

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
DR.BEHÇET UZ ÇOCUK HASTANESİ
TEZ YÖNETİCİSİ :DOÇ.DR.FÜSUN ATLIHAN

**YENİDOĞAN VE PREMATÜRE SERVİSİNDE
1996-1997 YILLARINDA SAPTANAN
SEPSİS ETKENLERİ VE KÜLTÜR
ANTİBİYOGRAM SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR.DEMET BAHADIR TAŞ
İZMİR-1998**

İÇİNDEKİLER

| | |
|-----------------------------|-----|
| ÖNSÖZ..... | 3 |
| KISALTMALAR..... | 4 |
| GİRİŞ VE AMAÇ..... | 5 |
| GENEL BİLGİLER..... | 6 |
| Epidemiyoloji..... | 6 |
| Patofizyoloji..... | 11 |
| Etiyoloji..... | 18 |
| Tanı..... | 28 |
| Klinik Bulgular..... | 38 |
| Tedavi..... | 46 |
| Korunma..... | 63 |
| GEREÇ VE YÖNTEM..... | 65 |
| BULGULAR..... | 67 |
| Prematüre Olgular..... | 67 |
| Miadında Doğan Olgular..... | 81 |
| TARTIŞMA..... | 100 |
| SONUÇ..... | 110 |
| ÖZET..... | 114 |
| KAYNAKLAR..... | 115 |

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın konusunu seçen ve yönlendiren , uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve desteğini aldığım Şefim Sayın **Doç.Dr. Füsun ATLIHAN**'a , asistanlığım boyunca pediatri uzmanı olarak yetişmemde büyük katkıları bulunan Servis Şefleri Sayın **Dr.Şükrü CANGAR**'a, **Dr.Nermin ÖLÇER**'e , **Dr.Mehmet Emin GÖKSOY**'a , **Doç.Dr.Nursel BAYINDIR**'a, Şef Yardımcılarıma , Başasistanlarıma , birlikte uyum içinde çalıştığımız asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmamın prematüre vakalarını toplamada yardımcı olan **Dr.Demet CAN**'a ,verilerimin istatistiklerini yapan **Dr.Erkin SERDAROĞLU**'na teşekkür ederim.

Ayrıca retrospektif çalışmamda mesai saatleri dışında kültür laboratuvarı ve arşivde çalışmama izin veren Başhekim **Doç.Dr.Erol MİR**'e , **Dr.Seyhan İNAN**'a teşekkür ederim.

Dr.Demet BAHADIR TAŞ
İZMİR-1998

KISALTMALAR

| | |
|------------------|---|
| ABD | : Amerika Birleşik Devletleri |
| ADH | : Antidiüretik Hormon |
| AUC | : Plazma Konsantrasyon Eğrisi |
| BOS | : Beyin Omurilik Sıvısı |
| CFU-GM | : Total Miyeloid Progenitor Hücre |
| Cmax | : Plazma Maksimum Konsantrasyonu |
| DDAB | : Düşük Doğum Ağırlıklı Bebek |
| DHP-I | : Dehidropeptidaz-I |
| DIC | : Dissemine Intravascular Coagulopati |
| IVIG | : Intravenöz Immunglobulin |
| IV | : Intravenöz |
| E.Coli | : Echerichia Coli |
| EMR | : Erken Membran Ruptürü |
| EP | : Endojen Pirojen |
| GBS | : Grup B Streptokok |
| GIS | : Gastrointestinal Sistem |
| GM-CSF | : Granülosit Monosit Coloni Stimulan Faktör |
| KAB | : Kültürantibiogram |
| LEM | : Lenfosit Endojen Mediatör |
| LAF | : Lenfosit Aktif Edici Faktör |
| MD | : Miadında Doğan |
| MTM | : Maya Türü Mantar |
| MDSA | : Metisilin Dirençli Stafilokokkus Aureus |
| PDA | : Padest Ductus Aureus |
| PDW | : Trombosit Sapma Genişliği |
| RDS | : Respiratuar DistresSendromu |
| RES | : Retikuloendotelial Sistem |
| SAKo(+) | : Koagulaz (+) Stafilokokkus Aureus |
| SAKo(-) | : Koagulaz (-) Stafilokokkus Aureus |
| SEFAPERAZON-SULB | : Sefaperazon ve Sulbaktam |
| TNF | : Tumor Nekrozitan Faktör |
| YYBÜ | : Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi |

GİRİŞ VE AMAÇ

1 Yenidoğan sepsisi günümüzde tıptaki son ilerlemelere ve tedavideki son gelişmelere rağmen, halen çocuk hekimliğinin en önemli sorunlarından birini oluşturmaktadır.

