

REPUBLIKA E SHQIPËRISË  
UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË  
FAKULTETI I MJEKËSISË

DEPARTAMENTI I PEDIATRISË

DISERTACION  
PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE  
“DOKTOR”

TEMA:

**ROLI I PROKALÇITONINËS (PCT) NË  
DIAGNOZËN E HERSHME TË SEPSISIT  
NEONATAL**

Kandidati:  
NIKETA KOLIÇI

Udhëheqës shkencor:  
Prof. ELI FOTO

REPUBLIKA E SHQIPËRISË  
UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË  
FAKULTETI I MJEKËSISË  
DEPARTAMENTI I PEDIATRISË

**DISERTACION**

I PARAQITUR NGA  
**Znj. NIKETA KOLIÇI**

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE  
**DOKTOR**

**SPECIALITETI PEDIATRI**

TEMA:

**ROLI I PROKALÇITONINËS(PCT) NË  
DIAGNOZËN E HERSHME TË SEPSISIT  
NEONATAL**

MBROHET MË DATË

PARA JURISË:

1. PROF.SASHENKA SALLABANDA .....KRYETAR
2. PROF.GJEORGJINA KULI..... ANËTAR (OPONENT)
3. PROF.RUBENA MOISIU..... ANËTAR (OPONENT)
4. PROF.AS. ZAMIRA YLLI.....ANËTAR
5. PROF. ARJAN HARXHI..... ANËTAR

# PASQYRA E LËNDËS

HYRJE.....  
RËNDËSIA E ZGJIDHJES SË PROBLEMIT.....

1. TË DHËNA MBI SEPSISIN NEONATAL DHE DIAGNOZËN E TIJ.....
2. PARAQITJA E STUDIMIT.....
  - 2.1. QËLLIMI DHE OBJEKTIVAT.....
    - 2.1.1. Qëllimi i studimit.....
    - 2.1.2. Objektivat e studimit.....
  - 2.2. MATERIALI DHE METODA.....
    - 2.2.1. Karakteristikat e popullatës së përfshirë në studim.....
    - 2.2.2. Marrja dhe definicioni i të dhënave.....
  - 2.3. ANALIZA STATISTIKORE.....
    - 2.3.1. Variablat e interesit.....
    - 2.3.2. Analiza statistikore.....
3. REZULTATET E STUDIMIT.....
  - 3.1. Rezultatet
4. DISKUTIM.....
5. PËRFUNDIME DHE REKOMANDIME.....

BIBLIOGRAFI.....

## SHKURTIME

PCT	Prokalçitonina
EOS	Sepsis neonatal i hershëm (Early Onset Sepsis)
LOS	Sepsis neonatal i vonë (Late Onset Sepsis)
GBS	Streptokok i Grupit B
NPV	Vlerë Prediktive Negative (Negative Predictive Value)
WBC	Leukocite
PLT	Trombocite
CRP	Proteina C Reaktive
IVU	Infeksion i Vijave Urinare
PROM	Plasje e parakohshme e membranave
MB	Mosha e Barrës

## **HYRJE**

*Sepsisi neonatal ka qenë dhe vazhdon të mbetet një problem madhor mbarëbotëror për shkak të shkallës së lartë të sëmundshmërisë dhe vdekshmërisë dhe jo vetëm në periudhën e të porsalindurit.<sup>1,2</sup> Megjithë përparimet në fushën e teknologjisë në fushën e kujdesit dhe të diagnostikimit dhe përdorimit të gjeneratave të reja të antibiotikëve, ky problem mbetet me një rëndësi të veçantë në periudhën e të porsalindurit, sidomos të atij të lindur parakohe për shkak të papjekurisë imunitare fiziologjike, por edhe të klinikës jo specifike. Çdo vit rreth 30 milionë të porsalindur preken nga infeksionet në mbarë botën dhe 1-2 milionë prej tyre vdesin.<sup>3</sup>*

*Edhe pse nuk ka punime të gjera për vlerësimin e saktë, incidenca e sepsisit neonatal varion nga 1-10 për 1000 lindje gjallë, dhe rreziku rritet deri në katër herë në të lindurit parakohe dhe me peshë lindjeje më të vogël se 1500 gr<sup>5,6</sup> në vendet e zhvilluara. Shifrat janë edhe më të larta në vendet në zhvillim ku mjetet janë më të kufizuara dhe studimet janë të pakta në numër dhe të dhënat shpesh jo të plota dhe në këto vende 4 në 10 të porsalindur vdesin nga infeksionet në periudhën neonatale ose mbeten me skela të përhershme të zhvillimit fizik dhe atij mendor.<sup>7,8,9,10</sup>*

*Nuk ka një konsensus të pranuar gjerësisht të përkufizimit për sepsisin neonatal. Pamundësia për të rënë dakord për një përcaktim të saktë zvogëlon në masë të madhe mundësinë e përafrimit të gjetjeve nga epidemiologët, klinikistët dhe studiuesit, gjë që, nga ana tjetër, vështirëson përparimin drejt përmirësimit të rezultateve.<sup>10</sup>*

*Megjithatë: Sepsisi neonatal konsiderohet si një sindrom klinik i karakterizuar nga një zinxhir ngjarjesh inflamatore dhe joinflamatorë, reaksionesh humorale dhe qelizore dhe njëkohësisht edhe ndryshimeve hemodinamike që pasojnë.<sup>4</sup>*

*Kështu që, në kushtet e një paraqitjeje klinike jospecifike dhe përdorimit për diagnozë të biomarkuesve me vlera parashikuese të ulëta, sidomos për sepsisin e hershëm, vendosja e diagnozës përbën një sfidë për klinikistët e përfshirë në kujdesin e të porsalindurit.<sup>11</sup> Shpesh në rastet e dyshuara për infeksion, nisat terapia empirike me antibiotikë, deri në pritje të rezultateve të testeve të përdorura për diagnozë, ndër to edhe të hemokulturës së kosideruar si “Gold standard” për diagnozën e sepsisit të provuar, duke u përpjekur në këtë mënyrë, me fillimin e hershëm të trajtimit, të përmirsohet prognoza dhe të ulet vdekshmëria në këto grupe pacientësh. Në vendet e zhvilluara rreth 4.0–7.4% e të porsalindurve të dyshuar për sepsis trajtohen me antibiotikoterapi empirike intravenoze të paktën 72 orë, edhe pse në këto vende prevalenca e sepsisit të provuar (me hemokulturë pozitive) është më pak se 1 për 1000 lindje gjallë.<sup>10,11,12</sup> Kjo tregon se antioikoterapia empirike është e panevojshme në shumicën e neonatëve, duke rritur ditëqëndrimin në spital, ekspozon ndaj rrisqeve të panevojshme të porsalindurit,*

bën selektimin e florës duke çuar në krijimin e rezistencave mikrobike, me pasojë rritjen e kostove nga përdorimi i panevojshëm i burimeve dhe mjeteve.<sup>13,14,15</sup>

Në këtë epokë të rezistencës në rritje ndaj antibiotikëve, OBSH ka theksuar nevojën urgjente të reduktimit të përdorimit të panevojshëm, apo shkurtimit sa të jetë e mundur, të antibiotikëve, sidomos në periudhën neonatale.<sup>16</sup> Kjo kërkon një konfirmim/përjashtim sa më të shpejtë të diagnosës së sepsisit në periudhën neonatale. Për këtë nevojiten mënyra dhe teste diagnostike me sensitivitetet dhe specificitetet më të lartë dhe që të shkurtojnë kohën e diagnozës. Hemokultura “Gold standard” i vendosjes së diagnozës ka sensitivitetet të ulët pasi ndikohet nga shumë faktorë dhe kërkon kohë(>72 orë).<sup>17,18</sup> Përdorimi i vetëm ose i kombinuar i testeve të tjera laboratorike, për të shkurtuar kohën e diagnozës mbetet domosdoshmëri. Në këto kushte prej vitesh janë në studim teste jo specifike citokinat dhe biomarkues të ndryshëm ku me interes dhe premtuese duket Prokalçitonina (PCT).<sup>19</sup>

Assicot et al. qenë të parët që në 1993, treguan se PCT rritet shpejt pas shpërthimit të një infeksioni bakterial dhe sepsisit dhe ka karakteristikat e proteinave të fazës akute të inflamacionit, hormoneve dhe citokinave. PCT rritet nga 2-4 orë nga çlirimi i endotoksinave, arrin pikun pas 6 orësh dhe qëndron në një përqëndrim plato nga 8-24 orë. Meta-analiza të ndryshme kanë vërtetuar rolin e saj si markues i besueshëm për vendosjen e diagnozës së sepsisit neonatal.<sup>19,20,21,22,23,24</sup> Megjithatë kërkohet një vlerësim i kujdesshëm klinik dhe i testeve laboratorike në të gjitha rastet me hemokulturë negative. Përjashtimi i diagnozës së sepsisit do të mundësojë minimizimin e përdorimit të antibiotikëve me gjithë pasojat e përmëndura më sipër.<sup>24</sup>

## RËNDËSIA

- Shkalla e sëmundshmërisë dhe vdekshmërisë së sepsisit neonatal mbetet e lartë, pavarësisht përsosjes së metodave diagnostikuese, perfeksionimit të teknikave jetëshpëtuese dhe përdorimit të antibiotikëve të gjeneratave të reja. Kjo incidencë varion nga 7.7-11.5 për 1000 lindje gjallë në vendin tonë vs 5 për 1000 lindje gjallë në vendet e zhvilluara me predominim në preterm 9.8- 13.7 për 1000 lindje gjallë. Infeksioni në shërbimin tonë zë 10 % të sëmundshmërisë së përgjithshme rreth 20-30 % të vdekshmërisë. Në të porsalindurit në term vdekshmëria nga sepsisi ka qenë 26.7% , ndërsa në të porsalindurit prematurë nga 50-80 % në varësi të grupmoshës dhe grupeshës vs 30-40 % mortalitet nga sepsisi në vendet e zhvilluar.
- Përsosja e mënyrave diagnostikuese të sepsisit në periudhën e të porsalindurit, do të na ndihmojmë të ulim vdekshmërinë, por edhe të përmirësojmë nivelin e kujdesit në të porsalindurit që trajtohen me antibiotikoterapi. Duke vendosur sa më herët diagnozën reduktojmë numrin e pacientëve që trajtohen më gjatë pa qenë e nevojshme me antibiotikë, shoqëruar kjo me gjithë pasojat që e shoqërojnë.
- Është i pari studim i këtij lloji në vendin tonë.

# **KAPITULLI 1**

## **TË DHËNA MBI SEPSISIN NEONATAL DHE DIAGNOZËN E TIJ**



## 1.1. PËRKUFIZIMI I SEPSISIT NEONATAL

1.1.1. Konferenca Pediatrike Ndërkombëtare mbi Konsensusin e Sepsisit.<sup>30</sup>  
Ekspertë mbi sepsisin dhe studiues nga Kanada, Franca, Holanda, UK dhe USA modifikuan përkufizimin e adultëve të Sindromës së Përgjigjes Inflammatorë Sistemike (SIRS). Përkufizimi i Sepsisit në moshën fëmijënore dhe Neonatale është i ngjashëm me atë të adultit por parametrat si frekuenca respiratore (FR), frekuenca kardiake (FK), dhe indekset hematologjike lidhen me moshën e fëmijës.<sup>30,31</sup> Kështu:

*Sepsisi neonatal konsiderohet si një sindrom klinik i karakterizuar nga një zinxhir ngjarjesh inflamatorë dhe joinflamatorë, reaksionesh humorale dhe qelizore dhe njëkohësisht edhe ndryshimeve hemodinamike që pasojnë.*<sup>4,30,31</sup>

Psh SIRS përcaktohet si prania e 2 nga katër kriteret e mëposhtëme:

- 1) alterime të temperaturës trupore (hipo/hipertermi)
- 2) takikardi/bradikardi (alterime hemodinamike)
- 3) rritje të FR > 60/min dhe/ose apnoe
- 4) leukocitoze mbi 25 000/mm<sup>3</sup> ose leukopeni nën 5000/mm<sup>3</sup>

1.0.2. “Sepsis klinik”- nuk ka një përkufizim të përbashkët, por shumica e klinikistëve dhe studiuesve të fushës, quajnë sepsis klinik gjendjen klinike të foshnjës kur hemokultura apo kulturat e thella të tjera rezultojnë negativ, por foshnja ka klinikë evokuese për sepsis.<sup>31,32,33,34</sup>

1.0.3. “Sepsis i sigurt /i provuar”- shenja klinike evokuese për sepsis, alterime të indekseve laboratorike dhe hemokultura /ose kulturat e tjera të thella pozitive.<sup>34</sup>

1.0.4. “Sepsis i dyshimtë”-shenja klinike jo të qarta ose alterime të indekseve laboratorike.<sup>31,34</sup> Kulturat e thella negative.

## 1.2. EPIDEMIOLOGJIA E SEPSISIT NEONATAL

Sepsis neonatal është një nga shkaqet më të shpeshta të sëmundshmërisë dhe vdekshmërisë sidomos në vendet në zhvillim, si vendi ynë, me mundësi të kufizuara financiare dhe me një nivel jo të përshtatshëm të ofrimit të kujdesit shëndetësor sidomos antenatal. Kështu që një vendosje e hershme e diagnozës është mjaft e rëndësishme, si për të vendosur trajtimin me antibiotikët e përshtatshëm dhe në kohën e duhur, në mënyrë që të reduktohen pasojat e tij mbi shëndetin e të porsalindurit, vdekshmëria gjithashtu.<sup>24,25</sup>

Meqenëse hemokultura ka një ndjeshmëri/sensitivitet të ulët në sepsisin neonatal<sup>3</sup>, shumë foshnja me shenja klinike të sepsisit, por një hemokulturë negative, konsiderohen me sepsis. Kjo gjendje quhet sepsis klinik, ose sepsis i mundshëm apo i dyshuar<sup>4-6</sup>, por pa një përcaktim të qartë; kjo edhe pasi shenjat klinike të sepsisit neonatal janë jo specifike.<sup>7</sup>

Shpeshtësia e sepsisit neonatal varion nga 1 në 10 për 1000 lindje gjallë, por nuk ka studime të gjera dhe studimet aktuale janë të fokusuara në foshnjat me rrezik të lartë, siç janë foshnjat e lindur parakohe ose VLBË, dhe kryesisht në në vendet e zhvilluara.<sup>7-14</sup> Është edhe më e vështirë të gjenden të dhëna të sepsisit neonatal për vendet në zhvillim, por nga të dhënat e raportuara kjo shpeshtësi varion midis 2 deri 50 për 1000 lindje gjallë. Vështirësia në vendosjen në kohë të diagnozës (specifikat klinike), mungesa e mjeteve të hershme dhe të përshtatshme të diagnozës, sidomos në vendet në zhvillim, qasja e kufizuar për terapinë e duhur; bëjnë që 99% e 4 milion vdekjeve neonatale vjetore në botë, të ndodhin në vendet në zhvillim dhe 26% e këtyre vdekjeve shkaktohen nga infeksionet e rënda.<sup>15,16</sup>

Por edhe në vendet e zhvilluara megjithë sofistikimin e mjeteve diagnostikuese, përdorimin e mjeteve terapeutike nga më të përsosurat, sepsisi neonatal mbetet ende ndër shkaqet kryesore të sëmundshmërisë dhe vdekshmërisë neonatale.<sup>8,17,18</sup>

Roli i saktë i infeksionit në ecurinë klinike të një foshnje të sëmurë është i vështirë të përcaktohet, pasi shumë nga këto foshnja kanë edhe shumë faktorë të tjerë rreziku. Por në dy studime të mëdha amerikane dhe një studim izraelit, vdekshmëria ishte afërsisht dy deri në tre herë më e lartë për foshnjat edhe me sepsis të hershme ose të vonë. Për të dy të dy format e sepsisit (EOS, LOS), vdekshmëria është më e lartë kur patogeni (shkaktari) është gram-negativ sesa gram-pozitiv.<sup>8,18,19</sup>

Sepsis gjithashtu shoqërohet me rritje të kostove dhe një rrezik të lartë të sëmundshmërisë neonatale. Një studim i vitit 2004 nga Rrjeti i Oksfordit Vermont vlerësoi se një episod septik zgjat kohën e qëndrimit në spital me afërsisht 7 ditë me një kosto prej 10 000 dollarë amerikanë, ndërsa Chen et al.<sup>26,27</sup> raportoi një rritje të ngjashme në kohën e qëndrimit (por me një kosto më të ulët) nga një studim në Kinë. Për të shmangur këto shpenzime dhe vdekshmërinë, ka një interes në rritje për të parandaluar infeksionet neonatale, dhe ka prova që rutinat e rrepta të higjienës mund të jenë masa efektive për të parandaluar sepsisin nosocomial (LOS). Përdorimi si

profilaksi e antibiotikëve intrapartum mund të parandalojnë fillimin e hershëm të sepsisit, sidomos nga Streptokoku i Grupit B (GBS).<sup>28,29</sup>

### 1.3. KLASIFIKIMI I SEPSISIT NEONATAL

Në varësi të kohës së shfaqjes së infeksionit dhe mënyrës së transmetimit infeksionet/sepsis neonatal klasifikohet në: Sepsis i hershëm (Early Onset Sepsis-EOS) dhe Sepsis i vonë/nozokomial (Late Onset Sepsis-LOS).<sup>31,32,33,34,35,36</sup> (Tab.1)

Tabelë 1 Klasifikimi i Sepsisit Neonatal <sup>31,32,33</sup>			
Lloji i Sepsisit	Koha e shfaqjes	Transmetimi	Shkaktari
EOS	< 48-72 orë nga lindja	Vertikal	<u>Neonat në term:</u> GBS, <i>Enterococci</i> , <i>L. monocytogenes</i> <u>Neonat Preterm:</u> GBS, <i>E. coli</i> , <i>H. influenzae</i> , gram-negative bacilli
LOS	>72 orë deri 28 ditë nga lindja	Sekondar (mjedisi, manipulimet, procedurat mjekësore)	GBS, <i>S. aureus</i> , Coagulase-negative staph ( <i>S. epidermidis</i> ), <i>Serratia</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Candida species</i>

#### 1.3.1. SEPSISI I HERSHËM (EOS)

EOS normalisht konsiderohet si një transmetim vertikal i transmeuar nga nëna tek fëmija përreth (para/gjatë) lindjes. Në shumicën e EOS shkaktarë janë patogjenët e pranishëm në florën gjenitale të nënës që ngjitet në fetus përmes membranave amniotike. Faktorët e rrezikut për EOS përfshijnë:

- 1) Faktorët amtar të rrezikut:<sup>37,38</sup>
  - a. Plasje e parakohshme e membranave (PROM) > 18 h.
  - b. Aktivitet lindje > 15 orë
  - c. Infeksion urinar i pashëruar
  - d. Ethja amtare (> 38°C)
  - e. Korioamnioniti
  - f. Leukocitoza amtare > 18 000/mm<sup>3</sup>
  - g. Kolonizim anormal i vaginës (GBS, herpes etj.)
  - h. Vizita të shpeshta vaginale.

