

YENİDOĞAN SEPSİSİ: TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Emin Sami ARISOY

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, KOCAELİ
arisoyes@kocaeli.edu.tr

ÖZET

Yenidoğan sepsisi, dünya ölçeğinde, önemli bir sağlık yitimi ve ölüm nedenidir. Yenidoğan sepsisi, belirti ve bulguların ortaya çıkış zamanına göre, erken ve geç başlangıçlı sepsis olarak ikiye ayrılır. Erken yenidoğan sepsisi için başlıca risk etmenleri erken doğma, düşük doğum ağırlığı, koryoamnionit, erken zar yırtılması ve doğum yolunun B grubu streptokoklarla kolonize olmasıdır. Geç yenidoğan sepsisi içinse gebelik ve doğumla ilişkili sorunlar seyrek; temel risk etmenlerini hastanede yapılan işlemler oluşturur. Erken sepsis çok ağır ve yüksek oranda ölümcül olabilir. Konak savunma mekanizmalarının yetersizliği erken sepsisi kolaylaştırır. Son on yılda B grubu streptokok nedenli erken başlangıçlı sepsisteki belirgin azalmaya karşın, erken sepsisin genel görülme sıklığı çoğu merkezde azalmamıştır ve çalışmalar Gram negatif etkenlere bağlı sepsiste artış olduğunu göstermektedir. Erkendoğan bebeklerin sağkalım oranının artması, geç sepsisi, hastanede yatış süresi, tedavi gideri ve ölüm oranını etkileyici bir sorun durumuna getirmektedir. Çoğul dirençli etkenler ve kandida suşlarının neden olduğu sepsis de, artış gösteren görülme sıklığıyla, erkendoğan bebeklerde en sık ölüm nedenlerinden biri konumuna gelmektedir. Bu yazıda, yenidoğan sepsisinin nedenleri, oluşum düzeneği, görülme özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları ile tanı ve tedavideki güncel bilgiler gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler: sepsis, tanı, tedavi, yenidoğan

SUMMARY

Neonatal Sepsis: Diagnosis and Treatment

Sepsis during the neonatal period is an important cause of morbidity and mortality worldwide. Depending on the timing of symptoms and signs, neonatal sepsis is divided into early- and late-onset sepsis. Main risk factors for early neonatal sepsis are prematurity, low birth weight, chorioamnionitis, prolonged rupture of membranes, and maternal colonization with group B Streptococcus. Primary risk factors for late neonatal sepsis are the procedures carried out in hospital, and obstetric complications are rare. Immature host defense mechanisms support early-onset sepsis, which can be very serious with very high mortality. While the past decade has been marked by a significant decline in early neonatal group B streptococcal sepsis, the overall incidence of early-onset sepsis has not decreased in many centers, and several studies have found an increase in sepsis due to gram-negative organisms. With increasing survival of preterm infants, late-onset sepsis will continue to be a challenging complication that affects length of hospitalization, cost of care, and mortality rates. Sepsis caused by multiresistant organisms and Candida spp. are also increasing in incidence, has become one of the most common causes of death among preterm infants. This article reviews the pathogenesis, etiology, epidemiology, clinical and laboratory findings, and current knowledge regarding the diagnosis and treatment of neonatal sepsis.

Keywords: diagnosis, newborn, sepsis, treatment

Yenidoğan sepsisi, yaşamının ilk 30 günündeki bebeklerin, bakterilerle oluşan bir enfeksiyon hastalığıdır^(8,10). Kimi bebeklerde beyin omurilik sıvısı (BOS) ve diğer organların da tutulumu görülebilirse de, yenidoğan sepsisi temel olarak kan dolaşımının hastalığıdır. Ancak hastaların çoğunda, enfeksiyon etkeninin kan dola-

şımına geçişine yol açacak bir odak bulunamaz. Yenidoğan sepsisi, “yaşamın ilk ayında sistemik enfeksiyon bulguları ve bakteremiyle nitelenen klinik bir sendrom” olarak tanımlanabilir^(6,7). Sistemik enfeksiyonun klinik ve laboratuvar bulgularının varlığı, sepsisi sağlıklı yenidoğanlarda görülebilen geçici bakteremiden ayırt ettirir⁽⁸⁾.

Öte yandan, belirti ve bulgularla sepsisten kuşulanılan çoğu bebekte kan kültüründe etken üretilemediğinden, yenidoğan sepsisi için klinik ve laboratuvar bulguları temel alan tanımlar da önerilmiştir^(6,8,13).

Yenidoğan sepsisi, ortaya çıkma zamanına göre erken -başlangıçlı- ve geç -başlangıçlı- sepsis olarak ayrılır^(6-8,18,19,22). Genel benimseyişle erken sepsis, yaşamın ilk 7 gününde ortaya çıkar, ama genelde doğumu izleyen ilk günlerde görülür^(6,7,18,22). Kimi uzmanlarsa erken sepsisi yaşamın ilk 3, 4 ya da 5 gününde gelişen sepsis olarak tanımlar^(9,13,19). Yaşamın ilk 3 gününde gelişen sepsis, çok erken -başlangıçlı- sepsis adıyla da nitelenmektedir⁽²⁷⁾. Geç sepsis yaşamın 8-30. günlerinde, çok geç -başlangıçlı- sepsisse 30. günden sonra, bebeğin evine gidişine değin geçen sürede gelişen sepsistir^(6-8,13,18,19).