Insidansı , zaman ve bölgesel farklılık göstermekle birlikte 1000 canlı doğumda 1 –10 arasında değişmektedir. Erken tanı konup tedavi edilmezse mortalite ve morbiditesi çok yüksek olan bir hastalıktır. Etkin antibiyotik tedavisinin uygulanmasından önce yenidoğan sepsis mortalitesi % 90'ı aşmaktaydı. Etkin kemoterapiye karşın günümüzde mortalite oranı % 20-30 arasındadır.

2 Klinik bulgular ,hekimi yönlendirmede çok önemlidir. Klinik verilerin laboratuvar ile desteklenmesi kesin tanı için etkenin kanda izole edilmesi gereklidir. Bir hastanede neonatal enfeksiyonun mikrobiyolojik epidemiyolojisinin bilinmesi ilk antibiyotik seçimi, korunma ölçütlerinin planlanması ve enfeksiyon kontrolü için son derece önemlidir. Bu epidemiyoloji gerekli tıbbi bakımın kalitesini de belirler.

Erken tanı ve uygun ampirik tedavi ile mortalite ve morbidite oranlarını düşürmek mümkündür. Yenidoğan ve prematüre kliniğinde 1996-1997 yıllarında yatan hastalarda klinik ve kan kültür sonuçları ile sepsis tanısı alan hastalarda etken mikroorganizmalar ve kültürantibiyoqram sonuçları değerlendirildi. Antibiyotik duyarlılıkları, yıllara göre antibiyotiklere karşı gelişen direnç durumları belirlendi. Bu bilgiler ışığında , yenidoğan sepsis tedavisinde kullanılacak ampirik tedavi seçeneklerinin saptanması amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

Yenidoğan sepsisi yaşamın ilk 4 haftası içinde pozitif kan kültürleriyle ortaya konan jeneralize bakteriyel enfeksiyon, mikroorganizmalar ya da toksik ürünlerinin yol açtığı sistemik klinik semptomlarla karakterize klinik bir sendromdur.^{1,2}

Yenidoğan sepsisi halen önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Sepsis ve septisemi terimleri eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Bakterilerin kanda bulunması durumu olarak tanımlanan bakteriyeminin aksine, septisemi genellikle bakteriyemi ve buna ek olarak dolaşımda bulunan mikroorganizmalar veya toksik ürünlere bağlı olarak ortaya çıkan semptom ve bulgulardan oluşur. Bakteriyemiden septisemiye doğru bir progresyon olabilir ve bu durum kendini klinik belirtilerle ortaya koyar.⁴

EPİDEMIYOLOJİ :

Septisemi, spesifik bir organ hastalığının (menenjit, osteomyelit gibi) öncüsü olabilir veya iyi tedavi edilmemiş lokalize bir enfeksiyonun ardından gelişebilir.

3 Yenidoğan sepsis insidansı her 1000 canlı doğumda 1-10 arasında değişmektedir. Prematürelde bu oran 5-10 kez daha fazladır ve yaklaşık 1/250 sıklıkta görülür.

Septisemi insidansı maternal, çevresel, konak ve daha pek çok faktörle ilişkilidir. Antibiyotiklerin kullanılmaya başlanmasıyla neonatal septisemi mortalitesi önemli ölçüde düştü (% 90'dan % 13-50'lere). Fakat neonatal septisemi insidansı düşmedi. Hatta yaşamı destekleyici tekniklerin geliştirilmesiyle riskli yenidoğanların ve prematürelere yaşamaya olanaklarının arttırılmasıyla bu oran arttı. Düşük doğum kilolu

bebeklerin erken dönemde sepsise veya geç dönemde nazokomiyal enfeksiyona yenik düşme riskleri fazladır.¹

Maternal Risk Faktörleri :

Sosyoekonomik düzey, ırk ,vajinal flora septisemiye etkiler.Fakir ailelerdeki enfeksiyon sıklığı zengin ailelere göre 2 kat fazladır.Siyahlar da beyazlara göre daha riskli gruptur.Bazı çalışmalara göre prenatal bakımdaki farklılıklar sonucu enfeksiyon riski değişkenlik gösterir.