- i. *Ndërhyrje obstetrikale invazive.*
- j. *Likidi amniotik i ngjyrosur mekonial*

2) Faktorët neonatalë të rrezikut.<sup>37,38</sup>

- a) Brishtësia fiziologjike e të porsalindurit
- b) Moshë e vogël e barrës.<sup>5,6, 39</sup>
- c) Peshë në lindje. Rreziku rritet në fëmijët me peshë të vogël në lindje dhe shkon në .<sup>5,6</sup>
  - ✓ 5.99/1000 per PL<1500 gr
  - ✓ 2.51/1000 per PL 1500-2500 gr
  - ✓ 0.89/1000 per PL >2500gr

Mortaliteti në fëmijët me sepsis rritet me uljen e peshës së lindjes. Ky mortalitet është 2 herë më i lartë në foshnjat me PL<1500gr vs PL1500-2500 gr dhe 7 herë më i lartë krahasuar me PL >2500gr.

- d) Asfiksia perinatale (Apgar <6 në min. 5<sup>-të</sup>).<sup>37,38</sup>
- e) Procedura invazive (linjë venoze, kateterizim, intubim, aspirim, ushqyerje me sondë).<sup>37,38</sup>
- f) Seksi mashkull. Foshnjat meshkuj janë herë më të rrezikuar se ato femra.<sup>37,38</sup>

Shkaktari më i shpeshtë i EOS mbetet GBS në foshnjat e lindura në kohë.<sup>40</sup> Sipas udhëzimeve të Qendrës Amerikane për Kontrollin e Sëmundjeve, depistohen më tëpërvektalë gjithë shtatëzetat mbi 35 javë moshë barre (Konsensusi i 2002). Këto udhëzime kanë ulur shkallën e infeksionit nga GBS tek foshnjat në USA nga 1.7 / 1000 lindje në 1990 në 0,4 / 1000 lindje në 2005.<sup>40</sup>

### 1.3.2. SEPSISI I VONË (LOS)

LOS ose infeksioni nosocomial është një ndërlikim i kujdesit intensiv neonatal. LOS prek kryesisht foshnjat e lindur para kohe ose me peshë të ulët në lindje pas ditës së 3<sup>të</sup> të jetës dhe më shpesh pas javës së 2<sup>të</sup> të jetës me një shpeshësi deri 36% në moshat e barrës nga 26<sup>të</sup>-32<sup>të</sup>.<sup>41,42,43,44</sup>

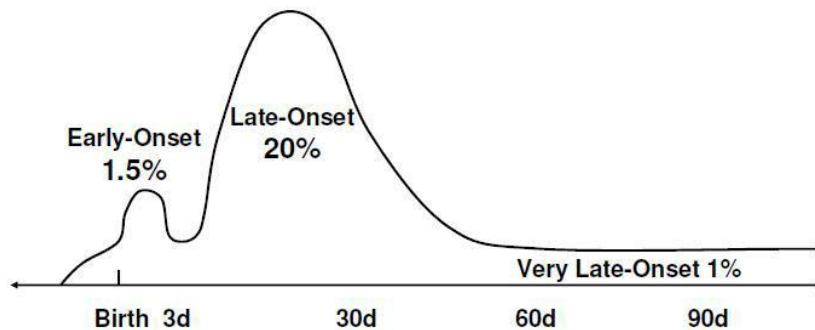


Fig 1. Clin Microbiol Rev. 2004; 17 (3): 638-680

Faktorët e rrezikut që shoqërohen normalisht me LOS janë lindjet para kohe, peshë e ulët e lindjes, seksi mashkull, niveli i ulët i IgG në serum, ventilimi mekanik, trajtimi me dexamethasone, përdorimi i zgjatur i kateterëve intravaskular, ushqyerja parenterale dhe ushqyerja e vonuar enterale.<sup>41,43,45-48</sup> Shkaku më i zakonshëm i LOS është Stafilokoku Koagulazë Negativ (CoNS), i cili në shumë studime është gjetur si shkaktar në 50% të rasteve LOS.<sup>42</sup> Të tjerë janë Stafilokoku aureus, Streptokoku i Grupit B, Enterokoku, Escherichia coli, Klebsiella dhe Pseudomonas.<sup>45-48</sup>

## 1.4. DIAGNOZA E SEPSISIT NEONATAL

### 1.4.1. KLINIKA

Diagnoza e sepsisit neonatal mbetet e vështirë<sup>32,33,34</sup>. I porsalinduri qoftë në term apo i lindur parakohe e ka të pamundur të kufizojë “invazionin” bakterial, për shkak të papjekurisë fiziologjike të sistemit imunitar. Në këtë mënyrë infeksioni është i gjeneralizuar, në formë septicemie, me prekje multiorganore, duke bërë që klinika të jetë jospecifike.<sup>49,50,51</sup> Kjo vështirëson diagnozën..<sup>55</sup>

Sepsisi mund të manifestohet me:<sup>12,52,53,54</sup>

- i. Shenja respiratore (distress respirator, bradipnoe, apnoe).
- ii. Alterime hemodinamike (takikardi >180/min, bradikardi <80/min, hipotension arterial, perfuzion periferik i ulur, kohë rekolorimi e zgjatur > 5sek.).
- iii. Shenja gatro-intestinale (të vjella, intolerancë gastrike, ileus).
- iv. Shenja të prekjes së sistemit nervor (letargji, irritabilitet, hypotoni, konvulsione).
- v. Kontroll jo i mirë i temperaturës trupore (hipertermi >38<sup>0</sup>C, hipotermi <35.5<sup>0</sup>C).

### 1.4.2. Nuk ekziston një markues ideal, apo një test i vetëm për vendosjen e diagnozës së sepsisit neonatal.<sup>55</sup>

*Karakteristika të një testi ideal do të ishin :<sup>66</sup>*

#### 1.4.2.1. Karakteristikat klinike

- A. Sentivitet i lartë (deri 100%!!!!)
- B. Specificitet i lartë (>85%)
- C. PPV >85%
- D. NPV sa më afër 100%
- E. Të dedektojë sa më herët infeksionin
- F. Të monitorojë terapinë

#### 1.4.2.2. Karakteristika laboratorike

- A. Të jetë i qëndrueshëm, të ketë gjysmë –jetë të mjaftueshme për tu kapur dhe monitoruar në gjak (periudha dritare).
- B. Të jetë i matshëm
- C. Të kërkojë sasi minimale të kampionit për tu matur.
- D. Të matet në mënyrë sa më të thjeshtë
- E. Kohë të shkurtër për të marrë rezultatin
- F. Kosto të ulët

#### 1.4.3. Testet specifike= hemokulta “gold standard”.<sup>4,32,57</sup>

- i. Nevojitet 1-2 ml gjak i marrë në ose në kordonin umbilical, ose në katerin arterial, ose në venë periferike.
- ii. Koha e rezultatit: Rezultati merret pas 72 orësh nga marrja dhe sensitiviteti është i ulët pasi:
  - a. Mund të kontaminohet (procedurë jo korrekte e marrjes)=fals pozitiv
  - b. Sasi e pamjaftueshme gjaku (në të porsalindur sasia shpesh nuk arrihet)=fals negativ
  - c. Përdoren antibiotikë para lindjes nga nëna=fals negativ

#### 1.4.4. Testet jospecifike=Biomarkuesit e infeksionit.<sup>32,58</sup>

##### 1.4.4.1. Hematologjikë

Testet hematologjike janë të parat dhe më të përdorshmet në praktikën e përditshme nga klinikistët. Referohen sensitivitete dhe specificitete të ndryshme të këtyre markuesve.<sup>53,65,67,68</sup>

(Tabela 2)

##### 1. Numri i leukociteve (ËBC) dhe formula leukocitare.<sup>57</sup>

- a. Numri total i  $\text{ËBC} < 5000/\text{mm}^3$  dhe  $> 20000/\text{mm}^3$ .  
ËBC ka vlerë të ulët prediktive positive (PPV).  
Vlera totale e leukociteve ka një sensitivitet të ulët që varion nga 17-67%<sup>60-63</sup> në diagnozë pasi ato ndikohen nga shumë evente perinatale (induksion, asfiksia, likidi amniotik mekonial, detresi respirator etj).<sup>57,64</sup>
- b. Indekset e neutrofileve të dobishme për të përjashtuar foshnjat e painfektuara.
  - i. Numri absolut i neutrofileve ka PPV dhe sensitivitet të ulët. Ndikohen nga

induksioni, asfiksia, likidi amniotik mekonial, detresi respirator etj) <sup>61,62</sup>

- ii. Raporti: **Forma të papjekura/numri total i neutrofileve(I/T)>0.2** ka PPV të ulët , por vlerë predictive negative të lartë (NPV) deri 98%. <sup>32,34,56,59,61,62</sup>

2. **Trombocitet** (numri)PLT< 100.000/mm<sup>3</sup>.  
 PLT<100,000 /mm<sup>3(5,6)</sup>. Jo specifike në sepsisin e hershëm por vlerat e ulëta janë indikator i sepsisit të vonë. <sup>65</sup>

Tabelë 2 <sup>67</sup>

	Sensitivity (%)			Specificity (%)			PPV (%)			NPV (%)		
	S	PS	S+PS	S	PS	S+PS	S	PS	S+PS	S	PS	S+PS
Total WBC count	56.2	83.33	43.18	91.66	91.66	86.36	85.71	25	86.36	70.21	75	56.89
Total PMN count	90.62	75	86.36	72.22	72.22	79.16	74.35	47.36	79.16	89.65	89.65	81.25
Immature: PMN count	96.87	75	90.90	91.66	91.66	93.02	91.17	75	93.02	97.05	91.66	89.18
Immature: Total PMN ratio	93.75	83.33	90.90	94.44	94.44	95.23	93.75	83.33	95.23	94.44	94.44	89.47
Immature: Mature PMN ratio	53.12	41.66	50	97.22	97.22	95.65	94.44	83.33	95.65	70	83.33	61.4
Degenerative changes	78.12	58.33	72.72	94.44	94.44	94.11	92.59	77.77	94.11	82.92	87.17	73.91
Platelet count	81.25	41.66	70.45	94.44	94.44	93.93	92.85	71.42	93.93	85	82.92	72.34

PPV – Positive Predictive Value; NPV – Negative Predictive Value; S – Sepsis; PS – Probable Sepsis; S+PS – Sepsis+probable sepsis; WBC – White blood cell; PMN – Polymorphonuclear neutrophils

#### 1.4.4.2.

Proteinat e fazës akute  
 Proteina C reaktive(CRP) <sup>69,70,71</sup> = Më gjerësisht e përdorur. Rritet rreth 8 orë pas fillimit të procesit kryesisht inflamator në ndikimin e IL-6. Prodhimi i saj inicohet nga citokinat proinflamatore në hepar. Ka sensitivitet të ulët(14-68%)<sup>69</sup> në lindje dhe në të lindurit parakohe. Ka vlerë kryesisht përjashtuese në diagnozë. NPV arrin 75-99% në rastet kur persistojnë vlerat normale.<sup>63</sup> Shërben edhe për ndjekjen e terapisë.<sup>27,69,70,71</sup>

#### 1.4.4.3.

Citokinat proinflamatore = IL-6, IL-8, TNF-α IL-6 rritet shumë shpejt pas një eventit septik, ka sensitivitet të lartë, por gjysmë-jetë plazmatike të shkurtër çka e bën të pamatshme në serum për të ndjekur terapinë apo ecurinë e sëmundjes. E njëjta gjë



edhe për të tjerat që kanë më tepër interes në studime sesa në praktikën e përditshme.<sup>27,71,72</sup>

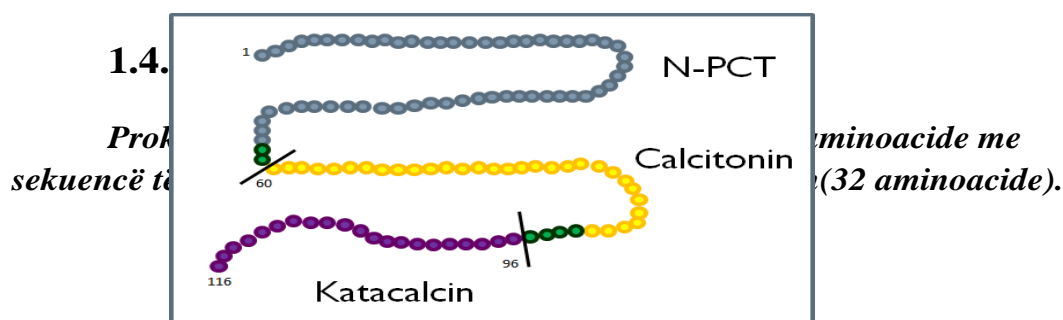
**Tabelë 3:** <sup>72</sup>

Accuracy of diagnostic tests or combinations of tests for early onset neonatal sepsis

Diagnostic test	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
<b>Antenatal</b>				
Amniotic TNF $\alpha$ $\geq$ 41 pg/ml <sup>6</sup>	82	79	47	95
PCR for genomic DNA in amniotic fluid <sup>45</sup>	100	100	100	100
<b>Postnatal</b>				
CRP <sup>15</sup>	60-82	93-96	95-100	75-87
CRP, FBE, gastric aspirate <sup>18</sup>	97	61	53	98
Procalcitonin <sup>2, 20</sup>	82-100	87-100	86-98	93-100
CD11b <sup>24</sup>	96-100	81-100	22-100	100
CD64 <sup>23</sup>	64-97	72-96	64-88	84-98
CD64, IL6 or CRP <sup>23</sup>	81-97	71-87	63-74	86-98
GCSF $\geq$ 200 pg/ml <sup>4, 28</sup>	95	73	40	99
Umbilical cord IL6 <sup>4, 31</sup>	87-90	93	93	93-100
IL6 <sup>4, 32</sup>	67-89	89-96	84-95	77-91
IL6 and/or CRP <sup>4, 32</sup>	93	88-96	86-95	95
IL8 <sup>4, 32</sup>	80-91	76-100	70-74	91-95
IL8 and/or CRP <sup>27</sup>	80	87	68	93
PCR for genomic DNA in blood culture <sup>44</sup>	100	100	100	100

PPV, Positive predictive value; NPV, negative predictive value; TNF $\alpha$ , tumour necrosis factor  $\alpha$ ; CRP, C reactive protein; FBE, full blood examination; GCSF, granulocyte colony stimulating factor; IL6, interleukin 6; IL8, interleukin 8; PCR, polymerase chain reaction.

#### 1.4.4.4. Prokalçitonina(PCT)



- i. Kodohet nga gjeni CALC-1 i lokalizuar në kromozomin e 11.
- ii. Shprehet në mënyrë specifike për indet (prodhuar kryesisht nga monocitet dhe hepatocitet):
  1. Rregullon nivelet e kalçiumit. PCT sintetizohet në peptide më të vegjël dhe kalcitoninë të maturuar që ruhet në granula sekretore dhe sekretohet në gjak për të rregulluar përqëndrimet e kalçiumit dhe fosforit.
  2. Në mungesë të infeksionit: Transkriptimi i gjenit CALC-1 në inde jo neuroendokrine është i suprimuar, përveç qelizave C të gjëndrës tiroide që prodhojnë pararendësin e kalcitoninës në individë të shëndetshëm dhe jo të infektuar. Gjeni CALC-1 në qelizat C të tiroides shkaktohet nga niveli i ngritur i kalçiumit, glukokortikoidi, peptidi i lidhur me gjenet kalcitoninë (CGRP), glukagoni, gastrina ose stimulimet  $\beta$ -

adregenike. Praktikisht, të gjitha PCT të formuara në qelizat C të tiroides shndërrohen në kalçitoninë në mënyrë që asnjë PCT të mos lëshohet në qarkullim. Prandaj, niveli i PCT në subjektet e shëndetshme është shumë i ulët (0.05 ng / mL) por sinteza inflamatore e PCT është e pavarur nga mekanizmat e mësipërm.<sup>75</sup>

3. Në prani të infeksionit: indet jo-neuroendokrine (indet parenkimale dhe llojet e qelizave të diferencuara) shprehin gjenin CALC-1 për të prodhuar nivele të rritura të PCT; funksioni i kësaj rritje aktualisht nuk dihet. Gjatë inflamacionit, PCT prodhohet kryesisht nga dy mekanizma alternative; rruga e drejtpërdrejtë e shkaktuar nga lipopolisakaridet (LPS) ose metabolite të tjerë toksike të çliruara nga mikrobet dhe rruga indirekte e shkaktuar nga ndërmjetësues të ndryshëm inflamatorë si IL-6, TNF- $\alpha$ , etj (Figura. 2).<sup>75</sup>

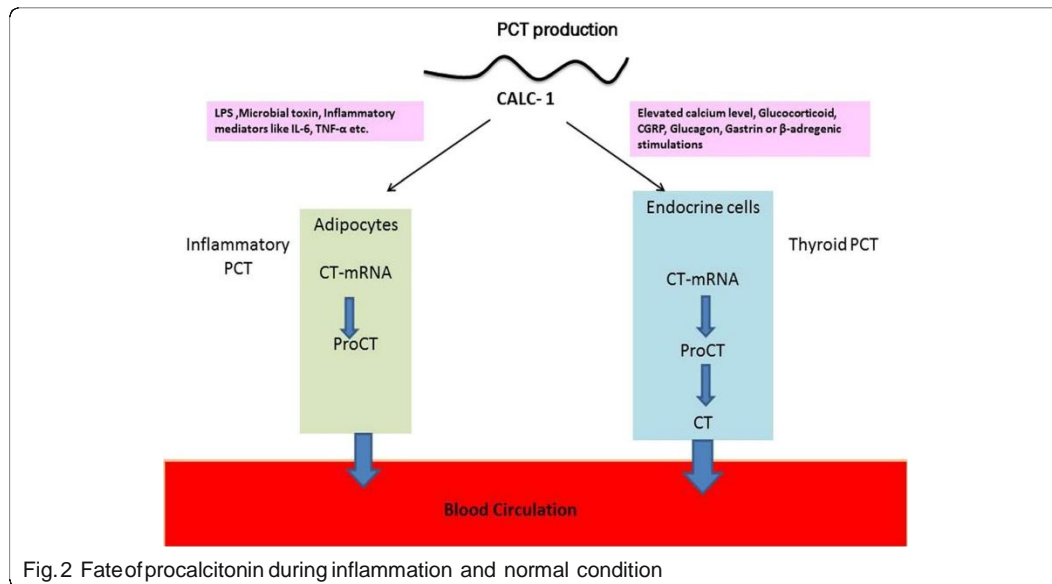


Fig.2 Fate of procalcitonin during inflammation and normal condition

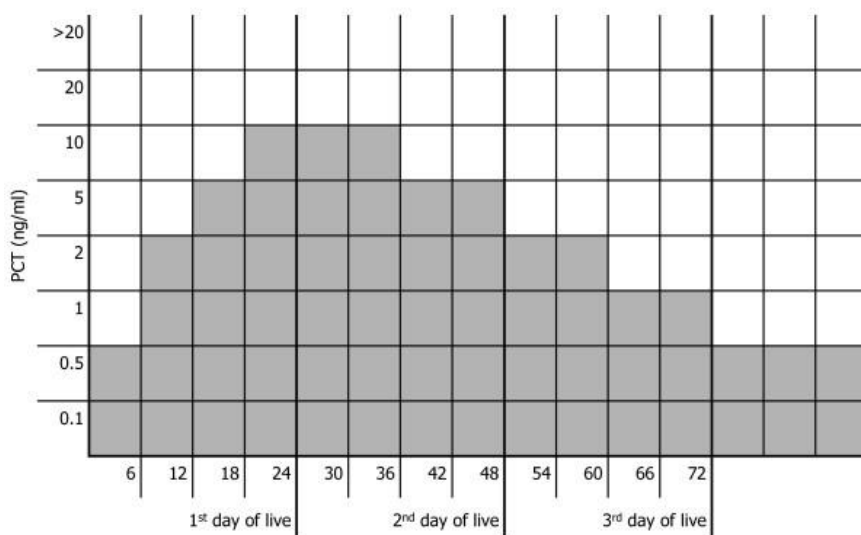
Assicot et al. që në 1993 treguan për herë të parë lidhjen midis niveleve të larta të PCT dhe pacientëve më shenja të sepsisit. Në punimin e kryer në foshnja dhe fëmijë deri 12 vjeç ata gjetën se PCT nuk rritej në infeksionet virale dhe vlerat e saj uleshin ndjeshëm me fillimin e antibiotikoterapisë.<sup>76</sup>