Görülme özellikleri, etkenler ve oluşum düzeyi

Yenidoğan sepsisi görülme sıklığı, gelişmiş ülkelerde 1.000 canlı doğumda 1-10'dur^(2,6-9,18,19). Geri kalmış ülkelerdeyse, yenidoğan sepsisinin olasılıkla daha yüksek olduğu, klinik düzeyde tanıyla 1.000 canlı doğumda 170'e kadar ulaşabildiği bildirilmiştir^(17,24). Sepsise en çok yol açan bakterilerin görülme sıklığı ülke, bölge, toplum ve hastaneler arasında ve kimi zaman aynı ortamda bile zamansal farklılıklar gösterir^(6,8,18-20).

Erken sepsis etkenleri, çoğunlukla doğum sırasında doğum yolundan edinilir^(6-8,18,19,22). Etken kimi zaman da bebeğe, doğumdan önce rahim ağzı, vajina ya da rektumdan 'tırmanıp', sağlam ya da yırtılmış zarlardan geçerek, koryoamniyona yol açarak bulaşır^(6,18,19,22). Erken yenidoğan sepsisinde etken bebeğe plasenta (kan) yoluyla da ulaşabilir^(7,8,18). Geç sepsis etkenleri, doğum yolu, hastane, ev, anne, aile ya da toplumdan edinilebilir^(6,19,22).

Bebek anne karnında arınık (mikropsuz) bir ortamdadır; etkenlerle genellikle zar yırtılmasından sonra karşılaşır^(6-8,22). Doğum yolunda farklı birçok bakteri olmasına karşın, erken yenidoğan sepsisinin temel etkenleri havacıl (aerop) bakterilerdir^(8,18,19,22). Erken yenidoğan sepsisine en sık, annenin vajina ve rektum florasından edinilen B grubu streptokok (GBS) ve *Escherichia*

coli yol açar; diğer Gram negatif çomaklarla enterokok ve *Listeria monocytogenes* de seyrek olarak görülebilir^(7-9,18,21,22).

Erken yenidoğan sepsisi için, erken doğum, düşük doğum ağırlığı (<2.500 g), çok düşük doğum ağırlığı (<1.500 g), erken zar yırtılması (EZY), doğum yolunun GBS ile kolonize oluşu ve koryoamniyona başlıca risk etmenleri olarak tanımlanmıştır^(6-9,18-21,22). Koryoamniyona, bir risk etmeni olmasının yanı sıra, EZY ve erken doğum eylemi için de önemli bir nedendir^(8,18,22). Annenin idrar yolu enfeksiyonu, bakteri vajiniti, ikiz gebelik, doğumda sık vajina muayenesi, düşük Apgar puanı ve canlandırma diğer risk etmenlerindendir^(6,8,19,21). Risk etmenlerinin çokluğu erken sepsis olasılığını artırır^(6,18,22).

Erkendoğan bebek, annesinden plasenta yoluyla yeterince immün-globülin G edinemez, ayrıca bağışıklık sistemi de olgunlaşmamıştır. Ayrıca, derinin gelişimsel olgunlaşmamışlığı, kolay zedelenebilirliği ve -doğal koruyucu biyofilm katmanı olan- verniksin eksikliği, erkendoğan bebekte, özellikle hastane kaynaklı enfeksiyon ve sepsis gelişimini kolaylaştırır⁽⁸⁾.

Geri kalmış ülkelerde toplumsal, parasal olanaklar ve sağlık hizmetleri yetersizdir; gebe izlemi yeterince ya da hiç yapılamaz; çoğu doğum evde, sağlık görevlisi olmadan gerçekleşir ve temiz koşullarda yapılamaz, çoğu bebekte göbek bakımı yetersiz kalır; anne ve bebekte enfeksiyon olasılığı yaratan durumlar tanınmaz, önlenemez. Tüm bu etmenler, kimi zaman erken doğum ve düşük doğum ağırlığı gibi etmenlerin de eklenmesiyle, yenidoğan sepsisi sıklığını, gelişmiş ülkelere göre çok yüksek oranlara çeker^(17,24). Geri kalmış ülkelerde, erken sepsis etkeni olarak, Gram negatif bakterilerin Gram pozitif bakterilere göre iki kat sıklıkla görüldüğü, önde gelen etkenin *Klebsiella* suşları olduğu, ardından *Staphylococcus aureus* ve *E.coli*'nin geldiği, GBS görülme sıklığının düşük olduğu; yine çok erken sepsiste de Gram negatif bakterilerin Gram pozitif bakterilere oranının 1.4:1 olduğu, etken olarak önde *Klebsiella* suşlarının, ardından *S.aureus*, GBS ve *E.coli*'nin geldiği bildirilmiştir⁽²⁷⁾. Ülkemizde de erken sepsis etkeni olarak, en sık *Klebsiella* suşları ve *Staphylococcus epidermidis*'in görüldüğü, GBS'nin ön sıralarda

yer almadığı bildirilmiştir⁽⁴⁾. Bu bilgiler, geri kalmış ülkelerde erken sepsis etkenlerinin çoğunun doğum ya da sonrasında, -sağlığa uygun olmayan uygulamalar nedeniyle- hastane ya da toplumdan edinildiğini düşündürür.

Ülkeler arasında GBS'nin erken yenidoğan sepsisi etkeni olarak farklı sıklıkta görülmesinin, gebelerde vajina kolonizasyonu oranı, antikör düzeyi ya da suş virülansıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür⁽²⁷⁾. ABD'de gebelerin % 15-40'ında vajina, rektum ya da rektum-vajina GBS kolonizasyonu bildirilmiştir^(8,18). Ülkemizde bu sıklık % 2-7 olarak bulunmuştur^(3,12). Gelişmiş ülkelerde vajina ve rektum kültürlerinde GBS üretilen gebelere doğum eyleminde penisilin ya da ampicilin uygulanması, GBS nedenli erken sepsis olasılığını çarpıcı oranda azaltır^(8,9,18,22), ancak bu uygulama GBS etkenli geç sepsisi önlemede etkisizdir^(9,18).

