

## ÇOCUKLUK YAŞ GRUBU SEPSİSİNDE ANTİMİKROBİYAL TEDAVİ

Emine KOCABAŞ

Bakteriyemik hastalıklar, çocukluk çağında yaşamı tehdit eden, en ciddi infeksiyon hastalıklarından biridir. Bakteriyemiden sepsis, ağır sepsis ve septik şoka ilerleme bir dizi karmaşık olay sonucu gerçekleşir(6,9,15).

Son 20 yılda prematürite, immün yetmezlik, malignensi, şiddetli travma ve yanık nedeniyle izlenen pediatrik hastalarda yaşam süresi ve yaşam kalitesinin artması, bu hastalarda sepsis insidansının artışı da beraberinde getirmiştir(7,8,22).

Sepsis, ağır sepsis, septik şok gibi klinik tabloların gerçek insidansını vermek ülkemizde olduğu gibi tüm dünyada da oldukça zordur. CDC (Centers for Disease Control) verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 1979-1987 yılları arasında 2.5 milyon kişi septisemi tanısı almıştır. Genel kanı bu rakamın sadece buzdağının görünen yüzü olduğudur(4). Son 10 yılda sepsisle ilgili bilgilerde olağanüstü artış sağlanmasına rağmen, septik şokla ilgili mortalite ve morbidite oranları hâlâ çok yüksektir. ABD'de yılda ortalama 300,000 - 500,000 sepsis olgusu bildirilmektedir, septik hastalıkların ortalama %40'unda şok gelişmekte, etkin tedaviye rağmen mortalite %50-60 arasında değişmektedir(17). Çocukluk yaş grubunda sepsis ile ilgili klinik tabloların insidansı kesin olarak bilinmemektedir. Miyadında doğan bebeklerde, neonatal sepsis her bin canlı doğumda 1-8 bebekte görülürken, prematüre bebeklerde bu oran 40'da birdir. Neonatal sepsiste mortalite, matür bebeklerde %20 iken, prematüre bebeklerde bu oran %50'dir(6,20). Bu hastalar, uygulanan invazif işlemler sonucu hastane kökenli patojenlerle karşı karşıya kalmakta, etkin geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanların kullanımına ve iyi bilinen yoğun bakım tekniklerine rağmen ölüm oranları istenilir düzeye indirilememektedir(8,22). Çocukluk çağında immün sistemi baskılanmış hastalar ve prematürelere en yüksek değerde olmak üzere, sepsiste ölüm oranı %10-50 arasında değişmektedir(7,8). Pediatrik yoğun bakım ünitesinde yapılan retrospektif bir çalışmada, izlenen hastaların ortalama %26.7'sinde septik şok geliştiği ve şokla ilgili mortaliteninde %9.8 olduğu bildirilmiştir(7).

Ateş hariç, sistemik hastalık bulguları olmaksızın kanda bakterinin bulunması bakteriyemi olarak tanımlanır. Bakteriyemi, gizli veya herhangi bir hastalıkla ilişkili olmaksızın geçici bir fenomen olabileceği gibi, gastrointestinal (*Salmonella*, *Pseudomonas*, *Escherichia coli*, *Klebsiella-Enterobacter*, *Enterococcus*), genito-üriner (*E.coli*, *Klebsiella-Enterobacter*, *Proteus*, *Neisseria gonorrhoeae*), respiratuvar traktus (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus*) veya deriden (*S.aureus*, *S.epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*) köken alan invazif bakteriyel infeksiyonların yayılımına bağlı olarak da gelişebilir. Bakteriyemi tablosu menenjit, osteomyelit, endokardit, epiglottit, fasiyal sellülit gibi spesifik metastatik hastalıklarla eş zamanlı veya daha önce ortaya çıkabilir(3,6,12).

Gizli bakteriyemi riski, vücut ısısı (>39.4°C), beyaz küre sayısı (<5000 veya >15000), mutlak nötrofil sayısı, bant formu (>%10), eritrosit sedimentasyon hızı veya C reaktif protein değerlerinin artışı ile paralellik gösterir(5,6).