#### 1.4.4.4.2. Kinetika e PCT në foshnja

Prej vitesh shkencëtarë dhe klinikistë të vendeve të ndryshme të botës janë përqëndruar në studimin e biomarkuesve të ndryshëm të sepsisit neonatal. PCT ka ngjallur interes për shkak të të dhënave premtuese në lidhje me një sensitivitet dhe specificitet më të lartë në diagnozën e sepsisit neonatal në raport me biomarkuesit e tjerë si CRP apo IL-6, IL-8 dhe citokinave të tjera.<sup>4,11,12</sup> Një meta-analizë e gjerë e cila vlerësoi nivelet e PCT në gjakun e kordonit umbilikal të foshnjave të dyshuara për infeksion, sugjeroi se matja e hershme PCT, mund të çojë në diagnostikimin e hershëm të sepsisit. Sensitiviteti shkonte në 78% për PCT e matur në kordonin umbilikal, ndaj 70% për PCT e matur 24-48 orë nga lindja.<sup>77</sup> Sensitiviteti arrinte në 89% kur matja bëhej brenda orës së 12<sup>te</sup> të jetës.<sup>78</sup>

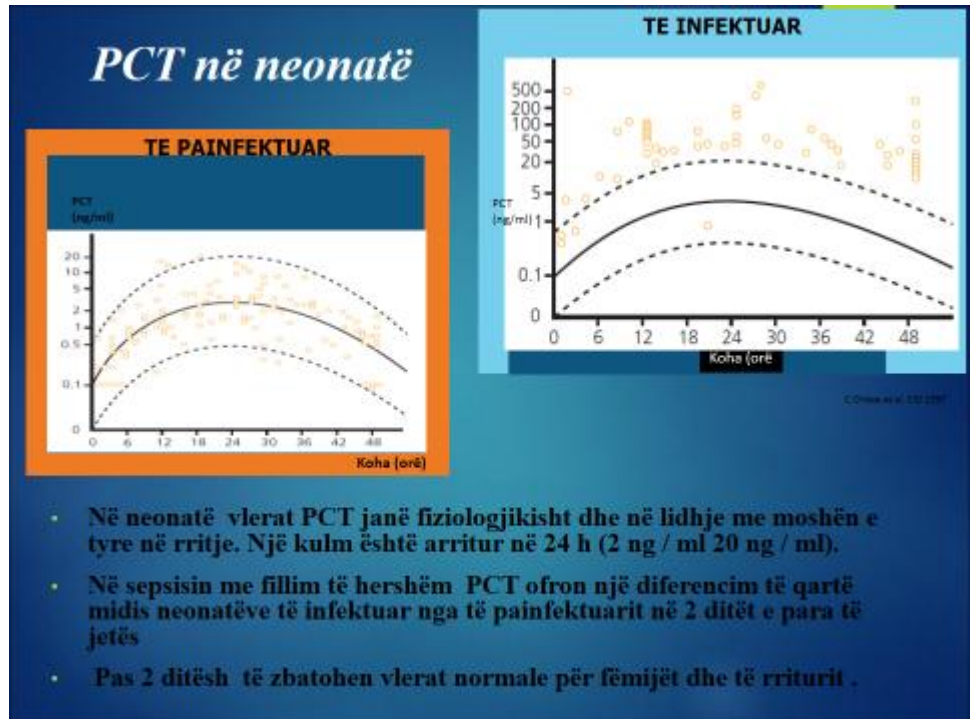
- i. Në foshnjat e painfektuara, të shëndetshme, ka një rritje fiziologjike të niveleve të PCT, që ndodh nga 24-48 orët e para të jetës, ndoshta që lidhet me përshtatjen me jetën ekstrauterine.<sup>32,33,34,59,79</sup>
  1. PCT arrin pikun në orën 18-30<sup>te</sup> të jetës dhe normalizohet në orën e 42-48<sup>te</sup> të jetës.
  2. Ka gjysmë jetë plazmatike të shkurtër në gjakun periferik ~24-30 orë.<sup>32,80</sup>
- ii. Vlerat PCT nuk ndikohen nga mosha e barrës.<sup>34,59,79</sup>
- iii. Nivelet e PCT rriten shpejt ndaj endotoksinave bakteriale, brenda 3-4 orësh, për të arritur nivelet maksimale pas ~ 18-24 orësh, për të qëndruar të larta për të paktën 24-48 orë.<sup>81</sup>
- iv. Eventet jo infektive (detresi respirator, asfiksia, etj) ndikojnë më pak në rritjen e vlerave të PCT, krahasuar me biomarkuesit e tjerë.<sup>21,34,59</sup>
- v. Si cut-off për diagnozën e sepsisit përdoren vlerat nga 0.5- 2 ng/mL.<sup>79</sup>

vi. Duhet marrë parasysh vlera referencë që lidhën me moshën (orë-ditë jetë) të të porsalindurit.<sup>32,33,34,59,79</sup> (Figura 3. 4)<sup>12</sup>



**Figura 3. PCT cut-off sipas moshës së foshnjës**

**Figura 4. Kinetika e PCT në të porsalindur**



#### **1.4.4.4.3. Roli i PCT në diagnozën e hershme të sepsisit neonatal (Revië e Literaturës)**

##### **Metoda**

##### *Burimet e të dhënave*

U realizua kërkim sistematik në PubMed, Scopus, dhe në bazat e të dhënave në bibliotekën e Cochrane. Termat e përdorur për kërkim në PubMed ishin: PCT dhe sepsis neonatal ose infeksion neonatal. Termat e kërkimit që u aplikuan në Scopus dhe bibliotekën Cochrane ishin “PCT dhe sepsis” dhe “PCT” respektivisht.

##### ***Kriteret e përzgjedhjes së studimeve përfshinin:***

Studime prospektive të realizuar në të porsalindurit e rrezikuar për infeksion, apo me shenja të infeksionit, kur nevojitet fillimi i antibiotikoterapisë.

PCT duhej të ishte matur në kampionët e gjakut të të porsalindurve që sapo të dyshohej sepsis (rrezik amtar, neonatal, apo shenja që evokonin infeksion), përpara administrimit të antibiotikëve.

##### ***Kriteret e përjashtimit***

Abstraktet dhe punimet e papërfunduara.

Studimet retrospektive, studimet e realizuara në kafshë, dhe ato me të dhëna të paplota u përjashtuan nga vlerësimi.

### *Nxjerrja e të dhënave*

Të dhënat e nxjerra nga studimet e përzgjedhura i referohen llojit të projektit të studimit, madhësisë dhe karakteristikave të popullsisë në studim, numrit të pacientëve me vendosje të hershme /të vonshme të sepsisit, si dhe numrit dhe karakteristikave specifike të pacientëve në të dy grupet.

U nxorrën të dhënat specifike në lidhje me nivelin e cutoff në serum të PCT së vlerësuar, sensitivitetin/specificitetin, dhe vlera prediktive pozitive/negative e PCT për diagnozën e sepsisit neonatal.

### **Rezultatet**

#### *Procesi i përzgjedhjes së studimeve*

Kërkimi në PubMed gjeneroi 623 artikuj, nga të cilët 28 rezultuan të përshtatshëm për t'u përfshirë në këtë përmbledhje. Kërkimi i kryer në Cochrane nuk dha artikuj shtesë që plotësonin kriteret. Kërkimi në bazën e të dhënave në Scopus identifikoi një studim që plotësonte kriteret. Rezultuan gjithsej 29 artikuj të përshtatshëm për t'u përfshirë në këtë studim.<sup>5-33</sup>

#### *Cilësia metodologjike e studimeve të përfshira*

U përzgjedhën studime që kishin përdorur kriteret e njëjta dhe të standartizuara të besueshme, si për kriteret e përfshirjes në studim, ashtu edhe për diagnozën.

Në Fig.5 janë përmbledhur rezultatet e vlerësimit metodologjik për totalin e 29 studimeve të përfshira në meta-analizë.

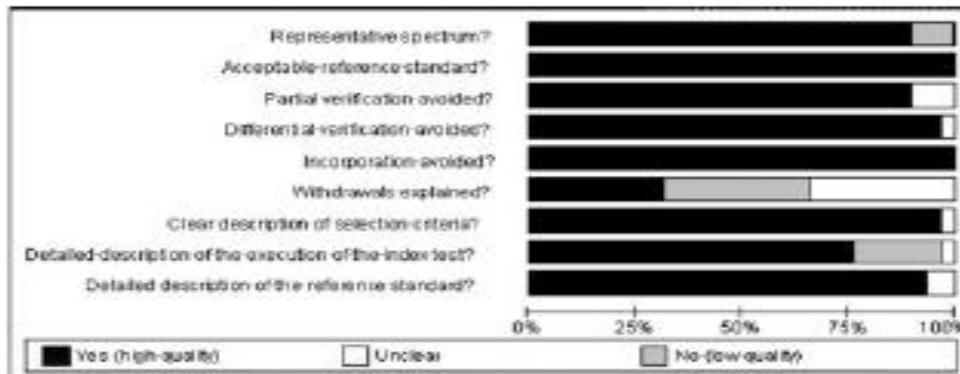


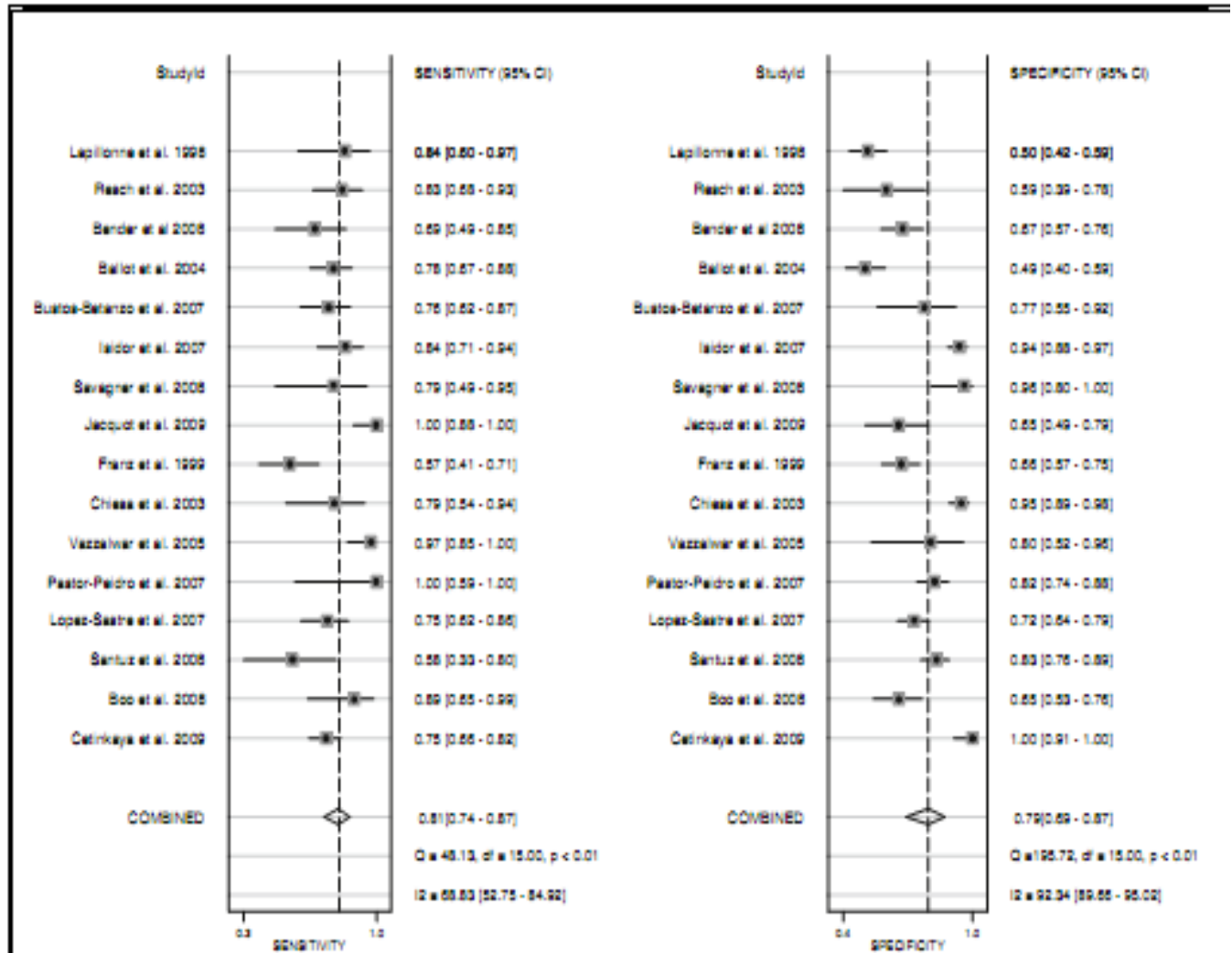
Fig.5.Paraqitja grafike e cilësisë së metodologjisë së punimeve.

#### *Saktësia diagnostike e PCT*

Në analizën primare u përfshinë 16 studime, që përfshinin një total prej 1,959 neonatësh.

5-8,11,12,14,15

Sensitiviteti (95% CI) i PCT për diagnozën e sepsisit neonatal ishte 81% (74–87%), dhe specificiteti ishte 79% (69–87%) (Fig. 6).



*Fig.6. Vlerësimi i sensitivitetit dhe specificitetit me anë të meta-analizës për të gjitha punimet e analizuar të marra së bashku.*

Raporti i odds diagnostic (95% CI) ishte 16 (8–32), ndërsa raport-gjasat dhe negative (95% CI) ishin respektivisht 3.9(2.5–6.0) dhe 0.24(0.17–0.34). Zona nën kurbën HSROC (95% CI) për PCT ishte 0.87 (0.84–0.90) (Fig. 7). Indeksi I2 (95% CI) ishte 96% (92–99%).



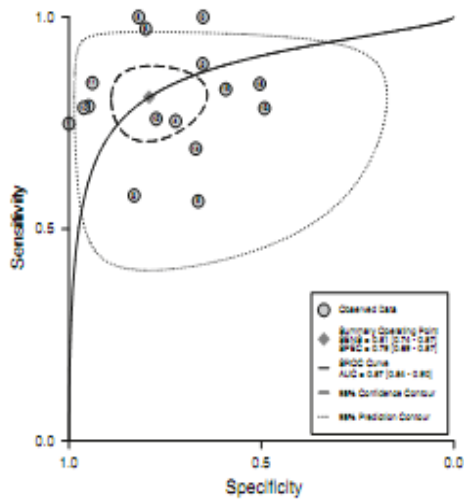


Fig.7. Lidhja sensitivitet & specificitet në EOS

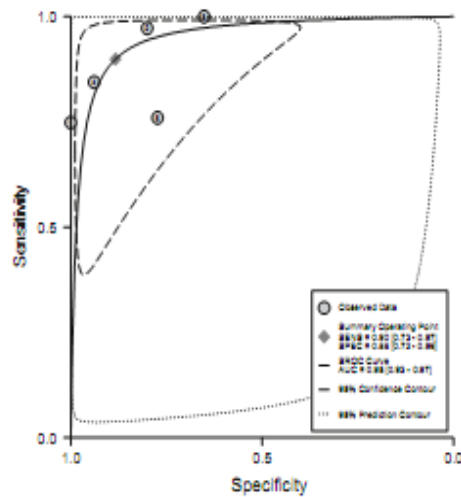


Fig.8. Lidhja sensitivitet & specificitet në LOS

### Sub-analizat

#### Saktësia diagnostike e PCT për diagnozën e EOS (sepsis i hershëm)

Gjashtë studime që përfshinin një total prej 780 foshnjash u përfshinë në analizën në lidhje me EOS.<sup>7,11,20,25,27,39</sup>

Sensitiviteti (95% CI) i PCT për diagnozën e EOS ishte 76% (68–82%), dhe specificiteti ishte 76% (60–87%). Raporti odds diagnostik (95% CI) ishte 10 (5–22), ndërsa raport-gjasat pozitive dhe negative (95% CI) ishin respektivisht 3.2 (1.8–5.7) dhe 0.32 (0.23–0.43). Zona nën kurbën HSROC (95% CI) për PCT ishte 0.78 (0.74–0.81) (Fig. 5). Indeksi I2 (95% CI) ishte 89% (77–100%).

#### Saktësia diagnostike e PCT për diagnozën e LOS (sepsis i vonshëm)

Pesë studime që përfshinin një total prej 535 foshnjash u përfshinë në analizën në lidhje me LOS.<sup>5,6,14,15,24</sup>

Sensitiviteti (95% CI) i PCT për diagnozën e LOS ishte 90% (73–97%), dhe specificiteti ishte 88% (72–96%). Raporti odds diagnostik (95% CI) ishte 67 (23–200), ndërsa raport-gjasat pozitive dhe negative të grumbulluar (95% CI) ishin respektivisht 7.7 (3.1–18.9) dhe 0.11 (0.04–0.31). Zona nën kurben HSROC (95% CI) për PCT ishte 0.95 (0.93–0.97) (Fig. 6). Indeksi I2 (95% CI) ishte 93% (86–99%).