Geç yenidoğan sepsisli çoğu bebek zamanında doğmuştur, çoğu zaman gebelik ve doğuma ilişkin sorun yoktur^(6-9,18,19). Geç sepsis olasılığını artıran başlıca etmenler sık kan alma, entübe etme, mekanik solutma, kateter, sonda, parenteral besleme uygulamalarıdır^(2,6,8). Sık ve geniş yelpazeli antibiyotik kullanımı da özellikle dirençli etkenlerle sepsis olasılığını artırır^(7,11,18). Bu nedenle, hastanede izlenen çok düşük ve düşük doğum ağırlıklı erkendoğanlarda geç sepsis olasılığı yüksektir^(9,18,20). Bu bağlamda, hastane infeksiyonlarının denetimi ve önlenmesi, geç yenidoğan sepsisini de azaltacaktır^(6-9,11).

Geç yenidoğan sepsisinin en sık görülen etkeni koagülaz negatif stafilokoklardır^(18,25). *S.aureus*, enterokoklar, GBS, Gram negatif bakteriler ve *L.monocytogenes* de geç sepsisin diğer etkenlerindendir^(7-9,18-20). Yurdumuzda da geç sepsis etkeni olarak en sık koagülaz negatif stafilokokların görüldüğü bildirilmiştir⁽²⁶⁾. Çok geç sepsis, doğum ertesinde uzun süre hastanede izlenen çok düşük doğum ağırlıklı ve erkendoğan bebeklerde görülür, ana kaynağı hastane ortamıdır^(7,8,18,19).

Yenidoğan sepsisi, tanı ve tedavi yaklaşımlarındaki gelişmelere karşın, günümüzde de önemli bir hastalanım ve ölüm nedenidir⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Gelişmiş ülkelerde, ölüm oranı erken sepsiste % 10-20, geç sepsiste % 5-10, çok geç sepsiste % 5'tir^(6,18). Çok düşük ağırlıklı erkendoğanlar-

daysa erken sepsiste % 35, geç sepsiste % 17-19'dur⁽²³⁾.

Klinik belirti ve bulgular

Yenidoğan sepsisinde belirti ve bulgular özgül değildir. Ateş, hipotermi, emmeme, huzursuzluk, uykuya eğilim, tonus azalması, peteşi, purpura, inleme, solunum sayısının artması, burun kanadı solunumu, çekilme, siyanoz, apne, sarılık, karaciğer büyümesi, kusma, karında şişkinlik, ishal, havale, kalp atım sayısının artması ya da azalması, kan basıncı düşüklüğü, dolaşım bozukluğu görülebilir^(6-10,18-20,22). Sepsise menenjit eşlik ediyorsa, en sık huzursuzluk, uykuya eğilim, tonus artışı ya da azalması, emmeme, havale, apne ve bingıldak kabarıklığıyla karşılaşılır^(7,8,18,19,22).

Erken sepsiste belirti ve bulguların ortaya çıkışı genelde erkendir. Belirti ve bulgular, kimi bebekte doğumdan hemen sonra, % 90'dan çoğunda ilk 24 saat, hemen hepsinde ilk 48 saat içinde görülür^(6,8,18). Erken sepsiste genellikle birden çok organ ya da sistem tutulurken, geç sepsiste tutulum çok sistemli ya da pnömoni, artrit, osteomyelit gibi tek odaklı olabilir^(6,8,18).

Sepsis olasılığıyla değerlendirilen yenidoğan bebeklerde başlıca ayırıcı tanı olasılıklarını yenidoğanın geçici takipnesi, erkendoğan apnesi, mekonyum aspirasyonu, aspirasyon pnömonisi, solunum sıkıntısı (respiratuar distres) hastalığı, hipoksik iskemik ensefalopati, ventrikül içi kanama ve konjenital kalp hastalıkları oluşturur^(6,18,19,22).

Laboratuvar incelemeleri

Sepsis için tanı girişimi ve tedaviye bebekteki belirti ve bulgularla karar verilir^(6-9,11,18-20,22). Sepsis tanısı için altın ölçün (standart) etkenin kan kültüründe üretilmesidir^(8,14,22). BOS ve idrar örneklerinin incelenmesi de infeksiyonun yaygınlığının değerlendirilmesi ve etkenin gösterilmesi açısından önem taşır. Bu nedenle, yenidoğan sepsisi olasılığında, tedaviye başlamadan önce tam kan sayımı (sayım ve yayma), idrar incelemesi, BOS incelemesi yapılmalı, kan, idrar ve BOS kültürü istenmelidir^(6-8,13,18,19,22).