Ciddi bakteriyel infeksiyonlar ve bakteriyemi açısından risk altındaki pediatrik febril hastalarla, olası etkenler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Ciddi bakteriyel infeksiyonlar ve bakteriyemi açısından risk altındaki febril pediatrik hastalar.

Koşullar	Yorum-Etkenler
<b>Önceden normal olan hastalar</b>	
Yenidoğan (<28 gün)	Grup B Streptococcus (GBS), Escherichia coli, Listeria monocytogenes, Enterococcus, Herpes simplex
İnfantlar (<3 ay)	%10-15 ciddi bakteriyel hastalık, %5 bakteriyemi (GBS, E.coli, L.monocytogenes, H.influenzae tip b, S.pneumoniae)
İnfantlar (3-36 ay)	Ateş >40°C, BK<5000, >15000 ise ciddi bakteriyemi riski (S.pneumoniae, H.influenzae, N.meningitidis, Salmonella)
Hyperpireksi (>41°C)	Menenjit, bakteriyemi, pnömoni, felç, şok, ensefalopati
Ateş ile birlikte peteşi	Bakteriyemi, menenjit (N.meningitidis, H.influenzae tip b, S.pneumoniae)
<b>İmmün sistemi baskılanmış hastalar</b>	
Sickle cell anemi	Pnömonok ve Salmonella infeksiyonu
Aspleni	S.pneumoniae, H.influenzae, Salmonella
Kompleman/Properdin eksikliği	Meningokokkal sepsis
Agamaglobunemi	Bakteriyemi
Malignensi	P.aeruginosa, S.aureus, S.epidermidis, Candida
Nefrotik sendrom	S.pneumoniae, H.influenzae
AIDS	S.pneumoniae, H.influenzae, Salmonella

Kısaltmalar: BK: Beyaz küre, AIDS: Acquired Immuno Deficiency Syndrome.

3 ayın altındaki febril infantların, %5'inde bakteriyemi görülür. Erkek bebekler, yeni doğanlar ve üriner anomalileri olan infantlarda piyelonefrit sık görülür ve önemli bir bakteriyemi odağı oluşturur. 3 ayın altında, iyi görünümlü, sağlıklı, lokalize infeksiyon odağı olmayan, beyaz küre değerleri 5000-15000 arasında, bakteriyemik, periferik yaymada bant formu %10'un altında, idrar analizi normal olan febril infantlar, ciddi bakteriyel infeksiyonlar açısından risk grubunda değildir. Bu koşulların dışında toksik görünümlü, 3 ayın altındaki febril infantların hepsi bakteriyemi riski açısından hastanede izlenmelidir(5,11,12).

3-36 ay arasında rektal ısısı 38°C ve üzerinde, göreceli olarak iyi görünen çocuklarda, *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *N.meningitidis* ve *Salmonella* türlerine bağlı olarak %4 oranında gizli bakteriyemi riski vardır. Bu yaş grubundaki çocukların %30'unda lokalize infeksiyon bulguları yoktur. Gizli bakteriyemik çocukların kan kültürlerinin %85'inde *S.pneumoniae*, geri kalanında *H.influenzae* tip b, *N.meningitidis* ve *Salmonella* türleri ürer(5,11,12).

3-36 ay arasında vücut ısısı 39°C üzerinde ve beyaz küre sayısı 15,000'in üzerinde olan çocuklarda bakteriyemi insidansı %13'dür. *H.influenzae* tip b bakteriyemisi nedeniyle hastaneye yatırılan çocuklarda, bakteriyeminin ancak %5'inden azı geçici ve gizli bakteriyemi iken, pnömonokokkal bakteriyemisi olanlarda, spontan olarak iyileşen geçici bakteriyemi oranı %30-40'dır(10,12).

Bağışıklık sistemi baskılanmış konakçıda, özellikle hastanede yatan hastalarda yabancı cisimlerin varlığı bakteriyemi insidansını ve etyolojisini etkiler. Vasküler veya üriner kateterler, endotrakeal tüpler gibi yabancı materyalleri olan yenidoğanlarda ve çocuklarda, koagülaz negatif stafilokoklar (en sık *S.epidermidis*), *S.aureus*, *Enterobacteriaceae*, enterokoklar, funguslar ve diğer az görülen fırsatçı ajanlar nosokomial infeksiyonlara neden olurlar. Yabancı cisimlerin bulunmadığı immün sistemi baskılanmış hastalarda da, *Enterobacteriaceae*, *S.aureus* ve funguslar bakteriyeminin en önemli nedenleridir(6,9).