Maternal bakteriyemi sırasında bakterinin transplasental geçişini ortaya koymak güçtür. Fakat L.monositogenez ve Treponema Pallidum ile enfekte olmuş hastalar bildirilmiştir.Fungal enfeksiyonların da transplasental geçişi kriptokokkal hastalıklı yeni doğanlarda kanıtlanmıştır ve hidrosefalili bebeklerin kalsifiye beyin lezyonlarında kandida benzeri organizmaların bulunmasıyla bu doğrulanmıştır. Gebeliğin geç dönemlerinde coxachie virus ve poliomyolit viruslerinin transplasental geçişi gösterilmiştir.¹

EMR (Erken Membran Rüptürü)(> 18 saat) veya zor doğum sırasında amnion mayinin kontamine olması sonucu enfekte amniotik sıvının aspire edilmesi neonatal enfeksiyon nedeni olabilir. Annede ateş (>37,5 C) veya lökositoz (18000/mm³), uterus duyarlılığı koryoamnionitis de akla getirmelidir.^{1,4} Bazı hastalarda bozulmamış membranların varlığında da amniyotik enfeksiyon görülmüştür. Enfekte amnion sıvılı annelerin bebeklerinin ancak % 1-4' ünde enfeksiyon gelişmektedir.¹

Yenidoğanda sepsis görülme riski ilk 23 saatlik EMR'de % 2 ,24-47 saatlik EMR'de %7, 48-72 saatlik EMR'de ise % 11'e yükselir. Bu risk prematüre ve düşük doğum ağırlıklı yeni doğanlarda % 19'a yükselir. EMR ve klinik koryoamnionitte enfeksiyon insidansı % 8.7 olarak bulunmuştur.^{1,4}

EMR sonucu doğan bebeklerde sepsis gelişimini engellemek için kolonizasyonu olan annelere profilaktik antibiyotik verilerek çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda prenatal antibiyotik verilmesinin neonatal sepsisi azaltmadığı görülmüştür. Fakat GBS (Grup B Streptokok) kolonizasyonu olanların doğum sırasında anneye ve doğum sonrası yeni doğana uygun antibiyotik verilmesinin neonatal sepsisi azalttığı saptanmıştır.⁵

Plasenta previa veya ablasyo plasenta sonucu, aşırı kanama, ileri derecede manipulasyon, doğumun 2 nci safhasının uzaması ve doğum sırasında fetal distres neonatal enfeksiyon riskini arttıran faktörlerdir.

Enfeksiyon doğum sırasında da gelişebilir. Doğum kanalı çok sayıda aerobik ve aneorobik bakteriye, mantar ve virüse ev sahipliği yapar. Stafilokokus epidermidis, Laktobasilus, Difteroid ve Hemolitik-streptokok hamileliğin vajinal kültürlerinin % 50 ile 100'ünde bulunmaktadır. Baskın olarak aerobik flora bulunur. Daha az sıklıkta Gardnerella-veginalis (% 20), Proteus ve Klebsiella (%10), Grup D-streptokok (%10-40) gibi mikroorganizmalar bulunur. Aneorobik mikroorganizmaların sayısı doğuma kadar azalır.⁵

Mycoplasma-hominis, Üreaplasma-ürealyticum ve M.fermentans genitoüriner sistemden izole edilmiştir ve mikoplazmaların kolonizasyonu düşük doğum kilosuyla ilişkilidir.M.ürealyticum veya M.hominis doğum kanalında kolonizasyonu, prematüre doğum hikayesiyle, ölü doğumla, aburtusla veya 3. trimesterde kanama veya toksemi gelişimiyle direkt olarak ilişkilidir.⁵

Konak Risk Faktörleri :