Tam kan sayımıyla toplam akyuvar sayısı, kesin (absolü) nötrofil sayısı (ANS), genç nötrofil sayısı ve genç (immatür)/toplam (total) nöt-

rofil oranı (İ/T) araştırılır^(6,9,18,19). Artmış akyuvar, nötrofil ve genç nötrofil sayıları, sepsis göstergesi olarak, genellikle tek başlarına yardımcı değildir⁽⁸⁾. Yine, nötrofil azalması (nötropeni), çoğu yenidoğanda infeksiyon nedenli olmakla birlikte, doğum asfiksisi ve annenin gebelikteki kan basıncı yüksekliği gibi başka etmenlerle de ilişkili olabilir⁽⁸⁾. Sepsisin belirlenmesinde, anormal akyuvar sayılarının yararlılığı, genç/toplam nötrofil oranı ölçümüyle güçlendirilmiştir; oranın 0.2 ya da daha büyük olması, yenidoğan sepsisi için görece duyarlı bir göstergedir⁽⁸⁾. Oranın en önemli yanı, negatif öngörüsül doğruluğunun yüksekliğidir; oran normalse, infeksiyonun olmama olasılığı çok yüksektir. Öte yandan, oranın 0.8 ya da üstünde oluşu, kemik iliği nötrofil yedeğinin tükendiğini gösterir ve kötü bir sonlanım göstergesidir⁽⁸⁾. Doğumdan hemen sonra yapılan tam kan sayımının, infeksiyonlu bebeğin saptanmasındaki duyarlılığı düşük olduğundan, ilk kan örneklerinin doğumdan birkaç saat sonra alınması, doğumdan hemen sonra kan alındığında da işlemin 12-24 saat sonra yinelenmesi önerilir⁽¹⁹⁾. Öte yandan, akyuvar sayısının olağan alt ve üst sınırları oldukça geniştir ve gebelik yaşı, örneğin alınma zamanı, atardamar, toplardamar ya da kılcaldamar kanı oluşu ve infeksiyon dışı nedenlerle değişebilir^(1,9,19).

İnfeksiyon hastalığı olasılığında, yangısal akut evre yanıtını özgül olmayarak gösterdiği bilinen çeşitli kan testlerinden de yararlanılır. Bu testler infeksiyonu tanımlamada yeterince duyarlı olmamakla birlikte, yine de, antibiyotik tedavisine başlanması ve sonlandırılması kararında yardımcıdır^(6,8,14,18,22). Bu nedenle, sepsis düşünülen yenidoğanlarda bir akut evre tepkini (reaktan) testi aralıklarla çalışılmalıdır^(8,14,18).

Akut evre tepkinleri, doku zedelenmesi ya da infeksiyona karşı hızlı yanıt sürecinde, yapımlı sitokinlerce uyarılan, karaciğer hücrelerinde yapılan proteinlerdir. Serum düzeyleri yangısal uyarıdan en az birkaç saat sonra yükselir^(8,18,19). Yenidoğanlarda başta fibrinojen, seruloplazmin, haptogloblin, laktoferrin, alfa 1-antitripsin, prealbumin, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), serum amiloid A (SAA), lipopolisakkarid (LPS) bağlayıcı protein olmak üzere birçok akut evre tepkiniyle çalışılmıştır^(1,6,8,14,19). Bir yangısal

uyarı ertesinde, serum düzeyleri öncelikle; birkaç saat içinde yükselen akut evre tepkinleri CRP, PCT ve SSA'dır^(1,8,14). Alyuvar çökeltme (sedimentasyon) hızı (AÇH), fibrinojen düzeyi artışıyla ilişkili olarak daha geç yükselir^(9,14,19).

CRP yenidoğan sepsisinde en iyi çalışılmış akut evre tepkinidir^(1,14,18,19). CRP yangısal uyarıdan 4-6 saat sonra salınır, 24-48 saatte en yüksek düzeye ulaşır⁽⁹⁾. CRP, 12-24 saat aralıklı ölçümle arttığı görüldüğünde, infeksiyonu saptamada önemli bir yol göstericidir^(1,9,19). Yine aralıklı CRP ölçümleri, yüksek negatif öngörüsül doğrulukla antibiyotik tedavisinin kesilmesi kararında da yardımcıdır⁽¹⁹⁾. Serum CRP düzeyi, infeksiyonun yanı sıra, annede ateş, anne karnında sıkıntı (distres), EZY, zor doğum, perinatal asfiksi gibi etmenlerle de yükselebildiğinden erken sepsis için düşük özgüllüktedir^(1,9,14).

Bir akut evre tepkini olarak yenidoğan sepsisi için de çalışılan PCT, endotoksinle karşılaşmadan 4 saat sonra yükselmeye başlar, 6-8. saatlerde serumda en yüksek düzeye ulaşır ve en az 24 saat o düzeyde kalır⁽¹⁾. Serum PCT düzeyi, CRP düzeyinden önce artmakla birlikte, PCT'nin doğumdan sonra fizyolojik olarak yükselmesi, doğum asfiksisi, kafa içi kanama ve hipokside de artabilmesi, erken sepsis için tanısal kullanımını sınırlamaktadır^(1,8,14).

Yenidoğan sepsisinde çok sayıda sitokin de arttığı gösterilmiştir. Bunlardan interleukin-6'nın (IL-6) yenidoğan sepsisinin güvenilir bir erken göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür⁽⁸⁾. IL-6 düzeyi, bakteri yapılarıyla karşılaşma sonrasında hızla -ve CRP'den önce- yükselir, antibiyotik tedavisine başlanıp yangısal yanıt azaldıkça da hızla, genellikle 24 saatte normale döner^(14,19). Ancak düzeyin doğum sonrasında fizyolojik dalgalanma göstermesi ve gebelik yaşından etkilenmesi, IL-6'nın yenidoğan sepsisi için duyarlılığını düşürür⁽¹⁴⁾. Yenidoğanda IL-6 ölçümünün temel tanısal öneminin yüksek negatif öngörüsül doğruluğu olduğu düşünülmektedir⁽⁸⁾.