Konakçı savunma mekanizmaları ile kanda bulunan bakteri etkin olarak temizlenmediği zaman, özgün infeksiyondan bağımsız olarak, infeksiyona ikincil sistemik, inflamatuvar yanıt sendromu gelişir(13). Mikroorganizmalar intravasküler alana girdikleri zaman, mikroorganizmanın eliminasyonu için, konakçı savunma mekanizmaları harekete geçer. Bakteriyeminin toplumdan edinilmiş veya hastane kaynaklı olup olmaması, bağışıklık sisteminin normal veya baskılanmış olması, konakçı yaşı ve yabancı cisimlerin varlığı gibi epidemiyolojik faktörler ile kandaki patojen bakterinin tipi, sayısı, virulansı, ekstrasellüler komponentleri veya toksin üretimi, etkenin giriş kapısı, infeksiyonun yeri, tedavi edici yaklaşımların zamanında yapılıp yapılmaması gibi faktörler de bakteriyeminin sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna ilerlemesinde rol oynar(6,13,14,15).

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, infektif bir nedene bağlı olarak gelişmişse sepsis olarak tanımlanır(15). Erken tanımlanmayan ve tedavi edilemeyen sepsis hızla ağır sepsis, septik şok, multi organ yetmezliği gibi klinik tablolara ilerler ve büyük oranda ölümlü sonuçlanır. Bone ve arkadaşları tarafından önerilen bu sınıflandırma, infant ve çocuklara göre uyarlanmıştır(1,2,13-16). Septik şoka bağlı sirkülatuar kollaps, *P.aeruginosa*, *E.coli* ve *Klebsiella* türleri gibi Gram negatif bakterilerle oluşan infeksiyonların karakteristiğidir. Benzer tablo *S.aureus* infeksiyonları tarafından da oluşturulur(3,13). Sepsis ve septik şok infantlarda ve çocuklar arasında göreceli olarak daha yaygındır(6).

Sepsis ve septik şoktan şüphelenilen hastalarda etken mikroorganizmaların hızla tanımlanması için kan, idrar, beyin-omurilik sıvısı kültürleri alınmalı ve antibiyotik duyarlık testleri yapılmalıdır. Bu çocuklar yoğun bakım ünitelerinde izlenmeli, arteriyel kan gazları ve santral venöz basınçları monitörize edilmelidir(13).

Sepsisli hastalarda uygun bir tedavinin hedefleri şunlardır:

1- Etkin antimikrobiyal tedavi ve varsa infektif odakların drenajı veya ortadan kaldırılması yoluyla mikroorganizmaların hızla eradikasyonu.

2- Gerekli parenteral sıvı, vazoaaktif ilaçlar ve ventilatör desteği ile doku oksijenasyonu ve hemodinamik dengenin korunması (destek tedavisi).

3- Zararlı inflamatuvar yanıtın modülasyonu (mediatörlerin inhibisyonu)(14,15).

Son 30 yılda, birçok bakteriye karşı güçlü antibakteriyel özelliği olan antibiyotiklerin klinik kullanıma girmesine, organ yetmezliği için uygulanan destek tedavisindeki gelişmelere rağmen, septik hastalarda genel mortalite oranı hâlâ %40'larda kalmakta, şoktaki hastalarda bu oran %70'lere ulaşmaktadır(21).

Sepsiste, başarılı tedavinin temelini; erken klinik şüphe, etkin tanısal yaklaşımlar, zamanında etkin antimikrobiyal tedavi, hazırlayıcı faktörleri ortadan kaldırmaya yönelik yaklaşımlar (örneğin, lösemili hastalarda remisyona sağlanması gibi altta yatan hastalığın iyileştirilmesi, intravasküler ve üriner kateterler, protezler gibi infeksiyona zemin hazırlayan yabancı cisimlerin çıkarılması, apse drenajı ve abdominal obstrüksiyonun düzeltilmesi gibi cerrahi yaklaşımlar) ve geniş destek tedavisi oluşturur(4,19).