Erkek bebekler daha sık enfekte olurlar ve mortalite oranı daha yüksektir. (E/K : 1.8/1.0) İntrauterin gelişme geriliği, prematürite, konjenital yada gelişimsel immun defektler, galaktozemi, konjenital anomaliler (Üriner sistem anomalileri, aspleni, meningomyelosele, sinüs traktus anomalileri gibi), omfalit, ikiz doğum (grup B streptokoklar için başlıca risktir), reüsitasyona yetersiz cevap, anne sütü ile beslenmeme, kan değişimi sepsis için risk faktörü oluşturur. Prematürelilik gerek erken, gerekse geç başlangıçlı sepsis için önemli bir risk faktörüdür.^{4,6}

1500 gr ve altındaki bebeklerde yüksek serum vitamin E düzeyiyle beraber sepsis riskinin arttığı görülmüştür. Sebepi ise vitamin E'ye bağlı olarak oksijene bağımlı intrasellüler savunma mekanizmasının azalması olduğu düşünülmüştür.⁵

Mekanizması, tam bilinmemekle beraber PDA'lu prematürelere tedavi sonrası gelişen sepsislerde artış olmuştur. Bunun indometasinle ilişkili olduğu ve PNL fonksiyonunun inhibisyonuna bağlı olduğu düşünülmüştür.⁵

Kilosu 2500 gr ve üzeri bebeklerde intraamniotik enfeksiyon % 16 iken, 2500 gr'dan düşük bebeklerde % 64 olup yüksek sepsis insidansı ile ilişkilidir.⁵

Yenidoğana enfeksiyon en sık postnatal bulaşır. Arteriyel ve venöz umbilikal kateterler ile santral venöz kateterler, endotrakeal tüp gibi araçlar; gastrointestinal sistem, solunum sistemi, deri ve aletler üzerindeki mikroorganizmaların bebeğe bulaşmasında önemli yol olmaktadır. Solunum ya da metabolik destek sırasındaki invaziv girişimler de bulaşmada önemlidir.⁷

Umbilikal kateter uygulananlarda ve parenteral nutrisyon alanlarda. Staf. Epidermidis, S.aureus, Pseudomonas, Bacteroides, Serratia, Citrobacter, Candida

enfeksiyonu gelişebilir. Exchange transfüzyon yapılanların % 10'unda bakteriyemi gelişebilir. Fakat çok azında septik komplikasyonlar gelişir.

Yenidoğan ünitelerinde yatmakta olan olguların yatış sürelerindeki uzamaya paralel olarak nazokomiyal yenidoğan sepsisi oranlarında da artış olur. El yıkamaları yetersiz olan bakım personeliyle direkt temas sonucu yenidoğanda stafilokoksik neonatal epidemiler tekrarlar. Personelin el kontaminasyonu sonucunda, E.Coli, Klebsiella Pneumonia, Enterobacter türleri, Proteus ve Pseudomonas türleri neonatal enfeksiyon oluşturur.

Salmonella ve Şigella da tıbbi personel aracılığı ile çocuktan çocuğa bulaşabilir. ^{5,8}

Özellikle yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yaygın olarak kullanılan antibiyotikler direnç sorununu da beraberinde getirir. Bu durum antibiyotik kombinasyonlarına yanıt alma oranını düşürür ve tedavide değişikliği zorunlu kılar.

Anne sütü ile beslenenlere göre mama ile (biberonla) beslenenlerde enfeksiyon riski daha yüksektir. Kolostrum gram negatif bakterilere karşı aglütinin içerir, intestinal kanaldan geçerek, GİS'de lokal koruyucu etki oluşturur. Anne sütünde yüksek miktarda demir bağlayan protein bulunmaktadır, bu da E.Coli üzerinde yüksek bakteriyostatik etki yapar. Ayrıca anne sütünde makrofaj ve lenfositler bulunur.¹

Çok düşük kilolu, destek tedavisi gereken yenidoğanda nazokomiyal enfeksiyon sıklığıdır. Kontamine sıvılar da sepsis kaynağıdır. Kontamine lipid emulsyonun IV verilmesi sonucu bir yoğun bakım ünitesinde Klebsiella pneumonia ve Enterobacter cloacae ile oluşan polimikrobiyal bakteriyemi gelişmiştir. ⁸

PATOFİZYOLOJİ :

Yenidoğan sepsisinde çevresel ve fetusa ait faktörler rol oynar. Çevresel faktörler; yenidoğanın çevresinde yer alan ve mikroorganizmaların üreme ve kolonizasyonunu kolaylaştırarak sepsis riskini arttıran faktörlerdir. Bu faktörler şöyle sıralanabilir;