Akyuvarlarda bakteri yapılarıyla karşılaşma uyarılma ertesinde çeşitli yüzey antijenlerinin sergilenimi artar^(1,14). Bunlardan CD11b'nin sergilenimi birkaç dakikada arttığından, bir erken uyarı belirteci olarak kullanılabileceği düşünülür^(14,20). CD64'ün de, erkendoğan ve

zamanında doğan bebeklerde, uyarım ertesinde sergilenimindeki belirgin artışla, erken ve geç yenidoğan sepsisi tanısı için yüksek duyarlılık taşıdığı bildirilmiştir^(14,15). Sitokin ve akyuvar yüzey antijenleri ölçümü, inceleme duyarlılığının düşüklüğü, tanısal sınırların belirlenememişliği, ileri teknik altyapı ve harcama gereğinden ötürü gündelik kullanımda önerilmemektedir^(9,14). Polimeraz zincir tepkimesi (PZT), çok az miktarda kanla çalışılabilir ve birkaç saatte sonuç verebilir olduğundan, erken ve geç yenidoğan sepsisinde tanısal yeri olabileceği bildirilmiştir^(1,9).

Yenidoğan sepsisinin dışlanması yüksek negatif öngörüselle doğruluk taşıyan sonuçlara ulaşmak amacıyla, akyuvarlara ilişkin bilgilerle CRP'nin birlikte kullanımını öneren yaklaşımlar oluşturulmuştur. Erken sepsis "taraması" amaçlı bu yaklaşımlarda akyuvar ve nötrofil sayıları, genç/toplam nötrofil oranı ve CRP düzeyi puanlanmakta ve ortaya çıkan toplam puana göre sepsis açısından değerlendirme yapılmaktadır (Tablo 1)^(9,19). Bu yaklaşımın, geç sepsiste, koagülaz negatif stafilokok enfeksiyonlarında değeri sınırlıdır⁽⁸⁾.

Tablo 1. Erken yenidoğan sepsisi taraması için önerilen sepsis puanlaması⁽⁹⁾.

Test	Puan*
Toplam akyuvar <7,500/μl ya da >40,000/μl	1
Kesin (absolü) nötrofil sayısı <1,750/μl.	1
Genç/toplam nötrofil oranı ≥0.20	1
Genç/toplam nötrofil oranı ≥0.40	2
CRP + (≥1 mg/dl)	1
CRP + (≥5 mg/dl)	2

* ≥2 puan değerlendirmenin sepsis varlığı yönünde olduğunu gösterir.

Erken sepsis olasılığıyla değerlendirilen bir yenidoğanda, tam kan sayımı, CRP, kan kültürü istenmeli, LP yapılmalı, solunum sorunu varsa akciğer filmi çekilmeli ve antibiyotik tedavisi başlatılmalıdır. Bebekte sepsis için risk etmeni yok, akyuvar, nötrofil ve CRP değerlendirmeyle "sepsis puanı" <2, 24 saatlik izlemde belirti ve bulgular yatışıyor, seyir enfeksiyon dışı bir durumla uyumlu ve kültürlerde üreme yoksa, sepsis olasılığı düşüktür; 48 saatin sonunda antibiyotik tedavisine son verilip bebek taburcu edilebilir⁽⁹⁾. Öte yandan, bebeğin "sepsis puanı"

≥2, fokal hastalık bulgusu var, LP bulguları normal değil, belirti ve bulgular 24 saatten uzun süreli, seyir sepsisle uyumlu ya da kültürde üreme varsa antibiyotik tedavisi 7-10 güne, menenjit de varsa 14-21 güne tamamlanmalıdır⁽⁹⁾.

Annede GBS kolonizasyonu, koriyoamniyonit, EZY, erken doğum gibi nedenlerle erken sepsis olasılığı bulunan bebeklerin doğumda sepsis açısından taranması yararlı olmadığından, belirtisiz olan bebekte, ilk 12-24 saatte akyuvar sayımı ve CRP ile tarama yapılmalı, bebek sepsis yönünden özellikle ilk 48 saat boyunca izlenmelidir⁽⁹⁾. Belirtisiz kalan ve sepsis puanı <2 olan bebek yaşamın 48. saatinde taburcu edilebilir. Sepsis için risk etmenleri bulunan belirtili bebeklerde yaşamın 12-24. saatinde sepsis puanı ≥2 olduğunda yakın izlem gerekir. Bebeğin iyi olmasına karşın ikinci sepsis taramasında da puan ≥2 bulunursa antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. İlk sepsis taraması anormal ve klinik bulguları sepsisle uyumlu ya da öyküde risk etmeni olan bebeklere yaklaşım belirtili yenidoğandaki gibi olmalıdır^(9,19).

Yenidoğan sepsisinde kan kültürünün duyarlılığı % 50-80'dir; üreme olduğunda, etken olguların % 90'ında 48 saat sonunda saptanır^(6,8,9,19). Kan kültüründe üreme olmaması sepsis tanısını dışlatmaz^(6-8,18). Yenidoğan sepsisinde, annenin doğum öncesinde antibiyotik kullanımı, bebeğe antibiyotik başlanmış olması, kan örneğinin miktarda yetersizliği, bakteri derişiminin azlığı gibi nedenlerle, etken kan kültüründe üretilmeyebilir^(6-9,14,19).

Yenidoğan sepsisli bebeklerin % 20-25'inde menenjit vardır, ancak bu olguların üçte birinde kan kültüründe etken üretilmez^(7,14,18). Bu nedenle, erken, geç ya da çok geç sepsis olasılığıyla değerlendirilen her yenidoğanda lomber ponksiyon (LP) yapılmalı, BOS örneğinin Gram yayması ve kültürü çalışılmalıdır⁽⁶⁻⁹⁾. Anneye doğum öncesinde antibiyotik uygulandığında ya da bebek antibiyotik almaktaysa BOS kültüründe üreme olmayabilir.

