paoletti, L. C., Glaser, P., Dua, M., Sharma, P. K., Grandi, G., et al. (2006). Group B Streptococcus: global incidence and vaccine development. *Nat. Rev. Microbiol.* 4, 932–942
24. Ippolito, D. L., James, W. A., Tinnemore, D., Huang, R. R., Dehart, M. J., Williams, J., et al. (2010). Group B streptococcus serotype prevalence in reproductive-age women at a tertiary care military medical center relative to global serotype distribution. *BMC Infect. Dis.* 10:336
25. Group B Streptococcal infections. Red Book 2018–2021 Report of the Committee on Infectious Diseases. 2018; 31: 762-768
26. Libster R, Edwards KM, Levent F, et al. Long-term outcomes of group B streptococcal meningitis. *Pediatrics* 2012; 130:e8-15
27. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and management of penicillin allergy: a review. *JAMA* 2019;321:188–99.
28. Allegaert K, van Mieghem T, Verbesselt R, de Hoon J, Rayyan M, Devlieger R, et al. Cefazolin pharmacokinetics in maternal plasma and amniotic fluid during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:170.e1–7.
29. Wear CD, Towers CV, Brown MS, Weitz B, Porter S, Wolfe L. Transplacental passage of clindamycin from mother to neonate. *J Perinatol* 2016;36:960–1.
30. Chohan L, Hollier LM, Bishop K, Kilpatrick CC. Patterns of antibiotic resistance among group B streptococcus iso- lates: 2001–2004. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2006;2006: 57492.
31. Towers CV, Weitz B. Transplacental passage of vancomy- cin. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018;31:1021–4.

32. Hamel MS, Has P, Datkhaeva I, Delacy K, Ciolfi D, Hughes B. The effect of intrapartum vancomycin on vag- inal group B streptococcus colony counts [preprint]. *Am J Perinatol* 2018
33. Intrapartum management of intraamniotic infection. Committee Opinion No. 712. American College of Obste- tricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2017;130:e95– 101.
34. Rouse DJ, Goldenberg RL, Cliver SP, Cutter GR, Mennemeyer ST, Fargason CA. Strategies for the prevention of early-onset neonatal group B streptococcal sepsis: a decision analysis. *Obstet Gynecol.* 1994; 83: 483-494
35. Prevention of Group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns. ACOG Committee opinion No 797. American College of Obstetrics and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2020; 135: e51-72
36. Puopolo KM, Lynfield R, Cummings JJ. 2019. Management of infants at risk for group B streptococcal disease. *Pediatrics* 144.
37. El Aila NA, Tency I, Claeys G, Saerens B, Cools P, Verstraelen H, Temmerman M, Verhelst R, Vanechoutte M. 2010. Comparison of different sampling techniques and of different culture methods for detection of group B streptococcus carriage in pregnant women. *BMC Infect Dis* 10.
38. Quinlan JD, Hill DA, Maxwell BD, Boone S, Hoover F, Lense JJ. 2000. The necessity of both anorectal and vaginal cultures for group B streptococcus screening during pregnancy. *J Fam Pract* 49:447–8.
39. Alfa MJ, Sepehri S, De Gagne P, Helawa M, Sandhu G, Harding GKM. 2010. Real-time PCR assay provides reliable assessment of intrapartum carriage of group B Streptococcus. *J Clin Microbiol* 48:3095–9. 13.
40. Plainvert C, El Alaoui F, Tazi A, Joubrel C, Anselem O, Ballon M, Frigo A, Branger C, Mandelbrot L, Goffinet F, Poyart C. 2018. Intrapartum group B Streptococcus screening in the labor ward by Xpert® GBS real-time PCR. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 37:265–270.
41. Feuerschuetz OHM, Silveira SK, Cancelier ACL, da Silva RM, Trevisol DJ, Pereira JR. 2018. Diagnostic yield of real-time polymerase chain reaction in the diagnosis of intrapartum maternal rectovaginal colonization by group B Streptococcus: a systematic review with meta-analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 91:99–104.