### Diskutim

Zbulimi kryesor i kësaj meta-analize është fakti që PCT ka saktësi shumë të mirë diagnostike për sepsisin neonatal. Në analizën primare që përfshinte të gjitha studimet që vlerësonin PCT në neonatët me dhe pa sepsis, zona nën kurbën HSROC ishte 0.87 dhe sensitiviteti dhe specificiteti ishin respektivisht 81 dhe 79%. Zona nën kurbë për sepsisin EOS dhe LOS ishin respektivisht 0.78 dhe 0.95.

Avantazh i rëndësishëm i çdo markuesi biologjik të përdorur në neonatët e dyshuar për sepsis është identifikimi i saktë i episodeve septike që janë kultura negative dhe kërkojnë terapi me antibiotikë.

***Përfshirja e sepsisit nga diagnoza është e rëndësishme sepse numri i neonatëve të trajtuar me antibiotikë mund të minimizohet, koha e qëndrimit në spital mund të shkurtrohet; reduktim të rezistencës bakteriale multimedikamentoze që do të arrihen me avantazhet mjekësore dhe financiare që do të kompensojnë koston financiare të matjes së PCT.<sup>34</sup>***

*Në të vërtetë, studimet e fundit të randomizuara të kontrolluara (RCTs) kanë sugjeruar se algoritmet PCT-udhëzuese janë hoqëruar me një reduktim të ekspozimit dhe kohëzgjatjes së trajtimit me antibiotikë.<sup>4,35</sup>*

Por ashtu si është vërejtur me teste të tjera diagnostike, si proteina C reaktive(CRP) dhe formula leukocitare, PCT nuk mund të identifikojë saktë 100% të neonatëve septikë. Përdorimi i vlerës së cut-off të ulët të PCT në serum mund të rrisë teorikisht sensitivitetin dhe vlerën prediktive negative të këtij testi për diagnozën e sepsisit neonatal.<sup>38</sup>

Heterogjeniteti i konsiderueshëm në lidhje me përkufizimin e sepsisit neonatal të vërejtur në studime ilustron mungesën e një përkufizimi universalisht të pranueshëm të sepsisit neonatal, veçanërisht për të porsalindurit me shenja evidente për sepsis, por me kulturë negative.<sup>3</sup>

Vlera të ndryshme të cut-off të PCT të përfshira në studimet e analizuar nuk kishin përgjegjesi për një pjesë të konsiderueshme të heterogjenitetit statistikor të vërejtur.

Një tjetër burim potencial i heterogjenitetit mund të jetë, përfshirja e neonatëve prematurë në studimet e vlerësuara.

Duke marrë në konsideratë rritjen fiziologjike post-natale të përqendrimit të PCT në serum që është vërejtur në neonatët preterm të shëndetshëm, ashtu si dhe në neonatët në term të shëndetshëm, me vlerat e maksimale në 24-h e para të jetës, u kryen dy sub-analiza të limituara në studime që vlerësojnë performancën e PCT për diagnozën EOS dhe LOS.

Disa kufizime duhet të merren parasysh në interpretimin e rezultateve të kësaj metaanalize, në veçanti heterogjeniteti midis studimeve të përfshira në lidhje me karakteristikat e neonateve të rregjistruar(veçanërisht mosha postnatale), ashtu si dhe kriteret e gjera të përcaktimit të sepsisit neonatal.

Për më tepër një pjesë e konsiderueshme e neonateve të përfshirë në grupin septik kishte sepsis të mundshëm (klinik) (hemokulturë negativ), një diagnozë që haset shpesh në rutinën e praktikës klinike. PCT mund të ndihmojë në klasifikimin e këtyre pacientëve si septikë ose jo septikë. Megjithatë, nga të dhënat specifike të pamjaftueshme të raportuara në lidhje me ecurinë diagnostike të PCT në këtë nëngrupim pacientësh nuk mund të vlerësohej ndikimi i mundshëm i këtij faktori në rezultatet e këtij studimi. Së

fundmi, është e mundur që PCT të performojë ndryshe në sepsisin neonatal për shkak të patogjenëve gram-pozitive, gram-negative ose fungal.<sup>39</sup>

Prandaj, jo vetëm karakteristikat klinike të neonatëve të përfshirë, por edhe profili mikrobiologjik lokal në një NICU të caktuar ka të ngjarë të ndikojnë në vlerën e PCT në parashikimin e sepsisit neonatal.

### **Konkluzion**

Hulumtimet tregojnë se PCT në serum, e matur në kohën e dyshimit për sepsis, ka një saktësi shumë të mirë diagnostikuese për diferencimin e neonatëve me sepsis dhe atyre pa sepsis.

*Është një test diagnostik i shpejtë dhe gjysmë-jeta plazmatike e saj është e përshtatshme për diagnostikim më të hershëm në raport me markuesit e tjerë.*

Megjithatë dallimet e konsiderueshme midis studimeve të analizuara, si dhe mungesa e një përkufizimi uniform të sepsisit neonatal që mund të përdoret si një standart reference diagnostike, nuk lejon dhënien e një konkluzioni absolut.

Studime më të gjera që përdorin metodologji të përshtatshme janë të nevojshme për të provuar përdorimin e PCT si një marker diagnostik i sepsisit neonatal.

Studimet e ardhshme duhet të përqendrohen në kinetikën e PCT që mund të ofrojnë një vlerësim individual të rriskut në pacientët me sepsis të rëndë. Duke vlerësuar koston e lartë të matjeve të përditshme të PCT dhe vlerën më të mirë predictive negative, sugjerohet aplikimi i modeleve ku PCT të përdoret për vendosjen e diagnozës së sepsisit dhe jo për ndjekjen e ecurisë së tij.

#### 1.4.4.4. Mënyrat/ Metodatat e matjes së PCT

Vlerësimi i PCT mund të jetë sasior (quantitative) dhe gjysmë-sasior (semi-quantitative).<sup>82</sup>

3. **Teste Sasiore:** luminescence immunoassay-test (rezultati do disa orë).

- Ka 3 teste sasimore të PCT të miratuara nga FDA, rezultatet e të cilave duhen interpretuar të lidhura edhe me shenjat klinike dhe faktorët e rrezikut.
- Sasia e plazmës/serumit të përdorur 20-50 $\mu$ l<sup>32,33,34,59</sup>.
- Saktësia dedektimit e lartë: 0.1-0.3 ng/ml
- Kosto e lartë
- Sensitiviteti i metodës : 98.7%

4. **Testet gjysmë sasimore:** test i shpejtë me strips rapid test strips pranë shtratit të pacientit (rezultati në < 30 minuta).

Ka variante të ndryshme në USA, Europë.

- Realizohen me gjak, plazëm ose serum.
- Rezultati i shpejtë më pak se 30 min.
- I lehtë për tu përdorur.
- Kosto e ulët.
- Sensitiviteti i metodës: 98%

Ka pak punime të botuar, të kryera, për të krahasuar sensitivitetin e dy metodave të matjes së PCT. Testi gjysmë-sasior BRAHMS PCT-Q test dhe ai sasior LUMItest u krahasuan me indeksin Kappa të Cohen për konkordancën mes tyre. Konkordanca mes dy metodave arriti 88%. Vlera e Kappa-s rezultoi 0.235, tregues i kënaqshëm mes dy metodave.<sup>84,85</sup> BRAHMS PCT-Q test tregon konkordancë të kënaqshme me metodën sasimore dhe ndërkohë është më i shpejtë, realizohet më lehtë, ka kosto më të ulët, ndaj rekomandohet përdorimi i testeve gjysmë-sasimore në ato vende me mundësi të kufizuara ekonomike apo pamundësi teknike për të realizuar testet sasimore për PCT.<sup>83</sup>

*Në pjesëm më të madhe janë të kryera nga kompanitë prodhuese të testeve të cilat vlerësojnë sensitivitetet krahasimisht të njëjtë mes dy metodave, asaj sasimore dhe gjysmë-sasimore. Por në këtë rast mbetet konflikti i interesit.*

## **KAPITULLI 2**

### **PARAQITJA E STUDIMIT**

## 2.1. QËLLIMI E OBJEKTIVAT

### 2.1.1. QËLLIMI I STUDIMIT

*Ky studim, duke iu bashkuar studimeve të ngjashme në qendra të tjera jashtë vendit, mendojmë se do të pasurojë njohuritë në drejtim të vendosjes sa më të hershme të diagnozës së sepsisit neonatal, duke përdorur teste me sensitivitet dhe specificitet të lartë si Procalcitonina (PCT). Në këtë mënyrë trajtimi i të porsalindurve të dyshuar për infeksion do të jetë sa më i hershëm, i përshtatshëm dhe i sigurt duke përmirësuar kështu prognozën e këtyre pacientëve dhe duke ndihmuar njëkohësisht në reduktimin e përdorimit të pa nevojshëm të antibiotikoterapisë me gjithë pasojat e saj.*

## **2.1.2. OBJEKTIVAT E STUDIMI**

### **OBJEKTIVI KRYESOR**

1. Vlerësimi i efektshmërisë së përdorimit të PCT për vendosjen e hershme të diagnozës së sepsisit neonatal në të porsalindurit e dyshuar për infeksion, të lindur parakohe < 37 javë apo në kohë >37 javë, me karakteristika të ngjashme perinatale.

### **OBJEKTIVAT SPECIFIKË**

2. Përcaktimi i sensitivitetit dhe specificitetit të PCT-Q kit në diagnozën e hershme të sepsisit neonatal.(metoda gjysmë-sasiore=cilësore PCT-Q )
3. Evidentimi i rolit prediktiv negativ(NPV) të PCT në përjashtimin e diagnozës së sepsisit neonatal në Grupin PCT
4. Vlerësimi i kohës së vendosjes së diagnozës në të grupet e marra në studim(Grupi PCT=studimi dhe Grupi i Kontrollit)
5. Ditëpërdorimi i antibiotikoterapisë në të dy grupet e marra në studim.
6. Nevoja për rifillim të antibiotikoterapisë 72 nga ndërprerja e saj sipas kritereve të vendosura.
7. Ditëqëndrimi në Terapinë e Kujdesit Neonatal (NICU) për të dy grupet e marra në studim.
8. Krahasimi midis grupit të ndjekur me PCT dhe atij sipas protokollit standart për diagnozën e sepsisit neonatal për:
9. Vlerësimi i kostoeftektivitetit.

#### **Kontributet specifike që sjell projekti në njohuritë e deritanishme në vendin tonë:**

- ✓ U bashkohet testeve që përdoren për diagnozën e infeksioneve në të porsalindur, në shërbimet e Neonatologjisë, në vendin tonë.
- ✓ Sjell të reja shkencore në lidhje me diagnozën e sepsisit neonatal në vendin tonë duke përmirësuar mundësitë diagnostikuese për sepsisin nisur edhe nga rëndësia që ka zgjidhja e këtij problemi, por edhe mundësitë e kufizuara për vendin tonë.
- ✓ Plotëson arkivën e të dhënave mbi diagnozën e sepsisit, për PCT.

## **2.2. MATERIALI DHE METODA**

### **Lloji i studimit**

Studim prospektiv i randomizuar.

### **Periudha kohore**

U krye gjatë periudhës Janar 2011- Dhjetor 2014.

### **Institucioni ku u krye studimi**

Studimi u krye në Spitalin Universitar Obstetrik-Gjinekologjik “Koço Gliozheni” në Tiranë. Ky spital është njëra nga dy qendrat e nivelit të tretë të Kujdesit Neonatal.

Kitet PCT-Q Kit BRAHMS, të përdorura për studimin u siguruan privatisht, në pamundësi të sigurimit nga institucioni .

Në ngritëm hipotezën; nisur nga vlerës së lartë prediktive negative(NPV) që referohet të ketë PCT, se do të shkurtohej koha e përcaktimit të diagnozës së sepsisit, duke shërbyer si një ndihmës në marrjen e vendimit të ndërprerjes së antibiotikoterapisë para ardhjes së përgjigjes së hemokulturës , që është protokolli standart i klinikës. Gjithashtu ngritëm hipotezën se ky vendim nuk vinte në rrezik jetën e pacientit.

#### **2.2.1. Karakteristikat e popullatës së përfshirë në studim**

Gjatë periudhës Janar 2011-Dhjetor 2014 në Spitalin Universitar Obstetrik-Gjinekologjik (SOUGJ) “Koço Gliozheni” në Tiranë, lindën 18043 bebe gjallë. Në NICU u hospitalizuan 2252 të porsalindur për problematika të ndryshme: prematuritet/SMH, risk infektiv, çrregullime metabolike, hiperbilirubinemi, konvulsione, keqformime të lindura etj. U ndoqën dhe studiuuan rastet klinike të 374 foshnjave me moshë barre (MB) >32 javë, të shtruar në NICU dhe të dyshuar për infeksion neonatal. Të dhënat e përfshira në studim janë pjesë e databazës së (SOUGJ) “Koço Gliozheni” në Tiranë.



## **Kriteret e studimit**

Studimi ka qenë i randomizuar dhe jo i verbër. Stafi ishte në dijeni të testit të ri diagnostikues. Stafi është trajnuar për leximin/vlerësimin e rezultatit të testit të ri diagnostikues PCT-Q Kit BRAHMS.

### **► Kriteret e përfshirjes**

- ▣ Të porsalindurit me MB >32 javë të lindur në (SOUGJ) “Koço Gliozheni” Tiranë që dyshohen për infeksion (të dhëna klinike që çojnë në dyshim për sepsis neonatal) në prani ose jo të faktorëve amtar të rrezikut
- ▣ Të gjithë të porsalindurit që kërkojnë fillimin e antibiotikoterapisë empirike.

### **► Kriteret Përfshirjes**

- ▣ Të lindurit në qendra të tjera dhe/ose të rikthyer
- ▣ Të lindurit me nomalitë genetike/ keqformime
- ▣ Një pacient nuk përfshihet 2 herë në studim

Në total u përzgjedhën 340 foshnja me MB > 32 javë të cilët u konsideruan me faktorë rreziku për infeksion apo u gjykua e nevojshme fillimi i antibiotikoterapisë empirike për shkak të dyshimit të fort klinik për infeksion.

Gjithashtu mor edhe miratimi nga prindërit për përfshirjen në studim.

## 2.2.2. Mbledhja e të dhënave

Në bazë të kriterëve të studimit u bë vlerësimi i rasteve klinike dhe u ndërtua një databazë me të dhënat e siguruara rast pas rasti.

### 2.2.2.1. Të dhënat anamnestike

Të dhënat anamnestike u mblodhën nga kartelat obstetrikale dhe neonatale. Karakteristikat në lindje ishin: MB, Apgari I-V, gjinia, mënyra e lindje, faktorë amtar të rrezikut, antibiotikoterapi para lindjes(nëna).

### 2.2.2.2. Përcaktimi i protokollit i grupet e marra në studim/ndjekja

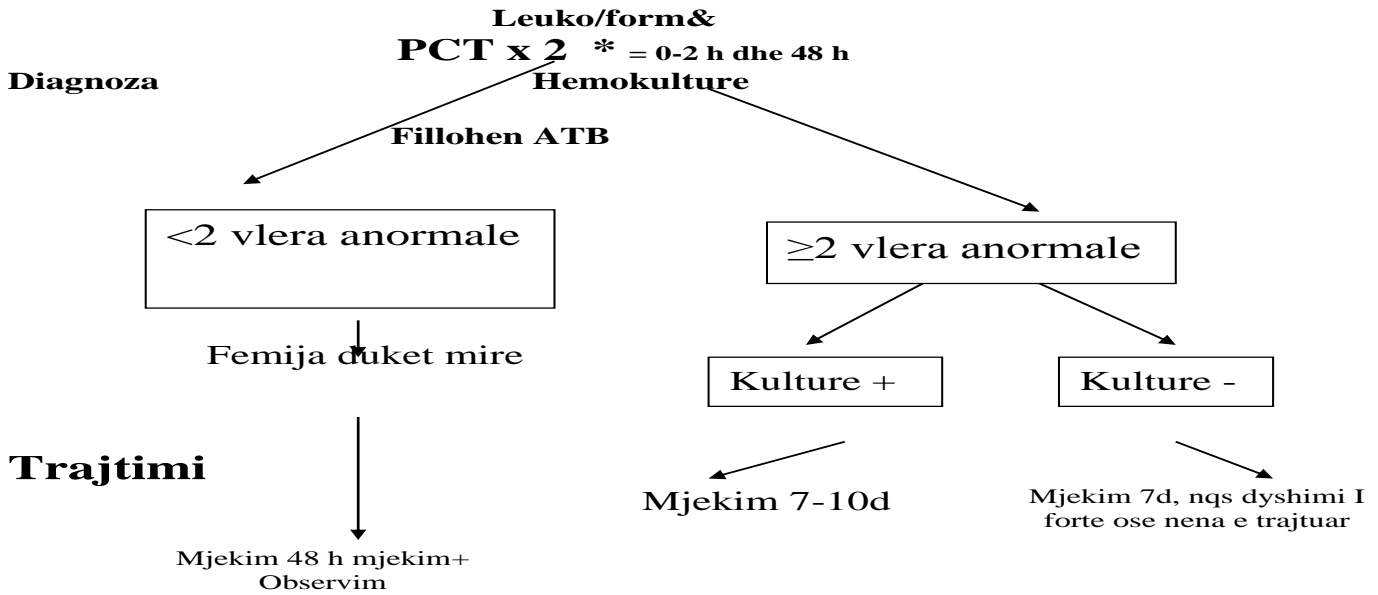
Pacientët u ndanë në dy grupe:

- ❑ **Grupi i studimit** (PCT) Krahas testeve standarte realizohet edhe PCT para fillimit të antibiotikoterapisë dhe pas 48 trajtimi. **(cut-off <2 ng/ml)**.  
U ndërpre antibiotikoterapia pas 2 vlerave të njëpasnjëshme të PCT negative.
- ❑ **Grupi i kontrollit** në të cilin diagnoza vendoset sipas protokollit aktual të klinikës. Trajtimi u ndërpre pas një vlerësimi klinik dhe pas marrjes së rezultatit të hemokulturës.

Pacientët e të dyja grupeve u monitoruan nga ana klinike për 72 orë nga ndërprerja e mjekimit dhe u morrën ekzaminimet hemogramë, PCR, Shkopinj, indeksi I/T.