Erken yenidoğan sepsisinde, idrar kültüründe üreme oranı düşüktür ve üreme idrar yolu enfeksiyonundan çok bakteremiye gösterir; bu nedenle erken sepsis araştırmasında, özellikle yaşamın ilk üç gününde, idrar kültürü alın-

ması tanıda yardımcı olamayacaktır^(6,9,18). Geç sepsiste infeksiyonun odağı idrar yolu olabilir ve idrar kültüründe üreme olasılığı erken sepsise göre daha çoktur. Sepsis çalışmasında idrar kültürü örneğinin kateter ya da pubis üstünden mesane aspirasyonu ile alınması önerilir^(6,14,19).

Yaşamın ilk 12 saatindeki trakea aspirasyonu kültürünün yol gösterici olduğu bilinmektedir. Sepsis, solunum sıkıntısı, pnömoni olasılığıyla değerlendirilen, entübasyon ve solutum gereken bebeklerde trakea aspirasyonu kültürleri tanıda yardımcı olabilir. Öte yandan, mekanik solutulan bebeklerde trakea aspirasyonu kültüründe üreme olduğunda, kolonizasyon ve bulaş olasılıkları da düşünülmelidir⁽⁹⁾.

Antibiyotik tedavisi

Yenidoğan sepsisi olasılığını düşündüren belirti ve bulguların görüldüğü bebeklerde inceleme ve kültür örnekleri ertesinde hemen tedaviye başlanmalıdır^(6-9,18,19,22). Erken sepsis olasılığı çok yüksek olan belirtisiz bir bebek izlenir ve kültür sonuçları beklenirken de antibiyotik tedavisi verilebilir^(8,11). Yenidoğan sepsisinde antibiyotik tedavisi, belirti ve bulguların başlama zamanı, etkenin edinildiği ortam ve -varsa- infeksiyon odağına ilişkin bilgiler temelinde, olası etkenler ve olası antibiyotik duyarlılığına göre -öngörüselsel olarak- başlanır^(6-9,18-20,22).

Erken sepsis

Erken sepsisin tedavisinde olası Gram pozitif ve Gram negatif etkenlere karşı etkili olması beklenen antibiyotikler kullanılmalıdır. Erken sepsise en sık GBS ve *E.coli* neden olduğundan, öngörüselsel tedavide ampicilin ve bir aminoglikozit (öncelikle gentamisin) kullanılmalıdır (Tablo 2)^(6-9,18-20,22). Ampicilinin GBS, *Listeria*, çoğu enterokok ve *E.coli* suşuna; aminoglikozitlerinse, çoğu *E.coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* suşuyla *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı etkin olması beklenir^(8,18,22). Aminoglikozitlerin böbrek ve kulak için istenmeyen etkileri, hekimi yenidoğan sepsisinde ampicilin eşliğinde üçüncü kuşak sefalosporin (öncelikle sefotaksim) kullanımına yöneltebilir. Ancak, yaygın kullanımlarının dirençli suş gelişimine yol açması deneyimi, üçüncü kuşak sefalosporinlerin bu amaçla kullanımını sınırlamak-

tadır^(7,19,22). Yine de, sefotaksim kullanıldığında daha yüksek bakteri öldürücü serum ve BOS derişimleri sağlanması nedeniyle, menenjit varlığı ya da olasılığında ampicilin ve gentamisin yerine ampicilin ve sefotaksim tedavisinin yeğlenmesi önerilir^(7,8,22). Öte yandan, GBS ve olasılıkla Gram negatif etkenlere karşı etkinlik gösteren sefalosporinler, *L.monocytogenes* ve enterokoklara etkili değildir. Bu nedenle, sefotaksim, eşliğinde ampicilin olmaksızın, yenidoğan sepsisinin öngörüselsel tedavisinde -tek olarak- kullanılmamalıdır^(8,18,22).

Kanıtlanmış ya da olası erken yenidoğan sepsisinde -ampicilin ve bir aminoglikozit ile- tedavi süresi 7-10 gündür^(6,8,19,22). Belirti ve bulguların sepsis olasılığı düşündürdüğü bebeklerde, kan kültüründe üreme olmasa da sepsisin olduğu varsayılarak tedavi süresi tamamlanır⁽¹⁹⁾. Tedaviye yanıt bebeğin durumu ve laboratuvar incelemeleriyle izlenir. Tedaviye başlanmasını izleyen 24-48 saatte belirti ve bulguların düzelme göstermesi, 48-72 saatte akyuvar sayısı, genç/olgun nötrofil oranı ve CRP düzeyinin normale dönmeye başlaması uygun yanıt alındığını gösterir⁽⁹⁾. Kültürde üreme olduğunda; -etkenin antibiyotik duyarlılığı bilgileri kılavuzluğunda- *L.monocytogenes* için tek olarak ampicilin, GBS için penisilin ya da ampicilin, Gram negatif etkenler için ampicilin eşliğinde bir aminoglikozit ya da üçüncü kuşak sefalosporin kullanımı uygun olacaktır^(6-8,18,19).

