

Yenidoğan sepsisinde mortaliteye etki eden faktörler

Dr.Şükrü Küçüködük, Dr. Ünsal Özgen, Dr. Cengiz Dilber,
Dr.Hüseyin Dinç, Dr. Nuran Gürses

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D.

✓ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Ünitesinde izlenen kültür pozitif sepsis tanısı alan 64 olgu çalışma kapsamına alındı. Hastaların 20'si (%31) erken başlangıçlı (≤ 4 gün), 44'ü (%69) ise geç başlangıçlı sepsis olarak değerlendirildi. Klinik ve laboratuvar bulguların şüpheli olduğu dönemde kültürler alındıktan sonra antibakteriyel tedavi başlandı ve kültür sonuçlarına göre gerekli değişiklik yapıldı. Başlangıçta ampisilin ve netilmisin kombinasyonu başlanan 60 bebeğin 59'unda klinik ve antibiogram sonuçlarına göre ampisilin ve netilmisinden cevap alınamadı. Bu kombinasyonun yerine tedavide kullanılan üç farklı sefalosporin grubu ilaçla aminoglikozid kombinasyonu arasında etkinlik açısından anlamlı fark bulunamadı ($P>0.05$). Mortalite oranı erken başlangıçlı sepsiste %20, geç başlangıçlı sepsiste % 15.9 idi. Bu sonuç, etkili bir yaklaşımla yenidoğan sepsisindeki mortalite oranlarının daha da düşebileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan, Sepsis, Mortalite.

FACTORS EFFECTING MORTALITY IN NEONATAL SEPSIS

✓ Sixtyfour cases of culture proven sepsis were hospitalized in the neonatology clinic of Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics. Twenty (31 %) of the patients were evaluated as early-onset (≤ 4 days) and 44 (69%) cases as late-onset sepsis. When the clinical and laboratory findings were suggestive of sepsis, cultures were obtained, antibacterial therapy was initiated and later modified according to culture results. No significant differences effectivity could be found among three different cephalosporines and aminoglycoside combinations ($p>0.05$). In early-onset sepsis mortality was found to be 20 % as compared to 15.9 % in sepsis of late onset. Our results show that careful approach might allow for lower mortality in the neonatal sepsis.

Key Words: Neonatal Sepsis, Mortality.

Yenidoğan sepsisi dünyada yaygın bir sorun olup, modern tedavi yaklaşımlarına rağmen perinatal dönemdeki önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden birisidir ⁽¹⁻⁵⁾. Klinik bulguların enfeksiyon dışı nedenlerle benzerlik göstermesi, semptom ve bulguların spesifik olmayışı gibi sebeplerle tanı ve tedavide gecikmeler olmaktadır. Sepsis riskini artıran faktörlerin öykü ve gözlemlerde saptanması; kısa sürede sonuç verecek ve güvenilirliği yüksek olan tanı yöntemlerinin uygulanması, uygun antibiyotik kombinasyo-

nu ve diğer destekleyici tedavi yöntemlerinin başlanması mortalite oranını önemli ölçüde düşürebilmektedir ⁽⁵⁾.

Bu çalışma kliniğimizde izlenen kültür pozitif yenidoğanların semptom, klinik ve laboratuvar bulgularının retrospektif olarak incelenmesi ve çeşitli tedavi kombinasyonlarının etkilerini araştırmak amacı ile yapıldı.

MATERYAL VE METOD

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Ünitesinde 1 Ocak 1989-31 Aralık 1990 tarihleri arasında izlenen 1716 bebek arasında kan kültürü pozitif sepsis tanısı alan 64 olgu çalışma kapsamına alındı. Kan kültüründe üreme olmayan olgular çalışma dışı bırakıldı. Anamnezde annenin gebelik sırasında geçirdiği hastalıklar (özellikle idrar yolu enfeksiyonu), 12 saatin üzerinde erken membran rüptürü ile doğumun yeri ve şekli ayrıntılı olarak soruldu. Hastalardan rutin olarak boğaz, idrar, kan ve beyin omirilik sıvısı (BOS) kültürü alındı. C reaktif protein (CRP), hemogloblin, hematokrit, beyaz küre ve periferik kan yayması incelemesi yapıldı.