42. Nanduri SA, Petit S, Smelser C, Apostol M, Alden NB, Harrison LH, Lynfield R, Vagnone PS, Burzlaff K, Spina NL, Dufort EM, Schaffner W, Thomas AR, Farley MM, Jain JH, Pondo T, McGee L, Beall BW, Schrag SJ. Epidemiology of Invasive Early-Onset and Late-Onset Group B Streptococcal Disease in the United States, 2006 to 2015: Multistate Laboratory and Population-Based Surveillance. *JAMA Pediatr.* 2019 Mar 1;173(3):224-233. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.4826. Erratum in: *JAMA Pediatr.* 2019 Mar 1;173(3):296. Erratum in: *JAMA Pediatr.* 2019 May 1;173(5):502.
43. Hickman, M. E., Rench, M. A., Ferrieri, P., and Baker, C. J. (1999). Changing epidemiology of group B streptococcal colonization. *Pediatrics* 104, 203–209
44. Virranniemi M, Raudaskoski T, Haapsamo M, Kauppila J, Renko M, Peltola J, et al. The effect of screening-to-labor interval on the sensitivity of late pregnancy culture in the prediction of group B streptococcus colonization at labor: a prospective multicenter cohort study [preprint]. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018
45. Valkenburg-van den Berg A. W., Houtman-Roelofsen RL, Oostvogel PM, Dekker FW, Dorr PJ, Sprij AJ. Timing of group B streptococcus screening in pregnancy: a systematic review. *Gynecol Obstet Invest* 2010;69:174–83.
46. Russell NJ, Seale AC, O'Driscoll M, O'Sullivan C, Bianchi-Jassir F, Gonzalez-Guarin J, Lawn JE, Baker CJ, Bartlett L, Cutland C, Gravett MG, Heath PT, Le Doare K, Madhi SA, Rubens CE, Schrag S, Sobanjo-Ter Meulen A, Vekemans J, Saha SK, Ip M; GBS Maternal Colonization Investigator Group. Maternal Colonization With Group B Streptococcus and Serotype Distribution Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Infect Dis.* 2017 Nov 6;65(suppl_2):S100-S111
47. Braye K, Foureur M, de Waal K, Jones M, Putt E, Ferguson J. Group B streptococcal screening, intrapartum antibiotic prophylaxis, and neonatal early-onset infection rates in an Australian local health district: 2006-2016. *PLoS One.* 2019;14(4):e0214295
48. Gopal Rao G, Hiles S, Bassett P, Lamagni T. Differential rates of group B streptococcus (GBS) colonisation in pregnant women in a racially diverse area of London, UK: a cross-sectional study. *BJOG.* 2019;126(11):1347-1353
49. Álvarez-Santás EM, Jaqueti-Aroca J, García-Arata I, Molina-Esteban L, García-Martínez J, Prieto-Menchero S. Tasas de colonización por *Streptococcus agalactiae* en gestantes españolas y extranjeras en el Hospital Universitario de Fuenlabrada

- [Colonization rates by *Streptococcus agalactiae* in Spanish and foreign pregnant women in the Fuenlabrada University Hospital]. *Rev Esp Quimioter*. 2018;31(3):274-277
50. Petersen KB, Johansen HK, Rosthøj S, Krebs L, Pinborg A, Hedegaard M. Increasing prevalence of group B streptococcal infection among pregnant women. *Dan Med J*. 2014;61(9):A4908
51. Pinto AM, Pereira TA, Alves V, Araújo A, Lage OM. Incidence and serotype characterisation of *Streptococcus agalactiae* in a Portuguese hospital. *J Clin Pathol*. 2018;71(6):508-513
52. Gizachew M, Tiruneh M, Moges F, Tessema B. *Streptococcus agalactiae* maternal colonization, antibiotic resistance and serotype profiles in Africa: a meta-analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2019;18(1):14. Published 2019 Mar 28
53. Huang J, Lin XZ, Zhu Y, Chen C. Epidemiology of group B streptococcal infection in pregnant women and diseased infants in mainland China. *Pediatr Neonatol*. 2019;60(5):487-495
54. Emaneini M, Jabalameli F, van Leeuwen WB, Beigverdi R. Prevalence of Group B *Streptococcus* in Pregnant Women in Iran: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(2):186-190
55. Maniatis AN, Palermos J, Kantzanou M, Maniatis NA, Christodoulou C, Legakis NJ. *Streptococcus agalactiae*: a vaginal pathogen? *J Med Microbiol*. 1996 Mar;44(3):199-202
56. Iavazzo C, Vogiatzi C, Falagas ME. A retrospective analysis of isolates from patients with vaginitis in a private Greek obstetric/gynecological hospital (2003-2006). *Med Sci Monit*. 2008 Apr;14(4):CR228-31
57. Tsolia M, Psoma M, Gavrili S, et al. Group B streptococcus colonization of Greek pregnant women and neonates: prevalence, risk factors and serotypes. *Clin Microbiol Infect*. 2003;9(8):832-838
58. Daskalakis G, Papapanagiotou A, Mesogitis S, Papantoniou N, Mavromatis K, Antsaklis A. Bacterial vaginosis and group B streptococcal colonization and preterm delivery in a low-risk population. *Fetal Diagn Ther*. 2006;21(2):172-6