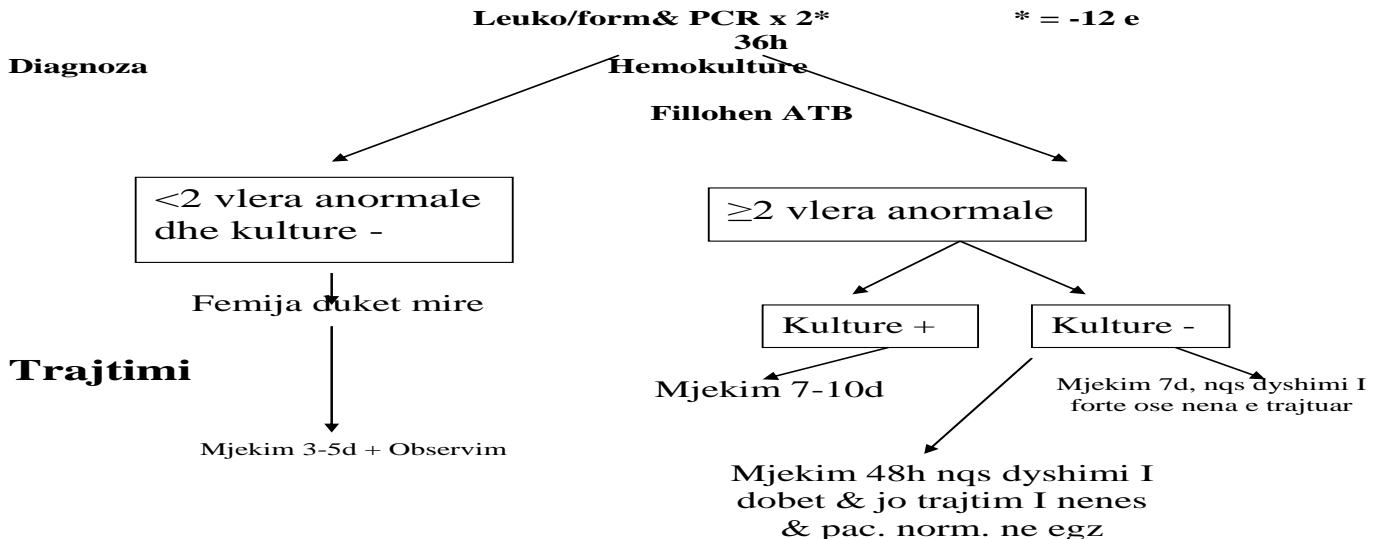
PROTOKOLLI për DIAGNOZËN në Grupin e STUDIMIT

**Vlerwsimi i tw lindurve < 35j dhe/ose  
me klinikw pwr sepsis dhe/ose  
Asimptomatik  
me >1 Faktor Risku per Sepsis**



PROTOKOLLI për DIAGNOZËN në Grupin e KONTROLLIT

**Vlerwsimi i tw lindurve < 35j dhe/ose  
me klinikw pwr sepsis dhe/ose Asimptomatik  
me >1 Faktor Risku per Sepsis**



### 2.2.2.3. Diagnoza e sepsisit neonatal dhe klasifikimi i formave klinike

Tek të gjithë pacientët e dyshuar për infeksion , diagnoza u vendos sipas kriterëve të mëposhtëme.

**Tabela 5 Kriteret e diagnozës**

<b>S4 (Jo sepsis)</b>	Prania e <b>një prej të dhënave</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Faktor amtar/perinatal rreziku *, ose</li> <li>➤ Shenja klinike që flasin për sepsis *, ose</li> <li>➤ Vlera jo normale të ekzaminimeve laboratorike*.</li> </ul>
<b>S3(Sepsis i dyshimtë)</b>	Prania e <b>dy prej të dhënave</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Faktor amtar/perinatal rreziku *,dhe/ ose</li> <li>➤ Shenja klinike që flasin për sepsis *,dhe/ ose</li> <li>➤ Vlera jo normale të ekzaminimeve laboratorike*.</li> </ul>
<b>S2(Sepsis klinik)</b>	Prania e <b>tre prej të dhënave</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Faktor amtar/perinatal rreziku *,dhe/ ose</li> <li>➤ Shenja klinike që flasin për sepsis *,dhe/ ose</li> <li>➤ Vlera jo normale të ekzaminimeve laboratorike*.</li> </ul>
<b>S1 (Sepsis i sigurt)</b>	≥1 e dhënë (Faktor amtar/perinatal rreziku,Shenja klinike që flasin për sepsis,Vlera jo normale të ekzaminimeve laboratorike. <b>DHE Hemokultura POZITIVE</b>

\* shih tabelën 6

**Tabela 6**

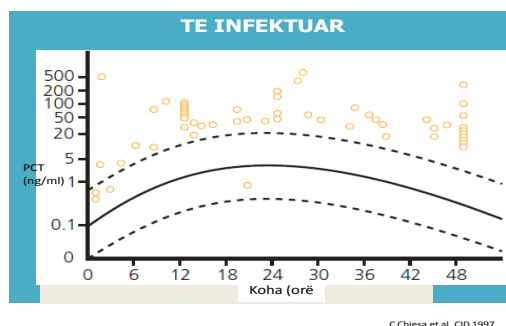
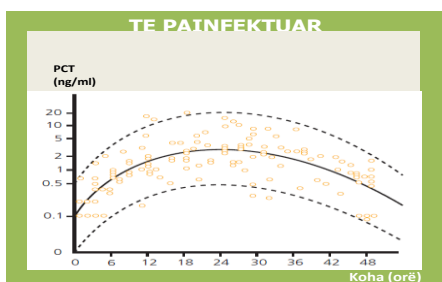
<b>Faktor amtar/perinatal rreziku</b>	Nëna Strep.grup B pozitiv PROM>18 h Korioamnionitis(temp.>38.5 <sup>0</sup> C, takikardi fetale) Lindje <35 jave IVU të patrajtuar 2 javët e fundit
<b>Shenja klinike që flasin për sepsis</b>	Sistemi respirator(DR/apnoe) Takikardi /bradikardi Hipotension /perfuzion periferik i ulur Hypotermi/hipertermi Konvulsione /hipotoni/irritabilitet/letargji/probleme në ushqyerje Të vjella/intolerancë gastrike
Vlera jonormale të ekzaminimeve laboratorike	ËBC <5000 /mm <sup>3</sup> ose >20000 /mm <sup>3</sup> (5), I/T >0,2 PLT<100,000 /mm <sup>3</sup> (5,6)

#### 2.2.2.4. Dozimi i PCT

Për vlerësimin e PCT u përdor dozimi gjysmë-sasior i PCT, me anë të PCT-Q Kit B.R.A.H.M.S. U përdor ky kit për shkak të vlerës (kostos) efektive edhe pasi edhe sensitiviteti i këtij testi në raport me atë sasior shkon 90-92%, dhe NPV në raport me atë sasiore shkon 96-98%.<sup>83-85</sup>

- ✓ Koha e realizimit: Testi u realizua rreth 2 orë nga lindja, dhe orën e 48<sup>të</sup> të jetës.
- ✓ Nevojitet 200µl serum në temperaturën e dhomës.
- ✓ Rezultati: Inkubacioni 30 minuta.
- ✓ Vlerësimi i testit (rezultati) u bë nga një person staf mjekësor që nuk kishte lidhje me studimin.

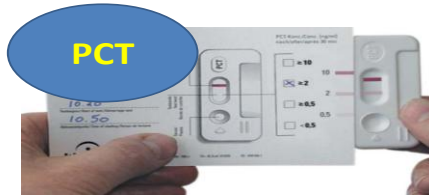
#### *PCT në neonatë*



- Në neonatë vlerat PCT janë fiziologjikisht dhe në lidhje me moshën e tyre në rritje. Një kulm është arritur në 24 h (2 ng / ml 20 ng / ml).
- Në sepsisin me fillim të hershëm PCT ofron një diferencim të qartë midis neonatëve të infektuar nga të painfektuarit në 2 ditët e para të jetës
- Pas 2 ditësh të zbatohen vlerat normale për fëmijët dhe të rriturit .

Table 3 PCT reference ranges for neonates of 0 – 48 hours of age (including 95% of all measurements)

Age in hours	PCT [ng/mL]
0–6	2
6–12	8
12–18	15
18–30	21
30–36	15
36–42	8
42–48	2



### 2.2.2.5. Klasifikimi i foshnjave sipas grupmoshave

Të porsalindurit për secilin grup të marrë në studim (PCT apo kontrolli) u klasifikuan në nëngrupe  $\geq 32$  javë &  $\leq 34$  javë; grupi  $>34$  javë.

### 2.2.2.6. Randomizimi

Të porsalindurit iu vu një numër dhe në mënyrë të randomizuar (duke përdorur zarfe me shenjë) u ndanë në grupin e studimit A (PCT) dhe grupin B (I kontrollit).

### 2.2.2.7. Treguesit klinikë dhe variablat e studimit

Të gjithë foshnjat e përfshira në studim, e të dy grupeve u monitoruan për shenjat klinike të infeksionit si distres respirator, apnoe, instabilitet i temperaturës, hypotension arterial, taki/bradikardi, intolerancë gastrike, irritabilitet, konvulsione, hipotoni. U monitoruan dhe vlerësuan ekzaminimet hematologjike sipas protokolleve përkatëse.

### 2.2.2.8. Ndërprerja e antibiotikoterapisë

Në grupin e studimit u ndërpre antibiotikoterapia kur foshnja klinikisht stabilë dhe dy vlera të njëpasnjëshme të PCT  $< 2$  ng/ml pas 48 orësh.

Në grupin e kontrollit u ndërpre antibiotikoterapia kur foshnja klinikisht stabilë dhe rezultati i hemokulturës =steril pas 3-5 ditës.

### 2.2.2.9. Dështimi i protokollit PCT (rifillimi i antibiotikoterapisë brenda 72 orësh nga ndërprerja & mortaliteti )

U konsiderua si dështim i protokollit nevoja për të rifilluar antibiotikoterapinë, për shkak të shfaqjes së shenjave klinike të sepsisit tëk foshnjat, brenda 72 orësh nga ndërprerja e mjekimit. U vlerësua edhe vdekshmëria në të grupet.

#### **2.2.2.10. Komplanca e stafit**

Shumica e stafit e vlerësoi studimin si një mundësi për të përmirësuar praktikat klinike. Çdo anëtari të stafit iu bënë të disponueshme të rekomandimet e bazuara në evidencë si dhe shpjegime të detajuara. Pas instruktimit/familjarizimit me leximin e rezultatit të testit, stafi infermjeror u përfshi në vlerësim të rezultatit.

### **2.3. ANALIZA STATISTIKOR**

#### **2.3.1. Variablat e interes**

- Mosha e barrës (MB): variabël i vazhdueshëm
- Pesha në lindje(gramë): variabël i vazhdueshëm
- Apgar min.I: variabël i vazhdueshëm
- Apgar min.V: variabël i vazhdueshëm
- Gjinia e foshnjë: variabël kategorik, Mashkull/Femër
- Mënyra e lindjes: variabël kategorik, Lindje normale/ Sectio cesarean
- Induksion i lindjes: variabël kategorik dikotomik, Po/Jo
- Faktorë amtar rreziku: variabël kategorik dikotomik, Po/Jo
- PROM>18 h: variabël kategorik dikotomik, Po/Jo
- Chorioamnionitis: variabël kategorik dikotomik, Po/Jo
- Antibiotikë intrapartum: variabël kategorik dikotomik, Po/Jo
- Indekse hematologjike(ËBC, PLT, CRP): variabël i vazhdueshëm
- PCT, I/T>0.2: variabël kategorik dikotomik, Po/Jo
- Dita e vendosjes së diagnozës: variabël i vazhdueshëm
- Ditëpërdorimi antibiotikësh: variabël i vazhdueshëm
- Ditëqëndrimi në NICU: variabël i vazhdueshëm
- Rifillimi i antibiotikoterapisë Brenda 72 h nga ndërprerja: variabël kategorik dikotomik, Po/Jo

#### **2.3.2. Analiza statistikore**

Të dhënat e vazhdueshme si: MB, pasha, Apgari I, Apgari V, ditëqëndrimet, indekse hematologjike etj u shprehën në vlera mesatare me deviacion standart (DS). Ato u krahasuan duke përdorur Mann-Whitney U test.

Të dhënat kategorike si, gjinia, mënyra e lindjes, vdekshmëria etj.; u paraqitën në vlerë absolute dhe përqindje. Proporcionet u krahasuan duke përdorur Fisher exact test.

Për të vlerësuar ndryshimet mes ditëpërdorimit të antibiotiko-terapisë u vlerësua reduktimi i rrishtit absolut ARR dhe u llogarit OR për interval koifidence CI 95%.. Të gjitha testet u realizuan për toë-side dhe vlera të  $p < 0.05$  u vlerësuan domethënëse.

## **KAPITULLI 3**

## **REZULTATET E STUDIMIT**



### **3.1. REZULTATET**

- ❑ Studimi u krye në SUOGJ “Koço Gliozheni” Tiranë, ku ka Shërbim të Obstetrikës dhe Patologjisë së Shtatzënisë si dhe Terapi Intensive Neonatale (NICU) të nivelit të tretë.
- ❑ Studimi u krye gjatë periudhës Janar 2011-Dhjetor 2014.
- ❑ Gjatë kësaj periudhe lindën 18.043 foshnja gjallë.
- ❑ Në NICU u hospitalizuan 2252 të porsalindur me problematika të ndryshme: prematuritet/SMH, rrisht infektiv, sepsis, çrregullime metabolike, hiperbilirubinemi, konvulsione, keqformime të lindura etj.
- ❑ Në studim u përfshinë 374 të porsalindur me moshë barre >32 javë të dyshuar për infeksion, në prani të faktorëve të rrezikut (PROM>18h, temperaturë amtare >38 °C, IVU e patrajtuar, Chorioamnionit etj) dhe/ose në prani të shenjave klinike për sepsis neonator të hershëm, kur u nevojiti fillimi i antibiotikoterapisë empirike.

- ❑ U përjashtuan nga studimi 34 raste të cilat rezultuan me moszbatim korrekt të protokollit në vendosjen e diagnozës, ose u diagnostikuan për keqformime të lindura pas ditës së dytë të lindjes.
- ❑ 340 pacientët e mbetur u randomizuan në dy grupe sipas kriterëve të studimit: Grupi i Studimit (PCT) me 153 pacientë dhe Grupi i kontrollit me 187 pacientë ku u zbatua protokollin standart i klinikës për diagnostikimin dhe trajtimin e sepsisit neonatal.
- ❑ Në fund të periudhës së studimit 30 foshnja nga 340 të dyshuara për sepsis neonator, patën rezultat të pafavorshëm (vdekje neonatale) pas diagnostikimit dhe trajtimit për sepsis neonator.
- ❑ Mortaliteti nga sepsisi neonatal rezulton 8.82 %

### 3.1.1. Roli i EOS & LOS në sëmundshmërinë në NICU dhe në Vdekshmëri

**TABELA 1. Shpeshtësia e EOS & LOS gjatë periudhës së studimit**

	2011		2012		2013		2014	
	EOS	LOS	EOS	LOS	EOS	LOS	EOS	LOS
/1000 lindje gjallë	6.75	<b>2.26</b>	4.68	3.1	5.26	6.1	3.2	7.2
% në NICU	5.04	1	3.96	2.6	3.96	4.46	2.4	5.3
Vd sepsis (%)	7.69	11.7	14.2	14.2	7.6	15.38	10.4	8.3
Vd Sepsis/Vd total (%)	<b><u>33.2 %</u></b>		<b><u>24.39%</u></b>		<b><u>41.37%</u></b>		<b><u>20%</u></b>	

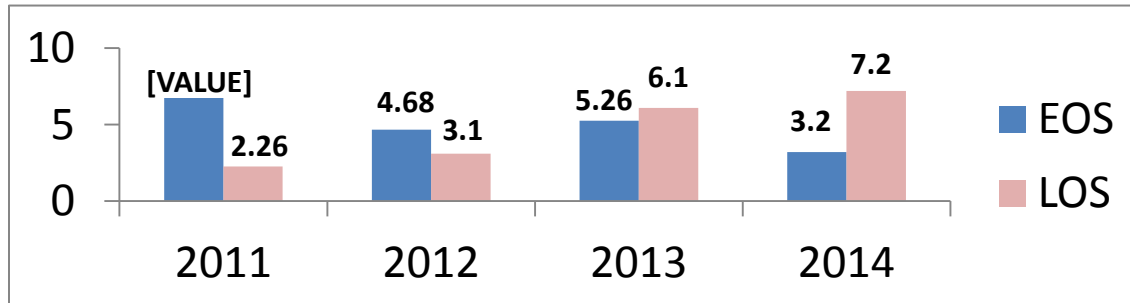
**Koment Tabela 1:** Në tabelën e mësipërme përcaktohet shpeshtësia e EOS dhe LOS për periudhën e studimit. Rezulton së:

- 1-Sepsisi Neonatal përbën rreth 10 % të sëmundshmërisë në NICU.
- 2-Shpeshtësia e LOS është rritur ndër vite.
- 3-Vdekshmëria në EOS shkon deri 14%.

4- Vdekshmëria në LOS shkon deri 15.5%.

5- Vdekshmëria nga Sepsisi Neonatal varion nga 20-40 % gjatë periudhës së studimit.

**GRAFIKU 1. EOS vs LOS**



**Koment Grafiku 1:** Ka rritje të shpeshtësisë të LOS deri 2-fish të EOS. Pra ka ndryshim në tipologjinë e semundshmërisë.

### 3.1.2. Krahasimi i grupeve sipas të dhënave që u morën në analizë

	Grupi PCT(N=153)	Grupi i kontrollit(N =187 )	P<0.5
<b>MB</b>	<b>33.7±2.64</b>	<b>33.8±2.69</b>	<b>p=0.19</b>
<b>Pesha në lindje</b>	<b>2061.57±86.6</b>	<b>2100±73.8</b>	<b>P=0.43</b>
<b>Apgar</b>			
Min. I	<b>7.38±1.63</b>	<b>7.45±1.63</b>	<b>P=0.23</b>
Min. V	<b>8.53±1.06</b>	<b>8.6±1.04</b>	<b>P=0.08</b>
<b>Mënyra e lindjes(%)</b>			
Vaginale spontane	53.8	57.7	<b>p=0.14</b>
S/C	46.4	42.3	<b>p=0.04</b>
induksion	15.6	<b>37.4</b>	<b>p&lt;0.001</b>
<b>Sexi (%)</b>			
Meshkuj	<b>59.5</b>	<b>37.9</b>	<b>p=0.02</b>
Femra	<b>40.5</b>	62.1	<b>p=0.022</b>
<b>Pa faktor amtar rreziku (%)</b>	52.9	35.2	<b>P=0.001</b>
<b>PROM&gt;18 h</b>	<b>37.2</b>	<b>48.6</b>	<b>P=0.03</b>
<b>Korioamnionit</b>	<b>4.5</b>	<b>6.4</b>	<b>p=0.46</b>

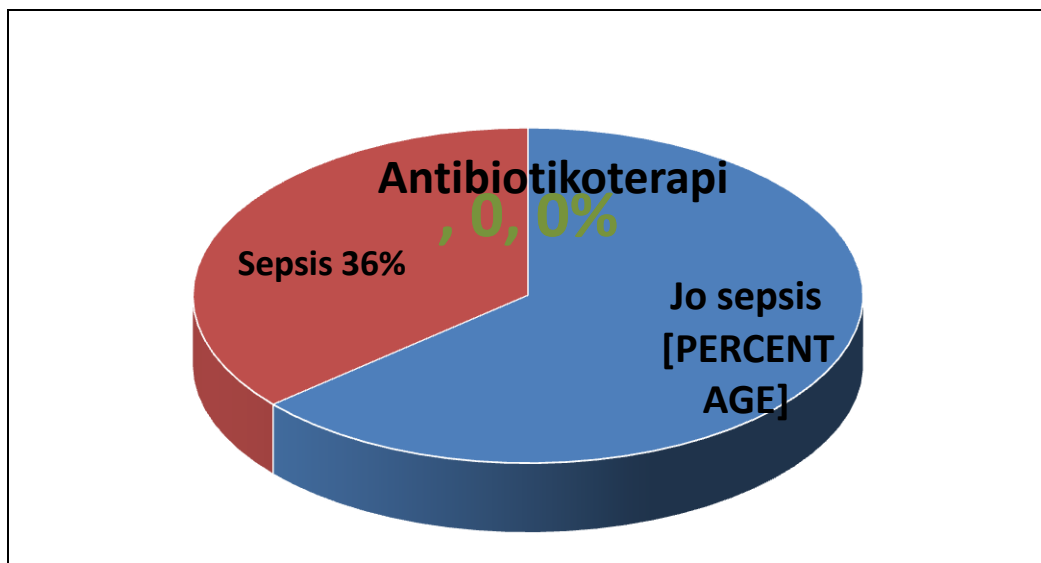
Antiotikë intrapartum (%)	18.9	19.2	p=0.2
Antibiotikë& faktorë rreziku(%)	91.8	98.1	P=0.056

**TABELA 2. KARAKTERISTIKAT E PËRBASHKËTA & FAKTORËT E RREZIKUT**

**Shënim:** Të dhënat janë shprehur në përqindje, mesatare ± deviacion standart(DS)  
Vlera e p u llogarit sipas Mann-Ëhitney U test (p<0.05) është ndryshim sinjifikativ.