Bakteriyemi, sepsis, ağır sepsis veya septik şoktaki çocuklarda başlangıç antimikrobiyal ajanların seçimi; hastanın yaşına, klinik durumuna, immünolojik yapısına, infeksiyonun toplumdan edinilmiş veya hastane kökenli oluşuna, sekonder metastatik odağa, bölgesel antibiyotik direnç kalıplarına göre yapılmalıdır(6). Ayrıca seçilen antimikrobiyal ajanların doku penetrasyonu, toksisitesi, proteine bağlanması, bakteriyel öldürmenin hızı, post-antibiyotik etki, ilacın infüzyon süresi ve zamanlaması da tedavinin başarısını ve hastalığın sonucunu etkileyen faktörlerdendir(15,18,19).

İnfeksiyonun kaynağı ve mikroorganizmanın türü tanımlanmadan önce maksimal ampirik tedaviyi sağlamak için en az iki ilacın kombine edilmesi gereklidir(17). Kom-

binasyon tedavisi; klinik olarak ayırıldı olması zor olan hem Gram negatif ve hem de Gram pozitif infeksiyonlarda geniş bir spektrum sağlaması, polimikrobiyal bakteriye- milerde uygun tedavi seçeneği oluşturması, kombine ilaçlardan birisine karşı dirençli olan bakteri subpopulasyonunun eliminasyonu yoluyla ilaç direncini önlemesi, antimik-robiyal ajanların birlikte kullanımları sonucu, potansiyel olarak toksik olan komponen- tin dozunun azaltılması gibi üstünlükler taşır(17,19). Nötropeni gibi kötü prognostik koşulları olan, hızlı fatal seyirli veya şok gelişen hastalarda kombinasyon tedavileri so- nucu olumlu yönde etkiler ve yaşam süresini uzatır. Nötropenik hastalarda, etkin kom- bine tedavi rejimleri ile yaşam oranı %40'lardan %85'lere değişim göstermiştir(17,19).

Sepsis şüphesine sahip infantlarda ve çocuklarda uygulanacak ampirik antibiyotik tedavisi Tablo 2'de gösterilmiştir(15).

Tablo 2. İnfant ve çocuklardaki sepsiste ampirik antibiyotik tedavisi.

Yaş grubu ve klinik durum	İlk seçilecek tedavi	Alternatif tedavi
A. Vertikal infeksiyonlu YD	AMP + AG	AMP + CTX
B. Nosokomiyal infeksiyonlu YD	NAF/OXA + AG	VANCO + CAZ
C. 1-3 aylık infantlar	AMP + CTX	AMP + CRO
D. 3 ay - 5 yaş arası çocuklar	CTX veya CRO	Sefuroksim* veya NAF/OXA + CTX or CRO
E. 5 yaşından büyük çocuklar	CTX veya CRO	Sefuroksim* veya AMP veya PEN veya NAF/OXA+CTX veya CRO
F. İmmüno-supresif hastalar veya hastanede gelişmiş infeksiyonlar	VAN + CAZ	NAF/OXA+TICAR+AG Amfoterisin B eklenmesi düşünülebilir.

Kısaltmalar: YD: yenidoğan; AMP: Ampisilin; AG: Aminoglikozid, CTX: Sefotaksim; CRO: Seftriakson; NAF: Nafsilin; OXA: Oksasilin; CAZ: Seftazidim; VANCO: Vankomisin; PEN: Penisilin; TICAR: Tikarsilin.

\* Menejitin olmaması koşuluyla kullanılır.