Hastaların tümüne postnatal yaşa uygun sıvı ve elektrolit tedavisi, ağızdan 72 saatten daha uzun süre beslenemeyenlere intravenöz aminoasit solüsyonu verildi. Klinik ve laboratuvar bulguların şüpheli olduğu dönemde 60 bebeğe ampisilin 400 mg/kg/gün ve netilmisin 5 mg/kg/gün intravenöz olarak başlandı. Başlangıç tedavisinde ampisilin'in seçilmesinin gayesi penisilin kristalizeye göre daha geniş spektrumlu olmasıdır. Kan kültürü ve antibiyogram sonuçları ampisiline dirençli gelen ve klinik olarak ampisilinden yeterli cevap alınmayan 59 bebekte antibiyogram sonuçları dikkate alınarak ampisilin kesildi. Ampisilin yerine sefalosporin (sefotaksim, seftriakson veya seftazidim 100 mg/kg/gün) verildi. Ayrıca antibiyogram sonuçlarına göre netilmisine dirençli olgularda netilmisin

kesilerek 15 mg/kg/gün dozunda amikasin başlandı. Genel durumu kötü ya da sepsis bulguları belirgin olan 4 bebeğe ise ilk tedavide sefalosporin ve amikasin kombinasyonu başlandı. İntravenöz immünoglobulin'i temin edebilenlere 5 gün süre ile 500 mg/kg/gün intravenöz immünoglobulin (IVIG) verildi.

Tüm bebeklerin kan elektrolit ve bilirubin düzeyleri takip edildi; kan değişimi gereken olgularda endikasyon sınırı bilirubin değerinin bir alt düzeyine göre belirlendi.

Postnatal yaşı ≤ 4 gün olanlar erken, ≥ 5 gün olanlar ise geç sepsis olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan 64 bebeğin 23'ü (%36) kız, 41'i (64) erkek idi. Hastaların 20'si (%31) erken, 44'ü ise (%69) geç başlangıçlı sepsis olarak değerlendirildi. Erken ve geç başlangıçlı sepsis grupları arasında cinsiyet dağılımı yönüyle anlamlı fark bulunmadı (>0.05). Bebeklerin yaş ortalamaları erken sepsiste 2.75 ± 1.01 gün, geç sepsiste 8.62 ± 0.50 gün; ağırlık ortalamaları erken sepsiste 3412 ± 212.1 gram, geç sepsiste 3350 ± 244.0 gram idi. Prematüre bebeklerin ortalama gebelik yaşı süresi 35.2 ± 1.3 hafta (33-37 hafta) idi.

Yenidoğan sepsisinde en belirgin semptom ve bulgular sırası ile; emmeme, karın şişliği, letarji, sklerama ve ısı değişikliği idi (Tablo I).

Tablo I: Yenidoğan sepsisinde semptom ve klinik bulgularına göre hastaların sonuçları

| Semptom ve Bulgular | Erken Başlangıçlı | | | Geç Başlangıçlı | | | Genel Toplam | |
|---------------------|-------------------|------|------------|-----------------|------|-----------|--------------|--------|
| | Eksitus | Şifa | Toplam (%) | Eksitus | Şifa | Toplam(%) | Sayı | (%) |
| Emmeme | 2 | 16 | 18(90) | 3 | 32 | 35(79,5) | 53 | (82.8) |
| Karın şişliği | 3 | 11 | 14(70) | 5 | 20 | 25(56.8) | 39 | (61.0) |
| Letarji | 3 | 12 | 15(75) | 5 | 25 | 30(68.2) | 45 | (70.4) |
| Sklerama | 2 | 10 | 12(60) | 5 | 28 | 33(75) | 45 | (70.3) |
| Isı değişikliği | 0 | 13 | 13(65) | 5 | 20 | 25(56.8) | 38 | (59.4) |
| Siyanoz | 3 | 8 | 11(55) | 2 | 14 | 16(36.7) | 27 | (42.2) |
| Prematürelilik | 2 | 5 | 7(35) | 1 | 12 | 13(29.5) | 20 | (31.3) |
| Dispne | 2 | 3 | 5(25) | 2 | 11 | 13(29.5) | 18 | (28.1) |
| Omfalit | 0 | 3 | 3(15) | 1 | 4 | 5(11.4) | 8 | (12.6) |
| İshal | 1 | 0 | 1(5) | 0 | 5 | 5(11.4) | 6 | (9.4) |
| Konvulsiyon | 0 | 1 | 1(5) | 0 | 4 | 4(9) | 5 | (7.9) |