A. Çevresel Faktörler :

1. Annede enfeksiyon varlığı,
2. Doğum kanalında bakteri kolonizasyonu,
3. Doğum odası ve müdahale araçlarının kontaminasyonu,
4. Doğum odasında havadaki mikroorganizmalar ile temas,
5. Yoğun bakımdaki resusitasyon gereçleri, inkubatörle, respiratörler, göbek kateterleri, endotrakeal tüpler, IV müdahale setleri,
6. Yenidoğana erken yapılan müdahaleler; erken kulak delme, erken sünnet. ¹

B. Fetal Faktörler : Matür ve prematür bebeklerin hücresel ve humoral immunité açısından immatür olmaları ^{9,10} ;

1. İntrauterin gelişme geriliği olması,
2. Konjenital anomaliler,
3. Çoğul gebelik olması,

Prematürelde sepsisin çok daha sık görülmesi bu immun yetmezliğin normal yenidoğandan daha şiddetli olmasıyla açıklanabilir. Özellikle çevresel faktörlerin etkisiyle yenidoğan bünyesine yerleşen mikroorganizmalar bu immun eksiklik sayesinde kolayca ve hızla üreyerek kolonize olur ve sepsis tablosunu oluştururlar.

Yenidoğan immun sisteminin değişik kompartmanlarındaki relatif eksiklikler ;

9,10,11,12

1. Lökositlerin fagosit aktiviteleri yetersizdir.¹³

2. Polimorfonükleer lökositlerin hareket yetenekleri yetersizdir ve sayısı azalmış veya artmış olabilir. Nötropeni, dolaşan nötrofillerin ve kemik iliğindeki öncü hücrelerinin mutlak sayısının azalması ile ifade edilir. Yenidoğan nötropenileri otoimmün veya izoimmün olabileceği gibi konjenital de olabilir.^{12,13} Yenidoğan sepsisi ise neoatal nötropeni'nin önemli nedenlerinden birisidir. Yenidoğan sepsisinde bebeğin nötrofil sayısının düşük, fonksiyonlarının az olması ve enfeksiyon durumunda stem hücre proliferasyonunda yeterli artış olmaması, sepsise bağlı morbidite ve mortalite üzerine etkili olmaktadır.^{15,16} Sepsisli bir bebekte nötropeni nedenleri şöyle özetlenebilir :

a. Yenidoğan granülosit makrofaj koloni stimulan ünit (CFU-GM) havuzları erişkinlerin % 25 'i kadardır ve erişkin düzeylere gelmesi için dört hafta gerekmektedir.^{26,27}

b. Sepsiste erişkinler , CFU-GM havuzlarını ve proliferasyon kapasitelerini üç kat artırırken yenidoğanlarda havuz kapasitesi % 50 düşmekte, zaten yüksek olan proliferasyon kapasitesi de daha fazla yükselmediği için nötropeni oluşmaktadır.^{26,27}

c. Matür nötrofil depo havuzlarından çıkışın enfeksiyonun başlangıcında artması sonucu, enfeksiyon sırasında kemik iliği nötrofil depoları boşalmaktadır.^{15,26,27}

d. Enfeksiyon sırasında nötrofil kullanımı artmaktadır.

Genelde matür ve prematür bebeklerde gözlenen nötropeni, bebek yaşarsa kendiliğinden düzelmekle beraber nötropenili septik bebekler daha az yaşama şansına sahiptir.^{26,27}

3. Lökosit adhezyonu azalmıştır. Polimorfonükleer lökositlerin yüzeyinde eksprese olan membran glikoproteinleri (CR3C3bi) azdır.⁵

4. Mononükleer hücre kemotaksisi relatif olarak eksiktir.⁵

5. S.aureus ve beta Streptokoklara karşı mikrobisidal aktivite azdır.⁵

6. Klasik ve alternatif yol kompleman komponentleri miktar ve aktivite olarak yetersizdir. Grup B Streptokok ve E.Coli gibi fazla miktarda kapsüler sialik asit içeren organizmalar alternatif kompleman yolunun zayıf aktivatörleridir.⁵