**Koment Tabela 2.** Të dy grupet rezultuan: të barabartë për moshën e barrës, peshën në lindje, Apgari I-V, menyrës së lindjes vaginale, dhe antibiotikoterapisë intrapartum në parani të faktorëve të rrezikut, pa diferencë sinjifikative nga ana statistikore p>0.05. Rezultuan të pabarabartë në fakt në faktorët amtar të rriskut, në grupingrupin e kontrollit pati më shumë induksion të lindjes dhe grupet ishin të pabarabarta përsa i takon gjinisë, ku p<0.05.

### 3.1.3. Antibiotikoterapi empirike në rastet e dyshuara për infeksion



**GRAFIKU 2.** Antibiotikoterapi empirike në rastet e dyshuara për infeksion.

**Koment Grafiku 2.** Vetëm 36 % e rasteve të dyshuara për infeksion rezultuan me sepsis neonatal. Kështu që 64 % e të dyshuarve për infeksion i nënshtrohen një

antibiotikoterapie të panevojshme duke rritur rezistencat mikrobike dhe duke i ekspozuar këto foshnja

### 3.1.4. SHPESHTËSIA E SEPSIST NEONATAL NË TË DY GRUPET

**TABELA 3. Sepsisi neonatal në të dy grupet**

	Grupi PCT(N=153)	Grupi i kontrollit(N =187 )	P<0.5
<b>S1+S2</b>	<b>6.5 %</b>	<b>14.4 %</b>	<b>p=0.01</b>
<b>S3</b>	<b>55.5%</b>	<b>51.3%</b>	<b>p=0.5</b>
<b>S4</b>	<b>37.9%</b>	<b>34.2</b>	<b>p=0.4</b>

***Koment Tabela 3.** U gjetën diferenca statistikisht domethënëse mes dy grupeve të marra në studim, për sa i takon shpeshhtësisë së Sepsisit Neonatal ( $p<0.05$ ). Ndërsa të dy grupet janë të barabarta për format S3& S4 ( sepsis i dyshimtë dhe Jo sepsis) të dy grupet rezultuan pa ndryshime ( $p>0.05$ ).*

### 3.1.5. Përse më shumë sepsis në grupin e kontrollit

**TABELA 5. FAKTORËT E RREZIKUT & SEPSISI**

	Grupi PCT	Grupi Kontrollit	OR CI95%	RR CI95%	P<0.05
<b>Pa faktor amtar rreziku</b>	81/153	66/187	2.06(1.3-3.1)	1.5(1.1-1.9)	<b>0.001</b>
<b>PPROM&gt;18h</b>	57/153	91/187	0.62(0.4-0.96)	0.76(0.59-0.98)	<b>0.03</b>
<b>Antib. intrapartum</b>	29/56	36/106	2(1.07-4.04)	1.5(1.05-2.19)	<b>0.02</b>
<b>Induksioni</b>	24/153	70/187	0.3(0.18-0.5)	0.4(0.2-0.6)	<b>&lt;.0001</b>

<b>Induksioni/Koha e lindjes(dite)</b>	4.3±1.1	5.02±2.6 <u>0.9(0.46-1.34)</u>			<b>0.03</b>
<b>S1+S2</b>	10/153	27/187	0.4(0.19-0.08)	0.45(0.22-0.9)	<b>0.01</b>

**Koment Tabela 4.** Prania e më shumë faktorëve të rrezikut perinatal në grupin e kontrollit, prania e më shumë rasteve me induksion, latenca më e zgjatur në këtë grup, bën që incidenca e sepsisit në këtë grup të jetë më e lartë dhe ndryshimi të jetë sinjifikativ  $p < 0.05$ . Ndoshta në vlera mund të ketë ndërhyrë edhe numri jo i barabartë i dy grupeve (153/187)

### 3.1.6. Vlera e testeve diagnostike në diagnozë

U vlerësua sensitiviteti, specificiteti, PPV, dhe NPV për gjithë testet e përdorur në orën e 12-të të jetës. (shih tabelën 6)

**TABELA 6: Vlerësimi i testeve diagnostike në orën 12<sup>-të</sup> të jetës**

<i>Testi diagnostik</i>	<i>Sensitiviteti</i>	<i>Specificiteti</i>	<i>PPV( %)</i>	<i>NPV (%)</i>
	%	%		
<b>PCT</b>	<b>90.9</b>	<b>89.3</b>	<b>76.9</b>	<b>96.15</b>
<b>CRP</b>	<b>54.54</b>	<b>53.5</b>	<b>31.37</b>	<b>75</b>
<b>Leukocite</b>	<b>38.8</b>	<b>89.28</b>	<b>40</b>	<b>73.5</b>
<b>I/T</b>	<b>27.78</b>	<b>60.71</b>	<b>21.4</b>	<b>68</b>

<b>Shkopinj</b>	<b>45.5</b>	<b>67.85</b>	<b>35.7</b>	<b>76</b>
<b>PLT</b>	<b>52.7</b>	<b>67.85</b>	<b>47</b>	<b>86.3</b>
<b>Hemokultura</b>	<b>47.27</b>	<b>85.7</b>	<b>42.8</b>	<b>75</b>

**Koment Tabela 6.** Testet e përdorura rutinë në praktikën klinike rezultuan me sensitivitet dhe PPV të ulët. Hemokultura e përdorur si “Gold Standard” rezultoi me sensitivitet 47.27%. PCT testi i përdorur në grupin e Studimit (PCT) rezultoi me sensitivitet dhe NPV të lartë. Kjo mund të ndihmojë si në vendosjen e hershme të diagnozës së sepsisit ashtu edhe në “Rul out” të sepsisit neonatal.

## TABELA 7. Vlerësimi i testeve diagnostike në orën 36<sup>-të</sup> të jetës

*Koment Tabela 7. Testet e përdorura rutinë në praktikën klinike (ËBC, I/T, PLT) në orën e 36<sup>-të</sup> rezultuan me sensitivitetet dhe specifikitetet më të lartë. PCT testi i përdorur në grupin e Studimit (PCT), i realizuar orën e 48<sup>-të</sup> të jetës, përsëri rezultoi me sensitivitetet dhe NPV të lartë.*

<b>Testi diagnostik</b>	<b>Sensitiviteti %</b>	<b>Specifikiteti %</b>	<b>PPV %</b>	<b>NPV %</b>
<b>PCT (t48)</b>	<b>90.9 CI(0.54-0.99)</b>	<b>98.9CI (0.95-0.99)</b>	<b>89 CI(0.54-0.99)</b>	<b>99.15 CI(0.95-0.99)</b>
<b>PCR</b>	<b>54.5</b>	<b>96.4</b>	<b>31.37</b>	<b>75</b>
<b>Leukocyte</b>	<b>59</b>	<b>92.8</b>	<b>40</b>	<b>72.9</b>
<b>I/T&gt;0.2</b>	<b>27.27</b>	<b>89.82</b>	<b>60</b>	<b>76.47</b>
<b>Shkopinj &gt;10%</b>	<b>54.54</b>	<b>45.67</b>	<b>66.6</b>	<b>83.83</b>
<b>PLT</b>	<b>63.7</b>	<b>75</b>	<b>50</b>	<b>84</b>
<b>Hemokultura</b>	<b>47.27</b>	<b>85.7</b>	<b>42.8</b>	<b>75</b>

### 3.1.7. Vlerësimi i ekzaminimeve standarte hematologjike midis dy grupeve

Grupet u krahasuan për të gjitha testet hematologjike të përdorura për diagnozë.



**TABELA 8. Teste laboratorike dhe mundësia e diagnozës**

	Grupi PCT	Grupi i kontrollit	p<0.05
Leukocite ora 12 <sup>të</sup> (10 <sup>3</sup> ) mesatarja/range	16.9(4.9-41)	17.6(3.1-3.5)	0.9
Leukocite ora 36 <sup>të</sup> (10 <sup>3</sup> ) mesatarja/range	17.1(6.1-35)	15.9 (4.5-41.7)	0.13
I/T >0.2 ora 12 <sup>të</sup> (%)	63	40	0.02
I/T >0.2 36h	43	40	0.24
Shkopinj >10% ora 12 <sup>të</sup> (%)	63	40	0.02
Shkopinj >10% ora 36 <sup>të</sup> (%)	21	20	0.16
PLT ora 12 <sup>të</sup> (10 <sup>3</sup> ) mesatarja/range	235(89-473)	243(102-385)	0.23
PLT ora 36 <sup>të</sup> (10 <sup>3</sup> ) mesatarja/range	247(94-487)	262(103-384)	0.16
CRP (poz) ora 12 <sup>të</sup> (%)	68/153	126/187	0.002
CRP (poz) ora 12 <sup>të</sup> (%)	69/153	113/187	0.003
S1+S2	10/153	27/187	p=0.01
S3	85/153	96/187	p=0.5
S4	58/153	64/187	p=0.4

**Koment Tabela 8.** Grupet u krahasuan për të gjitha testet hematologjike të përdorura dhe rezultuan pa ndryshime sinjifikante për nr e leukociteve dhe trombociteve. Ndërsa për sa i takon indeksit I/T, shkopinjeve dhe PCR ndryshimi ishte sinjifikativ(p<0.05)

### 3.1.8. Koha e vendosjes së diagnozës

U analizua koha e vendosjes së diagnozës së sepsisit neonatal në pacientët e të dy grupeve për intervalin e koifidencës CI 95%.

**TABELA 9** **Dita e diagnozës**

	Grupi i PCT	Grupi i kontrollit	CI 95%	P<0.05
<b>S1+S2(ditë)</b>	<b>2.6±0.7</b>	<b>2.77±0.4</b>	<b>0.17(0.05-0.29)</b>	<b>0.39</b>
<b>S3</b>	<b>2.9±0.19</b>	<b>4.25±0.28</b>	<b>1.35(1.3-1.4)</b>	<b>.0001</b>
<b>S4</b>	<b>2.36±0.13</b>	<b>4.2±0.2</b>	<b>1.84(1.8-2.88)</b>	<b>&lt;0001</b>

**Koment Tabela 9.** Nga përpunimi dhe analizimi i të dhënave nuk rezultoi ndryshim sinjifikativ në vendosjen e diagnozës në rastet e vërteta me sepsis(S1/S2apo sepsis i provuar dhe sepsis klinik)  $p>0.05$ . Interesant qe fakti se koha e përjashtimit të diagnozës së sepsisit në rastet ku sepsisi mungonte(format e klasifikuara S3/S4) u shkurtua me rreth 2 ditë dhe diferenca ishte statistikisht sinjifikante mes grupit PCT dhe atij të kontrollit ( $p<.0001$ )

### 3.1.9. Antibiotikoterapi >72 orë

Në praktikën e klinikës foshnjat e dyshuara për infeksion, nisin antibiotikoterapi empirike e cila vazhdon mbi 72 orë, në varësi të kohës së konfirmimit apo përjashtimit të diagnozës së sepsisit neonatal.

**TABELA 10. Antibiotikoterapi >72 orë**

	<i>Grupi i kontrollit</i> <i>N=187</i>	<i>Grupi i studimit (PCT)</i> <i>n=153</i>	<i>Absolute risk reduction (ARR)</i>	<i>P&lt;0.05</i>
<i>Totali</i>	161/187 86%	63/153 41%	45% OR 0.45(0.3-0.48)	0.002
<i>S1+S2</i>	18/18(100%)	10/10(100%)	0%	
<i>S3</i>	94/104 90%	46/83 55%	35% OR 0.36(0.22-0.46)	<0.002
<i>S4</i>	49/64 76%	9/60 15%	61% OR 0.61(0.45-0.72)	<0.002

**Shënim:** U llogarit ARR mes dy grupeve dhe OR përkatëse për CI 95%.

U përdor Fisher exact test (Toë-tailed) për llogaritjen e vlerës së  $p^{së}$ .

**Koment Tabela 10.** Nga analizimi i kohës së përdorimit të antibiotikëve në të dy grupet rezultoi një reduktim me 45% (ARR 45%; OR 0.45(0.3-0.48) Fisher exact test  $p=0.002$ ) i antibiotikoterapisë mbi 72 orë në grupin PCT (të studimit). Nuk u gjet ndryshim në kohëzgjatjen e antibiotikoterapisë në format klinike kur sepsis u provua apo mbetej dyshimi fortë klinik për të.

Ndikimi PCT për të vendosur diagnozën ndihmon në marrjen e vendimit për ndërprerjen e antibiotikoterapisë në një kohë më të shkurtër veçanërisht në grupin S3  $p<0.002$ .

### 3.1.10. Vlerësimi i kohëzgjatjes së Antibiotikoterapisë sipas grupmoshës

Duke qenë se grupi është heterogjen për shkak të karakteristikave të ndryshme të sëmundshmërisë që manifestojnë foshnjat me moshë barre të ndryshme, u bë ndarja në dy grupe me karakteristika të ngjashme brenda grupit;. Brenda çdo grupi u bë rigrupimi i pacientëve në:

- Grupmosha  $\geq 32$  javë &  $\leq 34$  javë;
- Grupmosha  $> 34$  javë.

U bë analizimi i përdorimit dhe kohëzgjatjes së antibiotikoterapisë në të dy grupimet për të dy grupet e përhira në studim.

**TABELA 11. Grupmosha  $\geq 32$  javë &  $\leq 34$  javë dhe Antibiotikoterapi >72 orë**

	<i>Grupi i kontrollit</i> <i>N=112</i>	<i>Grupi i studimit(PCT)</i> <i>n=84</i>	<i>Absolute risk reduction</i> <i>(ARR)</i>	<i>p</i>
<b>Totali</b>	<b>89.2%</b>	<b>75%</b>	<b>14.2%</b> <b>OR 0.42(0.43-0.52)</b>	<b>0.03</b>
<b>S1+S2</b>	<b>9/9(100%)</b>	<b>3/3(100%)</b>	<b>0%</b>	
<b>S3</b>	<b>58/63</b> <b>92.06 %</b>	<b>36/41</b> <b>87.8%</b>	<b>4.2%</b> <b>OR 0.04(0.228-0.66)</b>	<b>0.4</b>
<b>S4</b>	<b>34/40</b> <b>85%</b>	<b>21/40</b> <b>52.5%</b>	<b>32.5%</b> <b>OR 0.32(0.25-0.62)</b>	<b>&lt;0.002</b>

**Koment Tabela 11.** Nga analizimi i kohës së përdorimit të antibiotikëve në **Grupmoshën  $\geq 32$  javë &  $\leq 34$  javë** rezultoi një reduktim me 14.2%(ARR 14.2% ; OR 0.45(0.3-0.48) Fisher exact test  $p=0.03$ ) i antibiotikoterapisë mbi 72 orë në grupin PCT(të studimit) . Nuk u gjet ndryshim në kohëzgjatjen e antibiotikoterapisë në format klinike kur sepsisi u provua apo mbetej dyshimi fortë klinik për të. Gjithashtu nuk u gjet reduktim sinjifikant statistikisht në antibiotikoterapi, mes grupeve të marra në studim, për këtë grupmoshë, edhe në formën klinike S3(sepsis i dyshimtë) ,  $p=0.4$ . Ndikimi PCT për të vendosur diagnozën ndihmon në marrjen e vendimit për ndërprerjen e antibiotikoterapisë në një kohë më të shkurtër veçanërisht në grupin S4  $p<0.002$ .

**TABELA 12. Grupmosha  $>34$  javë dhe Antibiotikoterapi >72 orë**

	<i>Grupi i kontrollit</i> N=75	<i>Grupi i studimit</i> (PCT) n=69	<i>Absolute risk reduction</i> (ARR)	<i>p</i>
<b>Totali</b>	<b>82.6%</b>	<b>35.9%</b>	<b>46.7%</b> <b>OR 0.48(0.23-0.62)</b>	<b>0.002</b>
<b>S1+S2</b>	<b>9/9</b> <b>(100%)</b>	<b>7/7</b> <b>(100%)</b>	<b>0%</b>	
<b>S3</b>	<b>36/40 (90%)</b>	<b>4/52(7.6%)</b>	<b>82.6%</b> <b>OR 0.82(0.22-0.46)</b>	<b>&lt;0.002</b>
<b>S4</b>	<b>17/26(65.3%)</b>	<b>0</b>		<b>&lt;.001</b>

**Koment Tabela 11.** Nga analizimi i kohës së përdorimit të antibiotikëve në **Grupmoshën >34 javë** për të dy grupet e studiuara rezultoi një reduktim me 46.7% (ARR 46.7% ; OR **OR 0.48(0.83-0.2)** Fisher exact test  $p=0.03$ ) i antibiotikoterapisë mbi 72 orë në grupin PCT(të studimit) . Nuk u gjet ndryshim në kohëzgjatjen e antibiotikoterapisë në format klinike kur sepsisi u provua apo mbetej dyshimi fortë klinik për të. Gjithashtu nuk u gjet reduktim sinjifikant statistikisht në antibiotikoterapi, mes grupeve të marra në studim, për këtë grupmoshë, edhe në formën klinike S3(sepsis i dyshimtë) ,  $p=0.4$ . Ndikimi PCT për të vendosur diagnozën ndihmon në marrjen e vendimit për ndërprerjen e antibiotikoterapisë në një kohë më të shkurtër veçanërisht në grupin S4  $p<0.002$ .