Geç sepsis

Evde, -toplumda- hastalanmış yenidoğanların geç sepsisi için de ampicilin ve gentamisinle 7-10 gün tedavi uygundur (Tablo 2)⁽⁶⁻⁸⁾. Hastanede gelişen geç yenidoğan sepsisinde önde gelen etkenler metisiline duyarlı ya da dirençli koagulaz negatif stafilokoklar ve *S.aureus*, enterokoklar, barsak (enterik) Gram negatif çomakları, *P. aeruginosa* ve başta *Candida albicans* olmak üzere kandida türleri olduğundan, tedavide vankomisin eşliğinde gentamisin -ya da amikasin- ya da vankomisin eşliğinde seftazidim kullanılmalı ve tedavi 10-14 güne tamamlanmalıdır (Tablo 2)^(6-8,18,19). Bu yaklaşımla vankomisinin GBS, koagulaz negatif stafilokoklar, *S.aureus* ve enterokoklara; aminoglikozit ve seftazidimin de özellikle Gram negatif etken-

Tablo 2. Yenidoğanda sepsis, menenjit ve pnömoni için önerilen öngörülse tedaviler^{6-9,18-20,22}.

Bakteri enfeksiyonu	Önerilen tedavi	Tedavi seçeneği
Erken sepsis	Ampisilin + gentamisin	Ampisilin + sefotaksim
Geç sepsis (toplum kaynaklı)	Ampisilin + gentamisin	Ampisilin + sefotaksim
Geç sepsis (hastane kaynaklı)	Vankomisin + gentamisin (ya da amikasin)	Vankomisin + seftazidim
Erken menenjit	Ampisilin + sefotaksim	Ampisilin + gentamisin
Geç menenjit	Ampisilin + sefotaksim	Ampisilin + gentamisin ya da vankomisin + sefotaksim (ya da seftazidim) ± aminoglikozit
Erken pnömoni	Ampisilin + gentamisin	Ampisilin + sefotaksim
Geç pnömoni	Vankomisin + sefotaksim	Vankomisin + seftazidim

lere karşı etkin olması beklenir^(6,8). Çoğul dirençli Gram negatif çomak sepsisi söz konusuysa, -etkenin antibiyotik duyarlılığı bilgileri kılavuzluğunda- bir aminoglikozit eşliğinde seftazidim, piperasilin ya da bir karbapenem kullanılmaktadır^(8,19,22). Erken doğum, çok düşük doğum ağırlığı, geniş yelpazeli antibiyotik kullanımı, deri ve mukoza bütünlüğünü bozan girişimler ve parenteral beslenme, yenidoğanda sistemik mantar enfeksiyonu için önde gelen risk etmenleridir^(6-8,18,19). Amfoterisin B yenidoğanın sistemik mantar enfeksiyonu tedavisinde ilk seçilecek ilaçtır^(6,8,18,22).

Tedaviye yanıt, bebekteki belirti ve bulgular ve laboratuvar incelemeleriyle izlenir. Antibiyotik kullanımına başlandıktan 24-48 saat sonra kan kültürü yinelenmeli, baktereminin ortadan kalkması izlenmelidir⁽⁹⁾.

Yenidoğan menenjiti

Menenjitli yenidoğanların % 70'inde etken GBS ve *E.coli*'dir; diğer etkenlerse -erken sepsiste olduğu gibi- Gram negatif barsak çomakları, *L.monocytogenes* ve enterokoklardır^(8,19). Erken ve geç yenidoğan menenjitinde ampisilin eşliğinde sefotaksim ya da gentamisin kullanımı önerilir (Tablo 2)⁽⁶⁻⁹⁾. Geç yenidoğan menenjitinde, tedavi seçeneği olarak vankomisin eşliğinde sefotaksim ya da seftazidim kullanılabilir; bu tedaviye bir aminoglikozit de eklenebilir⁽⁵⁾. Etken ve antibiyotik duyarlılığı bilindiğinde, gerekirse tedavi yeniden düzenlenir. Etken GBS ya da *L.monocytogenes* ise tek olarak ya da gentamisin eşliğinde ampisilin; *E.coli* ve diğer barsak çomaklarından biriye tek olarak ya da bir aminoglikozit eşliğinde sefotaksim; *P.aeruginosa* ise seftazidim ve bir aminoglikozit; enterokoksa ampisilin ve gentamisin, ampisiline direnç varsa vankomisin ve

gentamisin kullanılmalıdır^(5-8,19,22).

Yenidoğan menenjitinde tedavi süresi, 14-21 gündür; tedavi, etken Gram pozitif bakteriyse en az 14 gün, Gram negatif çomaksa en az 21 gün sürdürülür^(5-8,18-20,22).

Diğer enfeksiyonlar

Yenidoğanda pnömoni yaşamın ilk 7 gününde geliştiğinde ampisilin eşliğinde bir aminoglikozit ya da sefotaksim; hastanede izlenirken geliştiğinde vankomisin eşliğinde sefotaksim ya da seftazidim kullanımı uygun olacaktır (Tablo 2)⁽⁷⁻⁹⁾. Kemik ya da eklem enfeksiyonunda vankomisin eşliğinde gentamisin ya da sefotaksim 3-6 hafta süreyle uygulanmalıdır^(6,8). Çoğul dirençli Gram negatif çomak enfeksiyonlarında sefepim, piperasilin-tazobaktam, mero-penem, imipenem, siprofloksasin kullanımı gerekebilir^(5,8,9).

Destek tedavisi

Sepsisli yenidoğanın yaşamsal bulguları, sıvı ve elektrolit dengesi, aldığı çıkardığı, kan şekeri, kan gazları, böbrek ve karaciğer işlevleri yakın izlenmeli; beslenmesi sindirim sistemi ya da damar yoluyla sürdürülmeli; hipoksi, dolaşım bozukluğu, asidoz önlenmeli, gerekirse solunum desteği sağlanmalıdır^(7-9,18,22). Yaygın damar içi pıhtılaşma varsa taze donmuş plazma, trombosit ya da alyuvar desteği yapılmalıdır^(6,18). Erkendoğan ya da düşük doğum ağırlıklı bebeklerde enfeksiyon ya da sepsis koruması için, kurallaşmış intravenöz immün globülin (İVİG) uygulaması önerisi yoktur^(6,16,25). İVİG kullanımının yenidoğan sepsisinde yararlı olduğu yönünde görüşler olmakla birlikte, uygulamanın ölüm oranını azalttığı gösterilememiştir^(9,18,22). Yine, yenidoğan sepsisi tedavisinde granülosit ya da

G-CSF verilmesinin yararı da kanıtlanamamıştır^(9,19).