7. Oponik aktivite azdır. Oponizasyon ve fagositoz organizmanın intrasellüler temizlenmesi için gereklidir ve antikapsüler antikora bağlıdır. Tip spesifik maternal oponize antikorun yokluğu annede ve infantta GBS'a bağlı sistemik hastalığın ilerlemesinde etkili olur. Grup B_{III} serotipi ile kolonize olmuş kadınların çoğu transplasental olarak antikorlarını fetusa geçirir, bu da fetusu enfeksiyondan korur.⁵

8. 3000 gr'ın altındaki bebeklerde E.Coli, S.aureus, P.aeruginosa'ya karşı oponik aktivite yetersizdir.¹

9. Oponik reaksiyonlarda görülen fibronektin düzeyleri azdır. Septik bebekler, sağlıklı olanlara oranla anlamlı olarak daha düşük fibronektin plazma konsantrasyonuna sahiptir.¹⁴

10. Fonksiyonel olarak immatür makrofajlara bağlanan gama interferon yanıtı azdır.⁵

11. Alfa tümör nekrotizan faktör düzeyleri azdır.⁵

12. Yenidoğanda CD45RA (deneyimsiz T hücre) sayısı fazladır. Bunlar antijen ile hiç karşılaşmamış hücrelerdir. Dolayısıyla interlekin 4, 5, 6 sentezi azdır.⁵

13. 18-24. Aya dek polisakkaridlere karşı antikor üretimi azdır. Gram negatif bakteri kapsüllerinin çoğu ise polisakkarid yapıdadır.⁵

14. SGA, kötü beslenmiş ve prematüre bebeklerde T hücre yüzdesinde belirgin bir azalma vardır. Bu normal kilolu bebeklerde ise normal düzeydedir.¹

15. Doğal öldürücü hücre NK sitokoksitesi azdır (sayı, hedef-effektör bağlanması, hedef lizisi) NK'in aktivitesi fetal karaciğerde 9 haftalık iken saptanmıştır.Yenidoğanda mononükleer hücreler erişkinden daha az NK aktivitesi göstermektedir.^{1,4}

16. Antikora bağımlı sitokoksite azdır.¹

17. T hücre sitotoksitesi yetersizdir.¹

18. T lenfositleri; Yenidoğanda helper aktivitesi çeşitli araştırmalara göre sıfır ile normal arasında dağılım göstermektedir. Miyawaki ve arkadaşlar T yardımcı aktivitesinin IgM yanıtında normal iken IgG ve IgA yanıtları için desteğinin oldukça az olduğunu göstermişlerdir. Neonatal supresör T hücreleri hakkında kesin olarak fikir birliğine varılan 3 nokta vardır;¹⁸

a. Total myeloid progenitör hücrelerde azalma (CFU-GM),

b. Enfeksiyonu olmayan yenidoğanda myeloid progenitör hücrelerinin "Sitem Celi" proliferasyon kapasitelerinin maksimale yakın olması nedeniyle enfeksiyon sırasında daha fazla artmaması,

c. Erişkin T hücreleriyle sağlanan supresyondan birçok yönden farklılık gösterirler,

19. B lenfositleri;

Yenidoğanda yetersiz antikor yanıtının kesin nedeni bilinmemekte, ancak yenidoğan kanındaki aşırı T supresör aktivitesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Bunun sonucunda T lenfosit ile ilişkili antikor sentezi defektlidir ve B lenfosit

diferansiyasyonu yetersizdir.^{10,13} Baker'a göre B lenfosit immatüritesi yenidoğanın yetersiz antikor yanıtının major nedenidir.¹⁶

İnsan fetusunda IgM sentezi 10-12. Gebelik haftasında başlarken IgG sentezi bundan biraz daha geçtir, IgA sentezi ise 20 haftalıktan önce başlamaz.²⁰