### 3.1.11. Kohëzgjatja(Orë) e Antibiotikoterapisë

U vlerësua gjithashtu kohëzgjatja (orë) e përdorimit të antibiotikëve në të dy grupet e studiuara dhe më pas u bë analiza specifike mes të dy grupeve për të dy grupmoshat. U përdor Exact Mann-Ëhitney U test.

**TABELA 13. Orë antibiotikoterapi (totali)**

	<i>Grupi i kontrollit</i>	<i>Grupi i studimit (PCT)</i>	<i>Absolute reduction</i>	<b>p</b>
<i>Totali orë antb</i>	<b>144</b>	<b>120</b>	<b>24</b>	<b>0.82</b>
<i>S1+S2</i>	<b>192</b>	<b>168</b>	<b>24</b>	<b>0.96</b>
<i>S3</i>	<b>120</b>	<b>84</b>	<b>26</b>	<b>0.56</b>
<i>S4</i>	<b>86</b>	<b>48</b>	<b>48</b>	<b>0.42</b>

**TABELA 14. Orë të përdorimit të antibiotikut MB  $\geq 32$  javë &  $\leq 34$  javë**

	<i>Grupi i kontrollit</i>	<i>Grupi i studimit (PCT)</i>	<i>Absolute reduction</i>	<b>p</b>
<i>Totali orë antb</i>	<b>168</b>	<b>120</b>	<b>48</b>	<b>0.39</b>
<i>S1+S2</i>	<b>240</b>	<b>240</b>	<b>0</b>	
<i>S3</i>	<b>120</b>	<b>108</b>	<b>12</b>	<b>0.78</b>
<i>S4</i>	<b>94</b>	<b>72</b>	<b>24</b>	<b>0.57</b>

**TABELA 15. Orë të përdorimit të antibiotikut MB >34 javë**

	<i>Grupi i kontrollit</i>	<i>Grupi i studimit (PCT)</i>	<i>Absolute reduction</i>	<b>p</b>
<i>Totali orë antb</i>	<b>120</b>	<b>96</b>	<b>24</b>	<b>0.46</b>
<i>S1+S2</i>	<b>168</b>	<b>168</b>	<b>0</b>	
<i>S3</i>	<b>120</b>	<b>72</b>	<b>48</b>	<b>0.04</b>
<i>S4</i>	<b>96</b>	<b>48</b>	<b>48</b>	<b>0.04</b>

*Koment Tabelat 13,14,15 . Nuk u gjet ndryshim sinjifikativ në kohëzgjatjen e antibiotikoterapisë në grupmoshën MB  $\geq 32$  javë &  $\leq 34$  javë. Nga të dhënat rezultoi se kemi një shkurtim me të paktën 48 orë të antibiotikoterapisë në MB >34 javë dhe në grupin ku sepsis u përjashtua.*

### 3.1.12. Rifillimi i antibiotikëve brenda 72 orëve nga ndërprerja

U vlerësua nevoja për rillimin e antibiotikoterapisë deri në 72 orë nga ndërprerja.

**TABELA 16. Rifillim i antibiotikoterapisë brenda 72 orëve**

	Grupi i kontrollit	Grupi i studimit	ARR	p
Rifillim i antb	18/187 9.6%	3/153 1.96%	8.5 OR 0.08(0.03-0.14)	.0001

**Koment tabela 16.** Vetëm në 1.96% të rasteve të grupit të studimit ku sipas kritereve të reja ishte ndërprerë antibiotikoterapia u desh të rifillohej antibiotiku për shkak të zhvillimit të një episodi septik, kundrejt 9.6% në grupin e kontrollit. Kjo diferencë mes grupeve është sinjifikante,  $p < .0001$ .



### 3.1.13. Ditëqëndrimi në NICU/spital

**TABELA 17. Ditëqëndrimi NICU**

	<b>Grupi i PCT</b>	<b>Grupi i kontrollit</b>	<b>CI 95%</b>	<b>P&lt;0.05</b>
<b>S1+S2(dite)</b>	17.9±4.8	18.7±7.02	0.8(0.54-2.14)	<b>0.06</b>
<b>S3</b>	9.2±1.4	11.35±2.3	2.15(1.73-2.56)	<b>0.005</b>
<b>S4</b>	6.69±0.8	7.15±1.07	0.46(0.25-0.67)	<b>0.04</b>
	<b>Ditëqëndrimi spital</b>			
<b>S1+S2(dite)</b>	24.5±7.3	25.4±9.5	0.7(-1.14-2.54)	<b>0.14</b>
<b>S3</b>	13.14±	18.2±3.3	3.8(3.23-4.37)	<b>&lt;0001</b>
<b>S4</b>	10.3±1.3	12.8±2.1	2.5(2.12-2.88)	<b>0.008</b>

**Koment Tabela 17.** Aplikimi i protokollit të ri të diagnozës rezultoi edhe me reduktim të ditëqëndrimit të të porsalindurve të grupit të studimit, në NICU dhe ditëqëndrimit total në spital. Ky reduktim shkoi deri në 2 ditë që do të thotë më pak bebe në terapinë intensive, ekspozim më i pakët ndaj rreziqeve ambientale (manipulime, ekzaminime të panevojshme), më pak stres për të porsalindurin dhe nënën. Ndryshimet mes grupeve ishin sinjifikative.

## **KAPITULLI 4**

## **DISKUTIMI**

#### **4.1. Roli i Prokalcitoninës(PCT) në diagnozën e hershme të sepsisit neonatal/Krahasimi i grupeve**

Ky studim, solli përdorimin e një markuesi të ri për diagnozën e hershme të sepsisit neonatal.

Në këtë studim prospektiv intervenues, u arrit të tregohet se PCT mund të dihmohet në vendosjen e hershme të diagnozës së sepsisit neonatal, duke ndikuar në reduktimin e antibiotikoterapisë, në rastet kur sepsisi përjashtohet.

Diskutimi orientohet rreth Objektivit kryesor dhe Objektivave Specifike.

**OBJEKTIVI KRYESOR:** të vlerësojë efektshmërinë e përdorimit të PCT për vendosjen e hershme të diagnozës së sepsisit neonatal në të porsalindurit e dyshuar për infeksion, të lindur parakohe apo në kohë, me karakteristika të ngjashme perinatale.

**OBJEKTIVAT SPECIFIKË:** të studiojë sensitivitetin dhe specificitetin të PCT-Q kit B.R.A.H.M.S në diagnozën e hershme të sepsisit neonatal, në mënyrë që të ndikojë në:

- Shkurtime të kohës së diagnozës në foshnjat e dyshuara për infeksion.
- Shkurtime të ditëpërdorimit të antibiotikoterapisë në foshnjat në rrisht.
- Të vlerësojë sigurinë e këtij testi, në mënyrë që marrja e vendimeve klinike të mos ndikojë në prognozën e pacientëve duke analizuar nevojën për rifillim të antibiotikoterapisë 72 nga ndërprerja e saj si një kriter të kësaj sigurie.
- Reduktimin e ditëqëndrimit NICU dhe spital.
- Reduktimin e kostove.

- **Shkurtimin e kohës së diagnozës në foshnjat e dyshuara për infeksion**

Shkalla e lartë e sëmundshmërisë dhe vdekshmërisë nga infeksionet neonatale tashmë përbën një problem global sidomos në vendet në zhvillim, pavarësisht sofistikimit të mjeteve diagnostikuese dhe terapive qoftë me gjenerata të reja antibiotikësh apo me teknologji të reja jetëshpëtuese.

Megjithatë, nga ana tjetër kemi një shtim të përdorimit të antibiotikoterapisë. Në këtë epokë të rritjes së rezistencës ndaj antibiotikëve, OBSH kanë theksuar nevojën urgjente për një administrim sa më të kujdeshëm të antibiotikëve.<sup>18,86</sup>

Autorë të ndryshëm referojnë incidenca të ndryshme si të EOS dhe LOS, si në vendet e zhvilluara dhe ato në zhvillim. Megjithatë numri i foshnjave që ekspozohen ndaj antibiotikoterapisë empirike për të përmirësuar prognozën ndaj sepsisit neonatal është shumë më i lartë sesa incidenca e infeksioneve neonatale.

Në studim rezultoi se 64 % e foshnjave të dyshuar për infeksion i nënshtrohen antibiotikoterapisë empirike të panevojshme, për të paktën 72 orë, me gjithë pasojat e saj, disbakteriozën dhe rritje të rriskut për sepsis sekondar. Fjalstad JË, et al,<sup>16</sup> raporton se vetëm 91 foshnja nga 3964 të trajtuar me antibiotikë patën sepsis të konfirmuar (NNT= 44) rreth 2.5 %, ndërsa Stocker et al,<sup>22</sup> në studimin e tyre ndërkombëtar referojnë se 27 foshnja patën sepsis të provuar nga 1710 nën antibiotikoterapi (NNT=63). Përdorimi i panevojshëm dhe i zgjatur i antibiotikëve çon në ndryshimin e mikrobiomës njerëzore, dhe prova të shumta sugjerojnë se ndryshimet në mikrobiomë në jetën e hershme, janë veçanërisht të rëndësishme në modulimin e papërshtatshëm të sistemit imunitar të individit dhe shëndetin e ardhshëm të tij.<sup>87-90</sup>

Përmirësimi i kujdesit perinatal me vendosjen e protokolleve të unifikuara, për depistimin e shtatzënave për GBS dhe përdorimin korrekt i antibiotikëve peripartum tek nënat me faktorë rreziku ka ulur ndjeshëm shpeshtësinë e EOS.<sup>2,11,33</sup> Këto rezultate u konfirmuan edhe në studimin tonë , ku nga viti në vit incidenca e EOS ka ardhur në ulje nga 6.7 / 1000 lindje gjallë në vitin 2011, në 3.2 /1000 lindje gjallë gjatë vitit 2014.

Pra emergjenca mbetet reduktimi i antibiotikoterapisë, që mund të realizohet përmes vënies së hershme të diagnozës së sepsisit neonatal.<sup>90-92</sup>

Protokollet dhe markesit për vendosjen e diagnozës së sepsisit janë të shumtë. Sensitiviteti dhe specificiteti i tyre shpesh është i variueshëm në periudhën neonatale dhe ndikohet nga moshja e barrës, evente peri/neonatale si asfiksia në lindje, mënyra e lindjes, induksioni i lindjes, distresi respirator etj. Kështu që është e rëndësishme që këta markues të përdoren me kujdes duke marrë parasysh gjithë faktorët konfondues. Prokaçitonina raportohet si një markues sensitiv dhe që ndikohet pak nga eventet jo infektive.<sup>4,12,21,52</sup>

Në studimin tonë PCT rezultoi me sensitivitet dhe NPV më të lartë krahasuar me indekset hematologjike që përdoren për diagnozën në rutinën klinike, por edhe me hemokulturën që është “Gold standard” për diagnozën.<sup>12,22</sup>

Vouloumanou et al, në një meta-analizë të botuar mbështet mendimin se përdorimi i PCT duket se është ndërhyrja më e mirë për reduktimin e kohëzgjatjes së antibiotikoterapisë në foshnjat e dyshuar për EOS, sepse PCT ka vlerën më të lartë parashikuese negative se të gjitha indekset e tjera të përdorur për diagnozë.

Nga studimi rezultoi se vendimmarrja e udhëhequr nga rezultati i PCT çoi në ulje të kohëzgjatjes së terapisë empirike me antibiotikë dhe qëndrimit në spital në foshnjat me sepsis të dyshuar, me një shkallë të ulët të riinfeksioneve.<sup>22</sup>

Ne gjetëm se kombinimi i matjeve seriale të PCT me vlerësimin fillestar të bazuar në faktorët e rrezikut perinatal, shenjat dhe simptomat klinike të foshnjës dhe indekset rutine hematologjike, ndihmojnë neonatologët për të ndërrprerë sa më shpejt antibiotikët sidomos në foshnjat e klasifikuara si të rrezikut të ulët ose të moderuar të infeksionit (S3/S4 në studimin tonë). Një trial i gjerë i mbyllur në 2015 dhe botuar në 2017 nga Martin Stocker et al, (NeoPInS) ka arritur të njëjtin përfundim.

Në studimin tonë ne gjetëm një reduktim me rreth 2 ditë të kohës së diagnozës në grupin PCT (**2.9±0.19**) vs **4.25±0.28 grupi i kontrollit CI 95% 1.35(1.3-1.4) p< .0001** në rastin kur sepsis është i dyshimtë (S3/S4 në studimin tonë). Nqs studimi do të ishte më i detajuar për secilën grupmoshë atëherë rezultatet do të ishin më të mira.<sup>12,22</sup>

Nga vëzhgimi i literaturës rezulton se studimet e kryera për të vlerësuar rolin e indekseve hematologjike apo proteinave të fazës akute të inflamacionit apo citokinave janë studime observuese.<sup>94</sup> Studimet observuese janë të vështira për tu interpretuar.

- **Shkurtimin e ditëpërdorimit të antibiotikoterapisë në foshnjat në rrisht për infeksion**

Kohëzgjatja mesatare e terapisë me antibiotikë prej 120 orë, e gjetur në studim, për grupin e PCT , duke përfshirë foshnjat e të gjitha kategorive të rrezikut të infeksionit, është e lartë, përfundim i referuar edhe në literaturë. Në një studim të gjerë në Norvegji, kohëzgjatja mesatare e terapisë me antibiotikë në foshnjat e lindur në kohë u raportua të ishte 192 orë për EOS me hemokulturë pozitive, 144 orë për EOS klinik (dyshim i fortë për sepsis) kulturë negative dhe 96 orë për format e sepsit ku dyshimi është i ulët (S3/S4). Në këtë rast udhëzimet janë për vlerësim pas 48 orësh, për nevojën e rifillimit të terapisë.<sup>16</sup> Një studim intervenues tregoi se përdorimi i antibiotikëve mund të zvogëlohet në mënyrë të sigurt në NICU në të gjitha rastet kur sepsis përjashtohet dhe foshnja është stabil kliniksht.<sup>95</sup>

Gjetja e vlerave të larta të përdorimit në total të antibiotikëve në secilin nga grupet lidhet mendojmë me karakteristikat jo të njëjta (MB të ndryshme) të foshnjave në të dy grupet e studiuara. Kështu u bë një analizim sipas grupmohave me karakteristika të njëjta të sëmundshmërisë specifike. U gjet një reduktim i dukshëm i kohëzgjatjes së antibiotikoterapisë në foshnjat me MB>34 javë me format klinike S3/S4, ku sepsis u përjashtua. U gjet një reduktim me rreth 48 orë në vlerë absolute e kohëzgjatjes së antibiotikoterapisë dhe ndryshimi ishte sinjifikant mes dy grupeve. Ky rezultat u gjet edhe në literaturë ku Cantey JB et al,<sup>95</sup> dhe Stocker M et al,<sup>12</sup> referojnë rezultate të ngjashme.

Pra përfitimi i përdorimit të këtij markuesi do të ishte në këtë grupmohë dhe foshnjat e konsideruar si preterm të vonë dhe të lindur në kohë.

- **Siguria e përdorimit të testit**

Në studim rezultoi një riinfektim, apo nevojë për rifillimin e antibiotikoterapisë brenda 72 orësh 1.96% (Grupi PCT) versus 9.6% (Grupi i Kontrollit) me ARR 8.5 % për OR 0.08(0.03-0.14)  $p < .0001$ . Pra vendimi klinik, për ndërprerjen e antibiotikoterapisë, nisur nga matja serike e PCT, rezulton të jetë i sigurt.

Incidencë të ulët të riinfektimit raportojnë edhe në një studim të gjerë të shtrirë në disa qendra, të randomizuar dhe kontrolluar NeoPIIns-trial.<sup>12</sup> Në kushtet e një shpeshësie të riinfektimit më pak se 1%, të gjetur në këtë trial, autorët e këtij triali, besojnë se vendimet klinike të udhëhequra nga rezultatet e testit të PCT, mund të përdoren në mënyrë të sigurt edhe në vende të tjera dhe popullata pacientësh me karakteristika të ngjashme.<sup>12</sup>

- **Reduktimin e ditëqëndrimit NICU dhe spital**

Aplikimi i protokollit të ri të diagnozës rezultoi edhe me reduktim të ditëqëndrimit të të porsalindurve të grupit të studimit (PCT) në NICU dhe ditëqëndrimit total në spital. Ky reduktim shkoi deri në 2.15(1.73-2.56) dhe  $p=0.005$ , pra ka një reduktim sinjifikant të qëndrimit në NICU, që do të thotë më pak bebe në terapinë intensive, ekspozim më i pakët ndaj rreziqeve ambientale (manipulime, ekzaminime të panevojshme), më pak stres për të porsalindurin dhe nënën.

Nuk u gjetën diferencë në qëndrimin në NICU es dy grupeve për foshnjat e diagnostikuar për sepsis të provuar apo për sepsis klinik (S1/S2), 0.8(0.54-2.14)  $P=0.06$ .

Nga studimi rezultoi një shkurtim i ngjashëm, me kohën e reduktimit të antibiotikoterapisë., mes dy grupeve për ditëqëndrimin në NICU.

U gjet një reduktim edhe një shkurtim i kohës së hospitalizimit mes grupeve  $13.14 \pm$  (grupi PCT) versus  $18.2 \pm 3.3$  (grupi i kontrollit) OR 3.8(3.23-4.37)  $p=.0001$ . Studime të tjera të kryera mbështesin këtë përfundim.<sup>12,24</sup> Zgjatja e ditëqëndrimit në grupin e kontrollit mund të lidhet me problematikat e zgjatjes së qëndrimit në NICU dhe antibiotikoterapisë më të zgjatur në këtë grup , me gjithë pasojat e saj si: problem me ushqyerjen, përshtatja më e zgjatur me ushqyerjen me gji(shkëputja më e zgjatur nga nëna), hiperbilirubinemia etj.<sup>12,24,27</sup>



- **Reduktimi i kostove**

Nisur nga reduktimi i përdorimit të antibiotikëve të gjetur në grupin PCT, shoqëruar edhe me reduktimin e ditëndrimit në NICU dhe spital edhe pse nuk kemi një vlerë reale të kostove, arrijmë në përfundimin së kemi reduktim të kostove ekonomike.

Por përfitimi më i rëndësishëm është shkurtimi i kohës së diagnozës i pasuar nga:

- A. Më pak antibiotikoterapi që do të thotë më pak rezistenca mikrobike.
- B. Më pak stres tek familjarët sepse marrin një përgjigje më të shpejtë mbi prognozën e foshnjës.
- C. Më pak manipulime dhe ulje të rriskut, pasi shkurtohet ditëqëndrimi në NICU dhe spital.
- D. Shkëputje për një kohë më të shkurtër të foshnjës nga nëna dhe familja.