Yenidoğanlar için bugün kullanılan tedavi rejimi, bir aminoglikozid (gentamisin, amikasin veya tobramisin) ile birlikte ampisilin veya geniş spektrumlu bir penisilini (örn: tikarsilin+klavulanik asit) içerir. Bu kombinasyon bu yaş grubunda görülen mikroorganizmaları kapsar. Aminoglikozidlere dirençli Gram negatif çomaklar tarafından oluşturulan santral sinir sistemi infeksiyonlarında, 3.kuşak sefalosporinler (sefotaksim, seftazidim) aminoglikozidlerle yer değiştirir. Neonatal nosokomiyal infeksiyonlarda antistafilokokkal bir penisilin (nafsilin veya oksasilin) ile birlikte bir ami- noglikozid, veya metisiline dirençli *S.aureus* suşlarında ve koagülaz negatif stafilokok infeksiyonlarında vankomisin ile birlikte bir sefalosporin (seftazidim) kullanılır(14,15).

1-3 aylık infantlarda oluşan infeksiyonlar, yenidoğan döneminde saptanan veya daha büyük infant ve çocuklarda görülen mikroorganizmalarla (*H.influenzae*, *S.pneu- moniae*, *N.meningitidis*) oluşur. Ampisilin ile birlikte sefotaksim veya seftriaksonla yapılan kombinasyonlar özellikle menenjitin dışlanmadığı infeksiyonlarda yeğlenir(14,15).

3 ay - 5 yaş arasındaki çocuklarda tedavi rejimleri, *H.influenzae*, pnömokok ve meningokokları kapsamalıdır. *H.influenzae* suşları arasında ampisiline dirençli suşların artması, kloramfenikol toksisitesi ve penisiline dirençli pnömokok suşlarının göreceli artışı nedeniyle tedavide, özellikle menenjit olgularında, sefotaksim veya seftriakson kullanılır. Menenjitin dışlandığı olgularda sefuroksim veya antistafilokokkal penisilin- ler kullanılır. Penisiline dirençli pnömokok suşlarının (bu suşların bazıları sefotaksim

veya seftriaksona da dirençlidir) oluşturduğu menenjitlerde veya metisiline dirençli *S.aureus* ile oluşan infeksiyonlarda tedavide vankomisin kullanılır(14,15).

5 yaşından büyük çocuklarda, menenjitin dışlandığı toplumsal kökenli infeksiyonlarda sefuroksim optimal bir kapsam sağlar. Meningeal infeksiyon olasılığında, o bölgedeki dirençli pnömokok suşlarının prevalansına bağlı olarak vankomisin ile birlikte veya vankomisin olmaksızın sefotaksim veya seftriakson kullanılır(14,15).

Yoğun bakımda izlenen, nosokomiyal infeksiyonu olan çocuklar ve infantlarda veya immün sistemi baskılanmış hastalarda, başlangıç ampirik tedavi yaklaşımı farklıdır. Bu hastalardan en sık izole edilen mikroorganizmalar *P.aeruginosa* ve *S.aureus*'tur. Nosokomiyal infeksiyonlarda, ampirik antibiyotik tedavisi, o hastanenin antibiyotik duyarlılık kalıplarına göre yapılmalıdır. Genel olarak, antistafilokokkal semisentetik bir penisilin veya vasküler kateteri olan hastalarda beta-laktam antibiyotiklere dirençli (metisiline dirençli) stafilokok (*S.aureus* veya *S.epidermidis*) türlerinden kuşkulandığında vankomisin ile bir aminoglikozid veya antipsödomonal etkili geniş spektrumlu bir penisilin (tikarsilin, piperasilin) veya 3.kuşak sefalosporin (seftazidim) ile kombine edilmelidir(3,9,14,15,17). Dissemine fungal infeksiyonu olan hastalarda amfoterisin B kullanılabilir(13,15).

Karın içi veya pelvisde infeksiyon odağına sahip olan hastalarda, anaeroblara karşı etkili ajanlar (sefotetan, sefoksitin, klindamisin veya metronidazol) ile birlikte bir aminoglikozid veya 3. kuşak sefalosporin kullanılır(3,14,15,17).

Apse, piyelonefrit veya nekrotik dokular gibi septik odaklardan kuşkulandığında, bu odaklar drene veya debride edilmelidir. Bütün infekte kateter ve protezler çıkarılmalı ve önerilen uygun antibiyotik tedavisi başlanmalıdır(17).