Tablo II: Yenidoğan sepsisinde semptom ve kilinik bulgularına göre hastaların sonuçları

| Laboratuvar Bulguları | Erken Başlangıçlı | | | Geç Başlangıçlı | | | Genel Toplam | |
|-----------------------|-------------------|------|------------|-----------------|------|-----------|--------------|-------|
| | Eksitus | Şifa | Toplam (%) | Eksitus | Şifa | Toplam(%) | Sayı | (%) |
| Toksik gran. | 4 | 15 | 19(95) | 7 | 36 | 43(97.7) | 62 | 96.9 |
| Trombositopeni | 4 | 14 | 18(90) | 6 | 32 | 38(86.4) | 56 | 87.6 |
| >0.2Band/nötrofil | 8 | 12 | 20(100) | 7 | 27 | 34(77.3) | 54 | 84.4 |
| CRP yüksekliği | 2 | 10 | 12(60) | 6 | 24 | 30(68.2) | 42 | 65.6 |
| Nötropeni | 1 | 3 | 4(20) | 2 | 8 | 10(22.7) | 14 | 21.9 |
| Kan kültürü | 4 | 16 | 20(100) | 7 | 37 | 44(100) | 64 | 100.0 |
| - Enterobakter | 3 | 9 | 12(27.3) | 3 | 20 | 23(52.3) | 35 | 54.8 |
| - S.aureus | 1 | 2 | 3(15) | 2 | 8 | 10(22.7) | 13 | 20.3 |
| - Pseudomonas | 0 | 3 | 3(15) | 0 | 6 | 6(13.6) | 9 | 14.1 |
| - E. coli | 0 | 2 | 2(10) | 2 | 3 | 5(11.7) | 7 | 10.9 |

En belirgin laboratuvar bulguları ise periferik kan yaymasında toksik granülasyon, trombositopeni, 0,2'nin üzerinde band/nötrofil oranı, CRP yüksekliği (>8 mg/dl) ve nötropeni ($\leq 500 /\text{mm}^3$) idi (Tablo II).

BOS incelemesine göre 15 olguda menenjit tespit edildi (%23.4). 15 olgunun 6'sı erken-sepsis (%9.4), 9'u geç başlangıçlı sepsisi

(%14) idi. Menenjitli erken sepsisi bulunan 6 olgudan 3'ü, geç sepsisi olan 9 olgudan 4'ü eksitus oldu.

Kan kültürlerinde en fazla enterobakter (%56.4), en az E. coli (%10.9) üretildi (Tablo II). Hastalara uygulanan antibiyotik kombinasyonları Tablo III de belirtildi. Sefotaksim+aminoglikozid 14.5±5.9

Tablo III: Yenidoğan sepsisinde semptom ve kilinik bulgularına göre hastaların sonuçları

| Antibiyotik Kombinasyonu | Erken Başlangıçlı | | | Geç Başlangıçlı | | | Genel Toplam | |
|--------------------------|-------------------|------|------------|-----------------|------|-----------|--------------|---------|
| | Eksitus | Şifa | Toplam (%) | Eksitus | Şifa | Toplam(%) | Sayı | (%) |
| • Sefotaksim+Netilmisin | 1 | 3 | 4(20) | 1 | 8 | 9(20.5) | 13 | (%20.3) |
| Sefotaksim+Amikasin | 1 | 3 | 4(20) | 0 | 8 | 8 (18.2) | 12 | (%18.7) |
| • Seftriakson+Netilmisin | 0 | 2 | 2(10) | 2 | 5 | 7(15.9) | 9 | (%14.1) |
| Seftriakson+Amikorsin | 0 | 3 | 3(15) | 2 | 6 | 8(18.2) | 11 | (%17.2) |
| • Seflazidim+Netilmisin | 1 | 3 | 4(20) | 1 | 5 | 6(13.6) | 0 | (%15.6) |
| Seftazidim+Amikasin | 1 | 2 | 3(15) | 1 | 4 | 5(11.4) | 8 | (%12.5) |
| • Ampisilin+Netilmisin | 0 | 0 | 0(0) | 0 | 1 | 1(2.2) | 1 | (%1.6) |
| Toplam | 4 | 16 | 20(100) | 7 | 97 | 44(100) | 64 | (%100) |