## **4.2. Kufizimet e studimit**

Ky studim me gjithë gjetjet interesante ka disa kufizime:

- 1) Së pari studimi nuk ishte i verbër, kështu që mund të ketë çuar në vendime biase në zgjatjen e antibiotikoterapisë, për shkak të mos pasjes konfidencë të stafit mjekësor( neonatologë) të shërbimit me këtë protokoll të ri të diagnozës(pasiguri klinike për të dalë nga rutina).

Ky kufizim referohet në shumicën e studimeve pasi klinikitet duke njohur rezultatin e testit sidomos kur vlerat janë të larta, pavarësisht së sepsis dyshohet pak tek pacienti zgjedhin zgjatjen e panevojshme të antibiotikoterapisë.<sup>15,96</sup>

- 2) Së dyti, numri i vogël i foshnjave të përfshira në studim.
- 3) Së treti, testi PCT –Q kit B.R.A.H.M.S i përdorur, edhe pse për kushtet tona është kosto efektiv, mbetet nje test gjysmë-sasisor me kufizimet e veta.

## **4.3. Implikim për thellim të studimit**

Studime më të plota, multicentrike,të shtrira në kohë, janë të nevojshme për të siguruar të dhëna më të plota, në mënyrë që përdorimi i këtij testi të bëhet rutinë dhe të futët në algoritmet e diagnozës së sepsisit neonatal.

Realizimi i studimeve që të bëjnë krahasimin mes sensitivitetit, specificitetit, PPV dhe NPV, mes metodave sasiore dhe atyre cilësore/të shpejta të vlerësimit të PCT, nevojiten për të rritur sigurinë në përdorimin e testit PCT –Q kit B.R.A.H.M.S

(test gjysmësasiar) në vende me resurse financiare të kufizuara siç është edhe vendi ynë.

## **KAPITULLI 5**

## **PËRFUNDIME DHE REKOMANDIME**

## PËRFUNDIME

Në këtë studim nga analiza e kujdesshme e të dhënave dhe vlerësimi i vëmendshëm i grupeve të marra në studim u gjet:

☞ PCT rezultoi me sensitivitet më të lartë **90.9% CI(0.54-0.99)** vs markuesve të tjerë.

☞ NPV më të lartë **99.15 % CI(0.95-0.99)**

☞ Përdorimi i PCT si test diagnostik shkurtoi kohën e diagnozës në **2.9±0.19 vs 4.25±0.28 ditë OR 1.35(1.3-1.4) në grupin e dyshuar për sepsis dhe 2.36±0.13 vs 4.2±0.2 OR 1.84(1.8-2.88) në grupin ku sepsisi u përjashtua.**

☞ U shkurtua me **82.6% OR 0.36(0.22-0.46)**, përdorimi mbi **>72 orë i antibiotikëve në rastet e dyshuara për sepsis, me MB>34javë.**

☞ **Nuk u gjet ndryshim sinjifikativ i shkurtimit të antibiotikoterapisë në ≥ 32 javë & ≤34 javë të dyshuar për sepsis.**

☞ U reduktua me **48 orë** ditëpërdorimi i antibiotikëve në rastet e dyshuara me infeksion /pa infeksion në MB>34 javë.

☞ U shkurtua me **2.15 CI (1.73-2.56) ditë** ditëqëndrimi në NICU në grupin e studimit.

☞ Vetëm në 2% të rasteve u rifillua antibiotikoterapia brenda 72 orëve.

☞ Përdorimi i këtij testi për të udhëhequr terapinë rezultoi i sigurt.

## **REKOMANDIME**

☞ NPV e lartë e PCT-Q Kit rezulton të jetë e dobishme në përjashtimin e hershëm të diagnozës së sepsisit në periudhën neonatale. PCT-Q kit rezultoi të jetë më sensitive në raport me markuesit e tjerë.

☞ Mund të jetë e dobishme në shurtimin e ditë-përdorimit të antibiotikëve në të porsalindurit  $\geq 34$  javë të dyshuar për infeksion.

☞ Tu shtohet testeve të tjera të përdorur për diagnozën e sepsisit, duke rritur forcën diagnostikuese.

## BIBLIOGRAFIA

1. Afroza S. Neonatal sepsis - a global problem: an overview. *Mymensingh Med J.* 2006;15(1):108- 14. Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, et al.
2. The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005-2008. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(11):937–941.
3. Andrejaitiene J. The diagnostic value in severe sepsis. *Medicina (Kaunas).* 2006; 42(1):69- 78.
4. Stocker M, Hop WCJ, van Rossum AMC. Neonatal procalcitonin intervention study (NeoPInS): effect of procalcitonin- guided decision making on duration of antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: a multi-centre randomized superiority and non-inferiority intervention study. *BMC Pediatrics.* 2010;10:89.
5. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventy five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics* 2005;116:595-602.
6. Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, et al. Early onset neonatal sepsis: The burden of group B Streptococcal and E. Coli disease continues. *Pediatrics* 2011; 127: 817–26.
7. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, et al; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA* 2004; 292:2357-65.
8. Collaborators GCM. Global, regional, national, and selected subnational levels of stillbirths, neonatal, infant, and under-5 mortality, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: 1725–74.
9. Thaver D, Zaidi AK. Burden of neonatal infections in developing countries: a review of evidence from community-based studies. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28(1 suppl): S3–9

10. James L. Wynn. Defining Neonatal Sepsis. *Curr Opin Pediatr*. 2016 April ; 28(2): 135–140.
11. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Antibiotics for early-onset neonatal infection: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection (Clinical Guideline CG149). August 2012. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg149> (accessed Jan 23, 2017).
12. Martin Stocker\*, Wendy van Herk\*, Salhab el Helou, Sourabh Dutta, Matteo S Fontana, Frank A B A Schuerman at al. Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial (NeoPIns) Published **Online** July 12, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31444-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31444-7)
13. Vergnano S, Menson E, Kennea N, et al. Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011; **96**: F9–14.
14. Cohen-Wolkowicz M, Moran C, Benjamin DK, et al. Early and late onset sepsis in late preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 2009; **28**: 1052–56.
15. Escobar GJ, Puopolo KM, Wi S, et al. Stratification of risk of early-onset sepsis in newborns  $\geq$  34 weeks' gestation. *Pediatrics* 2014; **133**: 30–36.
16. Fjalstad JW, Stensvold HJ, Bergseng H, et al. Early-onset Sepsis and Antibiotic Exposure in Term Infants: A Nationwide Population-based Study in Norway. *Pediatr Infect Dis J* 2016; **35**: 1–6.
17. Schulfer A, Blaser MJ. Risks of antibiotic exposures early in life on the developing microbiome. *PLoS Pathog* 2015; **11**: e1004903 program to prevent antimicrobial resistance in health care settings. April 19, 2002. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5115a5.htm>(accessed Jan 23, 2017).

18. World Health Organization (WHO). World Health Organization Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. 2001. (accessed Jan 23, 2017).
19. Christ-Chain,M,Muller,B. Procalcitonin in bacterial infections-hype,hope,more or less?Swiss Med Wkly. 2005;135:451-460
20. José B López Sastre\*1, David Pérez Solís1, Vicente Roqués Serradilla2,Evaluation of procalcitonin for diagnosis of neonatal sepsis of vertical transmission. *BMC Pediatrics* 2007, **7**:9
21. Chiesa C, Signore F, Assumma M, Buffone E, Tramontezzi P, Osborn JF, et al. Serial measurements of the C reactive protein and interleukin 6 in the immediate postnatal period: the reference intervals and the analysis of the maternal and the perinatal confounders. *Clin Chem* 2001;47:1016–22.
22. Vouloumanou EK, Plessa E, Karageorgopoulos DE, et al. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2011;37:747–762.
23. Pontrelli et al. Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: a meta-analysis. *BMC Infectious Diseases* (2017) 17:302
24. Margaret Gilfillan Vineet Bhandari. Neonatal sepsis biomarkers: where are we now? *Research and Reports in Neonatology* 2019:9
25. Orin,D, A Serious bacterial infections in newborn infants in developing countries. *Curr.Opin. Infect.Dis.*2004;17:217-224
26. Chen YY, Chou YC, Chou P. Impact of nosocomial infection on cost of illness and length of stay in intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005;26(3):281-287.
27. Aly H, Herson V, Duncan A, Herr J, Bender J, Patel K, et al. Is bloodstream infection preventable among premature infants? A tale of two cities. *Pediatrics.* 2005;115(6):1513-1518.



28. Jordan HT, Farley MM, Craig A, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, et al. Revisiting the need for vaccine prevention of late-onset neonatal group B streptococcal disease: a multistate, population-based analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(12):1057-1064.
29. Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep*. 2002;51(RR-11):1-22.
30. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, et al. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:2-8.
31. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41:580-637.
32. Altunhan H, Annagur A, Ors R, Mehmetoglu I. Procalcitonin measurement at 24 hours of age may be helpful in the prompt diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *International Journal of Infectious Disease*. 2011;15:e854-e858
33. Lopez Sastre JB, Perez Solis D, Roques Serradilla V, et al. Evaluation of procalcitonin for diagnosis of neonatal sepsis of vertical transmission. *BMC Pediatrics*. 2007;7:9.
34. Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, et al. C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clinical Chemistry*. 2003;49(1):60-68.
35. Sepsis.Neonatal eHandbook. Accessed on November 11, 2013.
36. Lachenauer CS, Wessels MR. Group B streptococcus. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19<sup>th</sup> ed. Chapter 177. Saunders, An Imprint of Elsevier. 2011:925-928.

37. Kaufman D, Fairchild KD. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17(3):638-680, table of contents.
38. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin North Am.* 2004;51(4):939-959, viii-ix.
39. Stephanie I. Ramirez, Pharm.D. Division of Pharmacotherapy, the University of Texas at Austin College of Pharmacy. May 2019.
40. Jordan HT, Farley MM, Craig A, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, et al. Revisiting the need for vaccine prevention of late-onset neonatal group B streptococcal disease: a multistate, population-based analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(12):1057-1064.
41. Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, Verter J, Poland RL, Bauer CR, et al. Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants. The National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17(7):593-598.
42. Makhoul IR, Sujov P, Smolkin T, Lusky A, Reichman B. Epidemiological, clinical, and microbiological characteristics of late-onset sepsis among very low birth weight infants in Israel: a national survey. *Pediatrics.* 2002;109(1):34-39.
43. Express Group. Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS). *Acta Paediatr.* 99(7):978-992.
44. Express Group, Fellman V, Hellstrom-Westas L, Norman M, Westgren M, Kallen K, et al. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA.* 2009;301(21):2225-2233.
45. JBizarro M, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics.* 2005;116(3):595-602.
46. Cohen-Wolkowicz M, Moran C, Benjamin DK, Cotten CM, Clark RH, Benjamin DK, Jr., et al. Early and late onset sepsis in late preterm infants. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2009;28(12):1052-1056.

47. Sohn AH, Garrett DO, Sinkowitz-Cochran RL, Grohskopf LA, Levine GL, Stover BH, et al. Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients: Results from the first national point-prevalence survey. *J Pediatr*. 2001;139(6):821-827.
48. Stoll BJ, Temprosa M, Tyson JE, Papile LA, Wright LL, Bauer CR, et al. Dexamethasone therapy increases infection in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 1999;104(5):e63.
49. Aparna N, M. L. Harendra Kumar. Significance of Hematological Scoring System (HSS) in Early Diagnosis of Neonatal Sepsis Indian J Hematol Blood Transfus (Jan-Mar 2011) 27(1):14–17 DOI 10.1007/s12288-010-0050-2
50. Pauli IJ, Lekhawat P, Kehl S, Sasidharan P (1999) Early detection of bacteraemia in the neonatal intensive care unit using the new BALTEC system. *J Perinatol* 19:127–131
51. Ghosh S, Mittal M, Jaganathan G Neonatal bacteraemia diagnosis and management (editorial) (1997) *Br Med J* 2:1385–1386 (2001)
52. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematological scoring system. *Indian J Med Sci* 55(9):495–500
53. Philip AGS, Hewitt JR (1980) Early diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatrics* 65:1036–1041
54. Sepsis.Neonatal.eHandbook.[www.netsvic.org.au/nets/handbook/?doc\\_id=898](http://www.netsvic.org.au/nets/handbook/?doc_id=898). Accessed on November 11, 2013
55. Dessi A, Corsello G, Stronati M, et al. New diagnostic possibilities in systemic neonatal infection: metabolomics. *Early Human Development*. 2014; 90S1:S19–S21.
56. Hofer N, Zacharias E, Muller W, Resch B. An update on the use of c-reactive

protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology*. 2012;102:25-36.

57. Tripathi N, Cotton CM, Smith PB. Antibiotic use and misuse in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol*. 2012;39:61–68.
58. Polin RA, et al. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2012;129:1006.
59. Chiesa C, Panero A, Rossi N, et al. Reliability of procalcitonin concentration for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clinical Infectious Diseases*. 1998;26:664-672
60. Benitz WE. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 2010;37:421-38.
61. Da Silva O, Ohlsson A, Kenyon C. Accuracy of leukocyte indices and C-reactive protein for diagnosis of neonatal sepsis: a critical review. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:362-6.
62. Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, et al. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child* 1999; 81:417-2
63. Chirico G, Gasparoni A, Ciardelli L, et al. Leukocyte counts in relation to the method of delivery during the first five days of life. *Biol Neonate* 1999;75:294-9.
64. Chirico G, Loda C, Laboratory aid to the diagnosis and therapy of infection in the neonate. *Pediatric Reports*. 2011, 3:e1 doi:10.4081/pr.2011.e1
65. Basu S, Guruprasad, Narang A, Garewal G. Diagnosis of sepsis in the high risk neonate using a hematologic scoring system. *Indian J Hematol Blood Transf*. 1999;17:32–4.
66. Characteristics of an ideal infection marker. Reproduced from *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 89, 229-235, 2004
67. Makkar M, Gupta Ch, et al. Performance Evaluation of Hematologic Scoring System in Early Diagnosis of Neonatal Sepsis. *J Clin Neonatol* 2013 Jan-Mar,2(1):25-29
68. Manucha V, Rusia U, Sikka M, Faridi MM, Madan N. Utility of haematological parameters and C-reactive protein in the detection of neonatal sepsis. *J Paediatr Child*

Health. 2002;38:459–64.

69. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal Outcomes of Extremely Preterm Infants From the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*.
70. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA*. 2004;292(19):2357-2365.
71. Payne NR, Carpenter JH, Badger GJ, Horbar JD, Rogowski J. Marginal increase in cost and excess length of stay associated with nosocomial bloodstream infections in surviving very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2004;114(2):348-355.
72. U K Mishra, S E Jacobs, L W Doyle, S M Garlan Newer approaches to the diagnosis of early onset neonatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91:F208–F212. doi: 10.1136/adc.2004.064188
73. Jin Ming, Khan AI. Procalcitonin: uses in the clinical laboratory for the diagnosis of sepsis. *LABMEDICINE*.2010;41:173-177.
74. Gendrel D, Assicot M, Raymon J, et al. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr*. 1996;128:570-573
75. Ashitha L. Vijayan, Vanimaya, Shilpa Ravindran, R. Saikant, S. Lakshmi, R. Kartik and Manoj. G\* Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. Review. *Journal of Intensive Care* (2017) 5:51
76. Assicot M, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *The Lancet* Vol. 341 1993
77. Yu Z, Liu J, Sun Q, Qiu Y, Han S, Guo X. The accuracy of the procalcitonin test for the diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis. *Scand J Infect Dis*. 2010;42(10):723–733

78. Liu D, du L, Yu J, et al. 16S rDNA PCR-DGGE and sequencing in the diagnosis of neonatal late-onset septicemia. *Mol Med Rep.* 2015;12(4):6346–6352.
79. Van Rossum AMC, Wulkan RW, Oudesluys-Murphy AM. Procalcitonin as an early maker of infection in neonates and children. *Lancet Infect Dis.* 2004;4:620-630.
80. Jin Ming, Khan AI. Procalcitonin: uses in the clinical laboratory for the diagnosis of sepsis. *LABMEDICINE.*2010;41:173-177.
81. Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:1605–1608.
82. Soni NJ, Samson DJ, Galaydick JL, et al. Comparative Effectiveness Review Number 78: Procalcitonin-Guided Antibiotic Therapy *Executive Summary.* Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2012;12(13).
83. Fernández López A, Luaces Cubells C, Valls Tolosa C, Ortega Rodríguez J, García García JJ, Mira Vallet A, Pou Fernández. Procalcitonin in Pediatric Emergency Departments for the Early Diagnosis of Invasive Bacterial Infections in Febrile Infants: Results of a Multicenter Study and Utility of a Rapid Qualitative Test for This Marker. *J.An Esp Pediatr.* 2001 Oct;55(4):321-8.PMID: 11578539 Spanish.
84. Comparison of quantitative (LUMItest) and semi-quantitative (Brahms PCT-Q) Tests for PCT concentration measurements in the newborn infants' blood. Clinical biochemistry 42(15):1557-60 · August 2009
85. Kordek A. Podraza W, Czajka R. Reliability of semiquantitative determination of procalcitonin serum concentrations in neonates. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease Volume 56, Issue 1, September 2006, Pages 31-34
86. Centres for Disease Control and Prevention (CDC). CDC 12-step program to prevent antimicrobial resistance in health care settings. April 19, 2002. (accessed Jan 23, 2017).
87. Armand-Lefevre L, Angebault C, Barbier F, et al. Emergence of imipenem-resistant gram-negative bacilli in intestinal flora of intensive care patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; **57**: 1488–95
88. Poignant S et al. Risk factors and outcomes for intestinal carriage of AmpC-hyperproducing Enterobacteriaceae in intensive care unit patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; **60**: 1883–87;

89. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science* 2016; **352**: 539–44.
90. Ruppe E, Andremont A. Causes, consequences, and perspectives in the variations of intestinal density of colonization of multidrug-resistant enterobacteria. *Front Microbiol* 2013; **4**: 129.
91. De Santis V, Gresiou M, Corona A, Wilson AP, Singer M. Bacteraemia incidence, causative organisms and resistance patterns, antibiotic strategies and outcomes in a single university hospital ICU: continuing improvement between 2000 and 2013. *J Antimicrob Chemother* 2015; **70**: 273–78.
92. Holmes AH. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet* 2016; **387**: 176–87
93. Ehl S, Gering B, Bartmann P, Hogel J, Pohlandt F. C-reactive protein is a useful marker for guiding duration of antibiotic therapy in suspected neonatal bacterial infection. *Pediatrics* 1997; **99**: 216–21.
94. Bhandari V. Effective biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2014; **3**: 234–45.
95. Cantey JB, Wozniak PS, Pruszynski JE, Sanchez PJ. Reducing unnecessary antibiotic use in the neonatal intensive care unit (SCOUT): a prospective interrupted time-series study. *Lancet Infect Dis* 2016; **16**: 1178–84.
96. Chiesa C, Pacifico L, Osborn JF, Bonci E, Hofer N, Resch B. Early-onset neonatal sepsis: still room for improvement in procalcitonin diagnostic accuracy studies. *Medicine* 2015; **94**: e1230.