Septisemik hastalarda bütün farmakolojik ajanlar intravenöz yolla verilmeli, toplam tedavi süresi başlangıç antibiyotik tedavisine yanıt ve üretilen mikroorganizmanın tipine göre düzenlenmelidir(19).

#### KAYNAKLAR

- 1- American College of Chest Physicians and Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis, *Chest* 101:1644 (1992).
- 2- Bone RC: Let's agree on terminology; definitions of sepsis, *Crit Care Med* 19:973 (1991).
- 3- Campbell AGM: Bacteremia and septicemia, "Campbell AGM, McIntosh N (eds): *Textbook of Pediatrics*, 5. baskı" kitabında s.1286, Churchill Livingstone, New York (1998).
- 4- Centers for Disease Control: Increase in national hospital discharge survey rates for septicemia. United States, 1979-1987, *MMWR* 39:31 (1990).
- 5- Dagan R, Powell KR, Hall CB, et al: Identification of infants unlikely to have serious bacterial infection although hospitalized for suspected sepsis, *J Pediatr* 107:855 (1985).
- 6- Jacobs RF, Darville F: Bacteremia, sepsis and septic shock, "Rudolph AM, Hoffman JIE, Rudolph CD (eds): *Rudolph's Pediatrics*, 20.baskı" kitabında s.530, Appleton and Lange, Stamford (1996).
- 7- Jacobs RF, Sowell MK, Moss MM, et al: Septic shock in children: Bacterial etiologies and temporal relationships, *Pediatr Infect Dis J* 9:196 (1990).
- 8- Jafari HS, McCracken GH Jr: Sepsis and septic shock: a review for clinicians, *Pediatr Infect Dis J* 11:739 (1992).
- 9- Kaplan SL: Bacteremia and endotoxin shock, "Feigin RD, Cherry JD (eds): *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, Vol 1, 3.baskı" kitabında, s.863, WB Saunders Co, Philadelphia (1992).
- 10- Marshall R, Teele DW, Klein JO: Unsuspected bacteremia due to *Haemophilus influenzae*: Outcome in children not initially admitted to hospital, *J Pediatr* 95:690 (1979).

- 11- McLellan D, Giebink GS: Perspectives on occult bacteremia in children, *J Pediatr* 109:1 (1986).
- 12- Powell KR: Fever without a focus, "Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds): *Textbook of Pediatrics*, 15. baskı" kitabında s.698, WB Saunders Co, Philadelphia (1996).
- 13- Powell KR: Sepsis and shock, "Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds): *Textbook of Pediatrics*, 15. baskı" kitabında s.704, WB Saunders Co, Philadelphia (1996).
- 14- Saez-Liorens X, McCracken GHJ: Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics: Current concepts of terminology, pathophysiology and management, *J Pediatr* 123:497 (1993).
- 15- Saez-Liorens X, McCracken GHJ: Septicemia and septic shock, "Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds): *Pediatric Infectious Diseases*" kitabında s.103, Churchill Livingstone, New York (1997).
- 16- Saez-Liorens X, Varges S, Gaurra F, et al: Application of new sepsis definitions evaluate outcome of pediatric patients with severe systemic infections, *Pediatr Infect Dis J* 14:557 (1995).
- 17- Sunderason R, Sheagren JN: Current understanding and treatment of sepsis, *Infect Med* 12:261 (1995).
- 18- Word BM, Klein JO: Therapy of bacterial sepsis and meningitis in infants and children: 1989 poll of directors of programs in pediatric infectious diseases, *Pediatr Infect Dis J* 8:635 (1989).
- 19- Young LS: Sepsis syndrome, "Mandel GL, Bennett JE, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Disease*, Vol.1, 4.baskı" kitabında s.690, Churchill Livingstone, New York (1995).
- 20- Yurdakök M: Antibiotic use in neonatal sepsis, *Turkish J Pediatr* 40:17 (1998).
- 21- Zanetti G, Glauser MP: Prevention and treatment of sepsis and septic shock, *Curr Opin Infect Dis* 10:139 (1997).
- 22- Zimmerman JL, Dietrich KA: Current prespectives on septic shock, *Pediatr Clin North Am* 34:131 (1987).