Tablo IV: Sepsisli olgularda destekleyici tedavi sonuçları

| Destek Tedavisi | Erken Başlangıçlı | | Geç Başlangıçlı | | | Genel Toplam | |
|---------------------------|-------------------|----------|-----------------|-------------|----------|--------------|------------------|
| | Eksitus (%) | Şifa (%) | Toplam (%) | Eksitus (%) | Şifa (%) | Toplam (%) | Genel Toplam (%) |
| Amino asit solüsyonu | 1(25) | 3(75) | 4(100) | 0(0) | 11(100) | 11(100) | 14(25.0) |
| Kan değişimi | 0(0) | 4(100) | 4(100) | 1(0,9) | 8(90.1) | 9(100) | 13(23.2) |
| Kan transfüzyonu | 0(0) | 5(100) | 5(100) | 0(0) | 7(100) | 7(100) | 12(21.4) |
| İntravenöz gamma globulin | 1(25) | 4(25) | 5(100) | 2(16.7) | 10(83.3) | 12(100) | 17(30.4) |
| Toplam | 2(10) | 16(90) | 18(100) | 3(7.7) | 36(92.3) | 39(100) | 56(100) |

gün, seftazidim + aminoglikozid 16.4 ±8.7 gün, seftriakson + aminoglikozid 14.9±5.1 gün, ampicilin + aminoglikozid kombinasyonu 14 ±2.0 gün süre ile parenteral uygulandı. Ortalama tedavi süreleri ve şifa ile taburcu edilme kıstas alındığında antibakteriyel tedaviye cevap yönüyle ilaç kombinasyonları arasında anlamlı fark bulunamadı (P>0.05).

Erken başlangıçlı sepsis olan 20 bebeğin 4'ü (%20) geç başlangıçlı sepsisli 44 bebeğin 7'si (%15.9) eksitus oldu (p>0.05). Doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan 1 bebek E.coli, 1500-2000 gram ağırlıklı 1 bebek enterobakter, 2500 gramın üzerinde olan 5 bebek enterobakter, 3 bebek S.aureus koagülaz (+) ve 1 bebek E.coli sepsisinden eksitus oldu (Tablo V).

Tablo V: Düşük doğum ağırlıklı bebeklerin doğum ağırlıkları esas alınarak gruplara göre dağılımı ve tedavi sonuçları

| Doğum Ağır.(gm) | Erken Başlangıçlı | | | Geç Başlangıçlı | | | Genel Top. (%) |
|-----------------|-------------------|------|------------|-----------------|------|------------|----------------|
| | Eksitus | Şifa | Toplam (%) | Eksitus | Şifa | Toplam (%) | |
| 1250-1500 | 1 | 0 | 1(5) | 0 | 0 | 0(0) | 1(5) |
| 1501-1750 | 1 | 1 | 2(10) | 1 | 1 | 2(10) | 4(20) |
| 1751-2000 | 0 | 1 | 1(5) | 0 | 3 | 3(15) | 4(20) |
| 2001-2250 | 0 | 2 | 2(10) | 0 | 3 | 3(15) | 5(25) |
| 2251-2500 | 0 | 1 | 1(5) | 0 | 5 | 5(25) | 6(30) |
| Toplam | 2 | 5 | 7(35) | 1 | 12 | 13(65) | 20(100) |

Gerek sepsis tedavisini desteklemek gerekse mevcut olan diğer semptomları gidermek açısından, olguların %23.4'üne kan değişimi, %21.9'una amino asit solüsyonu, %12.5'ine kan transfüzyonu uygulandı. Ayrıca ekonomik durumu uygun olan erken sepsisli 5, geç sepsisli 12 olguya IVIG (toplam % 26.4) verildi. IVIG uygulanan erken sepsisli 1, geç sepsisli 2 bebek eksitus oldu (Tablo IV).

TARTIŞMA

Gelişmiş ülkelerde bile neonatal ölümlerin önemli bir bölümünü sepsis oluşturmaktadır. Emmeme, batın distansiyonu, letarji, sklerema ve termoregülatuar dengesizlik saptanan bir bebekte öncelikle sepsisten şüphelenilmelidir (6). Olgularımızda yukarıda semptom ve bulguların çoğu mevcuttu.

Günümüzde Toblo II de belirtilen klinik bulgularla beraber olmak kaydıyla yenidoğan sepsisini kan kültürü dışında tek başına tanımlayan bir laboratuvar testi yoktur. Nötropeni, 0.2 nin üzerinde band/nötrofil oranı, nötrofillerde toksik granülasyonun varlığı, serum CRP düzeylerinin artması ve trombositopeninin bulunması, sepsisin erken tanısında yardımcı testlerdir (6-8). Hastalarımızda bunlardan en az iki tanesi mevcuttu. Olgularımızda en sık görülen laboratuvar bulgusu toksik granülasyon (% 96.9) iken en düşük olan laboratuvar bulgusu ise CRP yüksekliği (%65.6) idi.