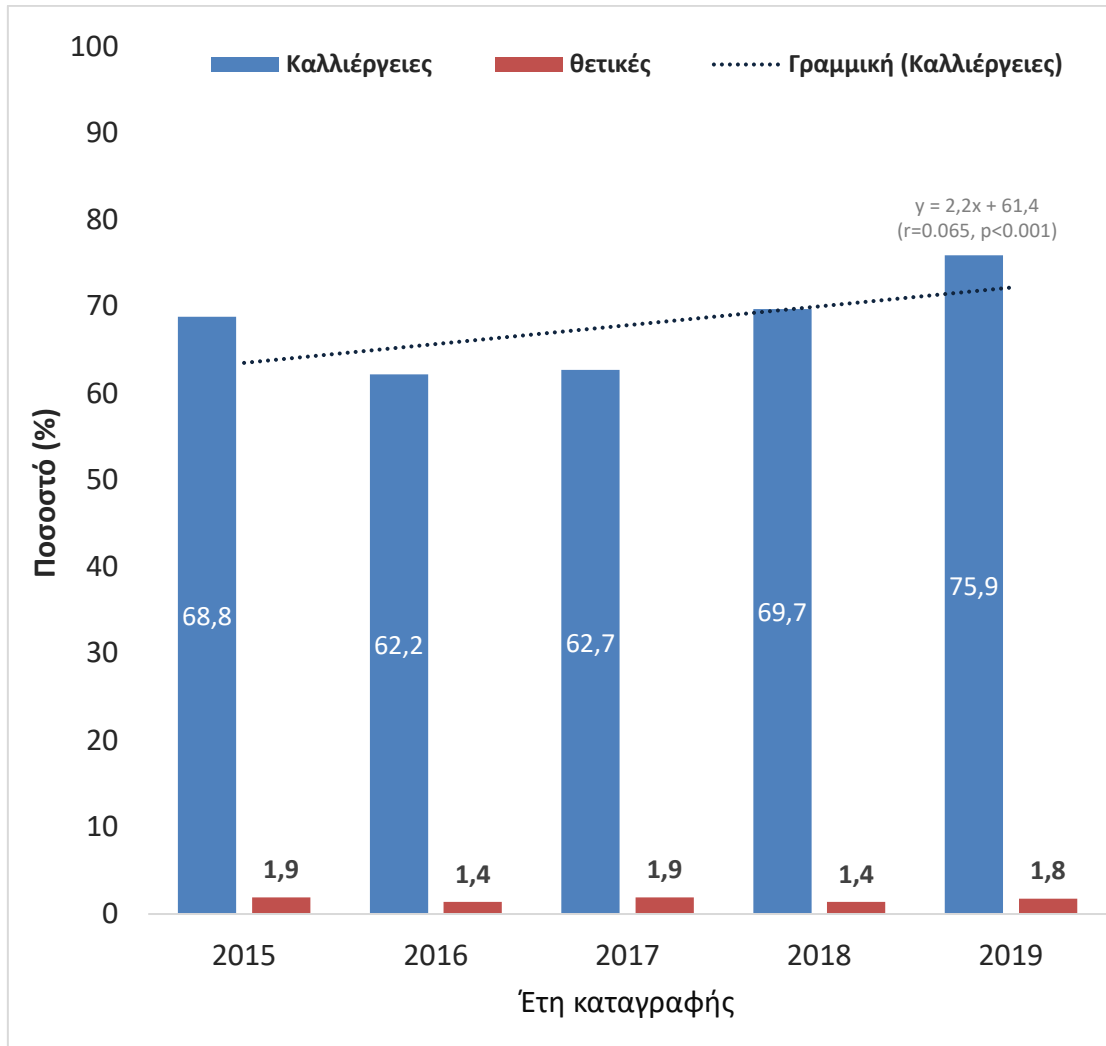
59. Yallapragada SG, Nash CB, Robinson DT. Early-life exposure to antibiotics, alterations in the intestinal microbiome, and risk of metabolic disease in children and adults. *Pediatr Ann* 2015;44:265–9.
60. Buurman ET, Timofeyeva Y, Gu J, Kim JH, Kodali S, Liu Y, Mininni T, Moghazeh S, Pavliakova D, Singer C, Singh S, Handke LD, Lotvin J, Prasad AK, Scully IL, Donald RGK, Jansen KU, Anderson AS. A Novel Hexavalent Capsular Polysaccharide Conjugate Vaccine (GBS6) for the Prevention of Neonatal Group B Streptococcal Infections by Maternal Immunization. *J Infect Dis.* 2019 Jun 5;220(1):105-115
61. CJ Baker, MA Rench, P McInnes: Immunization of pregnant women with group B streptococcal type III capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine. *Vaccine*.21:3468-3472 2003
62. Jordan HT, Farley MM, Craig A, et al: Revisiting the need for vaccine prevention of late-onset neonatal group B streptococcal disease, *Pediatr Infect Dis J* 27:1057–1064, 2008.
63. Furfaro LL, Chang BJ, Payne MS. Perinatal Streptococcus agalactiae Epidemiology and Surveillance Targets. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31(4):e00049-18. Published 2018 Aug 15
64. Gkentzi D, Kortsalioudaki C, Cailes BC, Zaoutis T, Kopsidas J, Tsofia M, Spyridis N, Siahaniidou S, Sarafidis K, Heath PT, Dimitriou G; Neonatal Infection Surveillance Network in Greece. Epidemiology of infections and antimicrobial use in Greek Neonatal Units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019 May;104(3):F293-F297
65. Vergadi E, Manoura A, Chatzakis E, Karavitakis E, Maraki S, Galanakis E. Changes in the incidence and epidemiology of neonatal group B Streptococcal disease over the last two decades in Crete, Greece. *Infect Dis Rep.* 2018;10(3):7744
66. Hughes, RG, Brocklehurst, P, Steer, PJ, Heath, P, Stenson, BM on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. *BJOG* 2017; 124: e280– e305
67. Trotman-Grant A, Raney T, Dien Bard J. 2012. Evaluation of optimal storage temperature, time and transport medium for detection of group B streptococcus in StrepB carrot broth. *J Clin Microbiol* 50:2446–2449