KAYNAKLAR

1. Arnon S, Litmanovitz I: Diagnostic tests in neonatal sepsis, *Curr Opin Infect Dis* 2008;21(3):223-7.
2. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG: Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale:1928-2003, *Pediatrics* 2005;116(3):595-602.
3. Bolatlı T, Akşit F, Kiraz N: Gebelerde son trimesterde grup B streptokok kolonizasyonu, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1989;19(4):309-14.
4. Bulut MO, Bulut İK, Büyükkayhan D ve ark: Neonatal sepsisli olguların retrospektif olarak değerlendirilmesi, *Cumhuriyet Üniv Tıp Fak Derg* 2005;27(2):63-8.
5. Chavez-Bueno S, McCracken GH: Bacterial meningitis in children, *Pediatr Clin N Am* 2005;52(3):795-810.
6. Edwards MS, Baker CJ: Sepsis in the newborn, "Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (eds): *Krugman's Infectious Diseases of Children*, 11. baskı" kitabında s.545-61, Mosby, Philadelphia (2004).
7. Edwards MS, Baker CJ: Bacterial infections in the neonate, "Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds): *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 3. baskı" kitabında s.532-9, Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia (2008).
8. Estripeaut D, Saez-Llorens X: Perinatal bacterial diseases, "Feigin RD, Cherry JD, Demler-Harrison GJ, Kaplan SL (eds): *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 6. baskı" kitabında s.979-1020, Saunders Elsevier, Philadelphia (2009).
9. Gerdes JS: Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate, *Pediatr Clin N Am* 2004;51(4):939-59.
10. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG: Neonatology, 6.baskı, s.665-72, McGraw Hill Lange, New York (2009).
11. Gordon A, Isaacs D: Late-onset infection and the role of antibiotic prescribing policies, *Curr Opin Infect Dis* 2004;17(3):231-6.
12. Gül HC, Dede M, Avcı İY, Eyigün CP, Pasha A: Üçüncü trimester hamilelerde vaginal grup B streptokok kolonizasyonu, *Klinik Derg* 2005;18(1):27-9.
13. Haque KN: Definitions of bloodstream infection in the newborn, *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(Suppl 3):45-9.
14. Ng PC, Lam HS: Diagnostic markers for neonatal sepsis, *Curr Opin Pediatr* 2006;18(2):125-31.
15. Ng PC, Li G, Chui KM et al: Neutrophil CD64 is a sensitive diagnostic marker for early-onset neonatal infection, *Pediatr Res* 2004;56(5):796-803.
16. Ohlsson A, Lacy JB: Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low-birth-weight infants, *Cochrane Database Syst Rev* 2004;1:CD000361.
17. Osrin D, Vergnano S, Costello A: Serious bacterial infections in newborn infants in developing countries, *Curr Opin Infect Dis* 2004;17(3):217-24.
18. Palazzi DL, Klein JO, Baker CJ: Bacterial sepsis and meningitis, "Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ (eds): *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 6. baskı" kitabında s.247-96, Saunders Elsevier, Philadelphia (2006).
19. Polin RA, Parravicini E, Regan JA, Taeusch HW: Bacterial sepsis and meningitis, "Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA (eds): *Avery's Diseases of the Newborn*, 8. baskı" kitabında s. 551-77, Elsevier Saunders, Philadelphia (2005).
20. Schelonka RL, Freij BJ, McCracken GH Jr: Bacterial and fungal infections, "MacDonald MG, Seshia MMK, Mullett MD (eds): *Avery's Neonatology, Pathophysiology and Management of the Newborn*, 6. baskı" kitabında s.1235-73, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia (2005).
21. Schrag S, Schuchat A: Prevention of neonatal sepsis, *Clin Perinatol* 2005;32(3):601-15.
22. Stoll BJ: Infections of the neonatal infant, "Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18. baskı" kitabında s.794-811, Saunders Elsevier, Philadelphia (2008).
23. Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD et al: Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002-2003, *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(7):635-9.
24. Thaver D, Zaidi AK: Burden of neonatal infections in developing countries: a review of evidence from community-based studies, *PIDJ* 2009;28(Suppl 1):3-9.
25. Weisman LE: Coagulase-negative staphylococcal disease: emerging therapies for the neonatal and pediatric patient, *Curr Opin Infect Dis* 2004;17(3):237-41.
26. Yalaz M, Çetin H, Akisu M, Aydemir Ş, Tunger A, Kültürsay N: Neonatal nosocomial sepsis in a level-III NICU: evaluation of the causative agents and antimicrobial susceptibilities, *Türk J Pediatr* 2006;48(1):13-8.
27. Zaidi AK, Thaver D, Ali SA, Khan TA: Pathogens associated with sepsis in newborns and young infants in developing countries, *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(Suppl 1):10-8.

Eş Zamanlı Oturum 5 sunumu

AKUT APANDİSİTTE ANTİBİYOTERAPİNİN YERİ

Yöneten: **Mustafa TİRELİ**

- Akut apandisitte antibiyoterapinin yeri var mı ?
Mustafa TİRELİ, Ahmet Nuray TURHAN