1970 li yıllara kadar etiolojide E.coli ilk sırayı alırken daha sonraki yıllarda değişik merkezlerdeki çalışmalar grup B streptokoklara bağlı neonatal sepsis sayısında önemli bir artış olduğunu göstermiştir (6,9). Bazı yenidoğan ünitemlerinde psödomonas veya klebsiella daha ön planda görülmekte iken, bizim ünitemizde en çok üretilen mikroorganizma enterobakter idi. Bu gözlemimiz gerek Yenidoğan ünitemiz, gerekse hastaların refere edildiği Doğumevlerindeki hastane enfeksiyonunun enterobakter olduğunu düşündürmektedir. Neonatal sepsiste erkek bebeklerindaha çok etkilendiği dikkati çekmiştir (9,10). Çalışmamızdaki 64 bebeğin 41 tanesi erkek idi.

Neonatal sepsiste mortalite oranının erken başlangıçlı olanda % 15-50, geç başlangıçlı da % 10-21 arasında değiştiği rapor edilmektedir (9-11). Bizim mortalite oranlarımız erken sepsiste %20, geç sepsiste %15.9 olup bu bulgularımız literatür ile uyumlu idi. Düşük doğum ağırlığının mortaliteyi kötü yönde etkileyen bir faktör olmasına rağmen (2) çalışmamızda düşük doğum ağırlıklı olgularda mortalite oranlarımız erken sepsiste %28.6, geç sepsiste %7.7 olması ; doğumun hastane şartlarında yapılması, hastanemize erken müracaat etmeleri ve bu bebeklerin tümüne Tablo V'de belirtilen destekleyici tedavilerin erken dönemde uygulanmasına bağlı olabilir. Ağırlıkları 2500 gramın üzerinde olanlarda ise mortalite oranlarımız erken sepsiste % 15.4, geç sepsiste % 19.4 idi.

Destekleyici ya da diğer semptomları gidermek amacıyla uygulanan kan değişimi, kan transfüzyonu, IVIG ve aminoasit solüsyonu verilmesinin mortaliteyi azaltıcı yönde etkili olduğu kanısındayız. Hastalarımıza uyguladığımız ampisillin+netilmisin kombinasyonunun klinik olarak faydalı olmaması ve anti-

biyogramda bakterilerin dirençli bulunması, bu kombinasyonun yenidoğan ünitemiz için ideal olmadığını düşündürmektedir. Ayrıca çalışmamızda invitro antibiyogram sonuçlarına göre seçtiğimiz sefalosporin+aminoglikozid kombinasyonlarının birbirlerinden daha etkili olmadıkları görülmüştür.

Sonuçlarımız; yenidoğan sepsiste risk faktörlerinin bilinmesi, perinatal bakım şartlarının geliştirilmesi, klinik bulguların dikkate alarak erken dönemde laboratuvar incelemelerinin yapılması, erken ve etkin antibakteriyel tedavinin başlanmasına ilaveten destekleyici girişimlerin uygulanması ile mortalite oranlarının daha da düşülebileceğini göstermektedir.

Geliş Tarihi: 29.12.1993

Yayına Kabul Tarihi: 25.05.1993

KAYNAKLAR

1. Erikson M. Neonatal septicemia. Acta Pediatr Scand 1983; 72:1-8
2. Vesikari T, Janas M, Gronross P et al. Neonatal septicemia. Arch Dis Child 1985; 60: 542-546
3. Karpuch J, Goldberg M, Kohelet D. Neonatal bacteremia. Israel J Med Sci 1983; 19: 963-966.
4. Placzek MM, Whitelaw A. Early and late neonatal septicaemia Arch Dis Child 1983; 58: 728-731
5. Kuruvilla AC. Neonatal septicemia. Indian J Pediatr 1988; 55: 225-233.
6. Klein JO, Marcy SM. Bacterial sepsis and meningitis. In Remington JS, Klein JO (eds). Infectious diseases of the fetus and newborn infant (3 rd ed). Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1990; pp 601-656.
7. Töllner U, Pohlandt F. Septicemia in the newborn due to gram negative bacilli. Europ J pediat 1976; 123: 243-254.
8. Faxelius G, Ringertz S. Neonatal septicemia in Stockholm. Eur J Clin Microbiol 1987; 6:262-265.
9. Küçüködük Ş, Gürses N, Gedikoğlu S. Yenidoğan sepsisinde klinik ve laboratuvar bulguların incelenmesi. İzmir Çocuk Hastanesi Tıp Bülteni 1986; 2: 22-29.
10. Washburn TC, Medearis DN, Childs B. Sex differences in susceptibility to infections. Pediatrics 1965; 35:57.
11. Klein JO. Bacteriology of neonatal sepsis. Ped Inf Dis J 1990; 9: 778-781.