68. Stoner KA, Rabe LK, Hillier SL. 2004. Effect of transport time, temperature, and concentration on the survival of group B streptococci in amies transport medium. J Clin Microbiol 42:5385–7

Πίνακες και Εικόνες

Νοσοκομείο	Έτη	Τοκετοί (ανά έτος)		Καλλιέργειες (ανά έτος)			GBS(+) (ανά έτος)	
		v	%	v	%	95% ΔΕ	v	%
ΠαΓΝΗ	2015	701	19,7	492	70,2		4	0,8
	2016	871	24,5	540	62,0		4	0,7
	2017	654	18,4	407	62,2		9	2,2
	2018	663	18,7	501	75,6		4	0,8
	2019	662	18,6	523	79,0		6	1,1
	σύνολο	3551		2463	69,4	67,8 - 70,9	27	1,1
ΓΝΧ	2015	773	20,3	522	67,5		15	2,9
	2016	768	20,2	480	62,5		10	2,1
	2017	748	19,6	472	63,1		8	1,7
	2018	774	20,3	500	64,6		10	2,0
	2019	748	19,6	547	73,1		13	2,4
	σύνολο	3811		2521	66,2	64,6 - 67,6	56	2,2

Πίνακας 1. Κατανομή 7362 τοκετών και 4984 καλλιεργείων κολπικού επιχρίσματος σε δυο Νοσοκομεία της Κρήτης τα έτη 2015-2019



Σχήμα 1. Ποσοστιαία κατανομή του συνόλου των 4984 και των 83 GBS θετικών καλλιιεργειών κοιλιακού επιχρίσματος σε δυο Νοσοκομεία της Κρήτης τα έτη 2015-2019

		Νοσοκομείο			
		ΠαΓΝΗ		ΓΝΧ	
		ν	%	ν	%
καλλιέργειες	όχι	1088	30,6	1290	33,8
	ναι	2463	69,4	2521	66,2
	<i>p-value</i>	<i>0,003</i>			
GBS(+)	όχι	2436	98,9	2465	97,8
	ναι	27	1,1	56	2,2
	<i>p-value</i>	<i>0,002</i>			

Έλεγχοι χ^2 και Mann-Whitney

Πίνακας 2. Συγκριτική κατανομή των καλλιιεργειών κολπικού επιχρίσματος σε δυο Νοσοκομεία της Κρήτης συνολικά τα έτη 2015-2019

		v	%
Νοσοκομείο	<i>ΠαΓΝΗ</i>	27	32,5
	<i>ΓΝΧ</i>	56	67,5
Ηλικία (έτη)	<i>μέση τιμή ± τυπ. αποκλ. (ελαχ., μεγ.)</i>	31,9±5,4 (20, 40)	
	<i>έως 25</i>	13	15,7
	<i>26-30</i>	19	22,9
	<i>31-35</i>	29	34,9
	<i>36+</i>	22	26,5
Εθνικότητα	<i>Ελληνική</i>	67	80,7
	<i>άλλη</i>	16	19,3
Περιοχή διαμονής	<i>αστική</i>	41	49,4
	<i>αγροτική</i>	42	50,6
Πλήθος τόκων	<i>1</i>	28	33,7
	<i>πολυτοκία (2+)</i>	55	66,3
Συννοσηρότητες (ΣΔ,ΑΥ)	<i>όχι</i>	75	90,4
	<i>ναι</i>	8	9,6
Παρακολούθηση	<i>πλημμελής</i>	1	1,2
	<i>καλή</i>	82	98,8
Χρόνος λήψης δείγματος (εβδ. κύησης)	<i><35^η</i>	38	45,8
	<i>35^η-36^η</i>	22	26,5
	<i>36^η+</i>	23	27,7
Είδος τοκετού	<i>Φυσιολογικός</i>	29	34,9
	<i>Καισαρική</i>	54	65,1

Πίνακας 3. Παράγοντες 83 εγκύων με GBS(+) καλλιέργεια κολπικού επιχρίσματος
 ΣΔ: Σακχαρώδης διαβήτης, ΑΥ: Αρτηριακή Υπέρταση

		ΠαΓΝΗ	ΓΝΧ	p-value
		n (%)		
Ηλικία (έτη)	<i>μέση τιμή ± τυπ. αποκλ.</i>	31,4±5,4	32,1±5,5	0,617
Εθνικότητα	<i>Ελληνική</i>	19 (70,4)	48 (85,7)	0,097
	<i>άλλη</i>	8 (29,6)	8 (14,3)	
Περιοχή διαμονής	<i>αστική</i>	15 (55,6)	26 (46,4)	0,436
	<i>αγροτική</i>	12 (44,4)	30 (53,6)	
Πλήθος τόκων	<i>1</i>	9 (33,3)	19 (33,9)	0,957
	<i>πολυτοκία (2+)</i>	18 (66,7)	37 (66,1)	
Συννοσηρότητες (ΣΔ,ΑΥ)	<i>όχι</i>	19 (70,4)	56 (100,0)	--
	<i>ναι</i>	8 (29,6)	--	
Χρόνος λήψης δείγματος (εβδ.κύησης)	<i><35^η</i>	12 (44,4)	26 (46,4)	0,688
	<i>35^η-36^η</i>	6 (22,3)	16 (28,6)	
	<i>36^η+ </i>	9 (33,3)	14 (25,0)	
Είδος τοκετού	<i>Φυσιολογικός</i>	10 (37,0)	19 (33,9)	0,781
	<i>Καισαρική</i>	17 (63,0)	37 (66,1)	

Ελεγχοι χ^2 και Mann-Whitney

Πίνακας 4. Παράγοντες 83 εγκύων με GBS(+) καλλιέργεια κολπικού επιχρίσματος ως προς το νοσοκομείο αναφοράς

ΣΔ: Σακχαρώδης διαβήτης, ΑΥ: Αρτηριακή Υπέρταση