Yenidoğanda antikor yanıtı immunglobulin sınıfına göre farklılık gösterir. IgM yanıtları daha baskın ve devamlı iken IgG ve IgA antikor yapımı kısmen daha yetersizdir. Bu son iki antikorun yapımı T hücre yardımını gerektirir. Doğumda IgG erişkin düzeyinde olabilir çünkü intrauterin hayatta plasentadan geçen tek immunglobulin IgG'dir ve serum IgG düzeyi maternal IgG'lerden etkilenmektedir. IgM normalin 1/10'u IgA ise yok veya çok azdır. IgG subgruplarından IgG1 ve IgG3 yanıtları IgG2 ve IgG4'den daha hızlı olgunlaşırlar. IgG'nin 4 alt grubunun da serum düzeyi yenidoğan döneminde düşüktür. Özellikle IgG2 ve IgG4 düşüklüğü önemlidir ve pyojenik bakteriyel enfeksiyonlara eğilimi artırır. Karbonhidrat antijenlerine yanıt başlıca IgG2 alt grubuna bağlı olduğundan süt çocuklarında polisakkarit aşılara zayıf yanıt alınması buna bağlıdır. IgG3 ilk ay hızlı bir düşüş gösterirken 3. Ayda erişkin düzeyine ulaşır. IgG1 8 ayda, IgG2 2 yılda erişkin düzeyine ulaşırken, IgG4 ise serumda çok az miktarda bulunur. İntrauterin yoğun antijenik uyarıda veya intrauterin enfeksiyonda ise immunglobulin yapımı hızlanır ve bebek erişkin düzeyinde IgM ve kısmen artmış IgG ve IgA düzeyi ile doğabilir.⁹

Sepsisin Klinik Evreleri :

Tüm bu predispozan faktörler yardımıyla yenidoğanda ortaya çıkan sepsisin ilk dönemi preşok evresi olarak isimlendirilir. Bu dönem ateş, hiperventilasyon ve respiratuar alkaloz ile karakterizedir. Preşok dönemine girme ve bu dönemin klinik belirti vermesi değişik konakçı ve tedavi faktörlerine bağlıdır. Klinik belirtilerin ortaya

çıktığı dönemde ise septik olaya bağlı patofizyolojik olaylar ilerlemiş durumdadır ve hastalarda hipotansiyon gelişir. Bu evrelerde uygun tedavi ve konak faktörlerine bağlı olarak hasta iyileşebilir, "multiorgan yetmezliği"ne girebilir yada ölebilir. Multiorgan yetmezliği genellikle belirgin klinik şoku takiben gelişir. Tam olarak bilinmemesine rağmen konakçının substratı etkin bir şekilde kullanamayarak adenozintrifosfat (ATP) şeklinde enerji oluşturamaması ve protein sentez edilememesi ana patofizyolojik olay olarak kabul edilir. Klinik şok döneminde metabolik destek sağlanamazsa değişik organ yetmezlikleri ortaya çıkar. Multibl organ yetmezliği 3 evreye ayrılır ;¹⁹

Evre 1 : Septisemi, pulmoner yetmezlik ve düşük oksijenizasyon ile karakterizedir. Eğer uygun destek tedavisi sağlanırsa hastaların çoğu bu fazı atlatabilir.

Evre 2 : Karaciğer fonksiyon bozukluğu ile karakterize olup sarılık ve hipoalbuminemi ile belirlenir. Enfeksiyon kaynağı bu dönemde saptanır.

Evre 3 ; İnotropik ajanlara ve volüm desteğine yanıt vermeyen biventriküler kalp yetmezliği gelişir. Pulmoner ödem, ateletazi ve bronkopnömoni beraberinde olur. Sonuçta koagülopati, hipotansiyon ve asistoli görülür.

Sepsise yanıt, neden olan mikroorganizmanın tipine bağlı olmaksızın konakçı tarafından belirlenen bir olaydır. Septik süreci başlatan uyarının ne olduğu açık değildir. Ancak literatürde endotoksinin önemi üzerinde durulmuştur. Lipopolisakkarid yapısında olan fosfolipid ve proteinlerle birlikte gram negatif bakterilerin dış membranını oluşturan endotoksin oldukça potent bir toksindir. Endotoksinin infüzyonu ile gram negatif bakteriyeminin belirtilerinin benzer olması, ateş, tüketim koagülopatisi ve şok gibi enfeksiyon ve sepsis belirtilerinden lipopolisakkaridlerin sorumlu tutulabileceğini düşündürmüştür. İn vitro çalışmalar lipopolisakkaridlerin konakçı etken

ilişkisinde önemli olduğunu göstermektedir. Bu etkiler arasında lipopolisakkaridlerin poliklonal olarak B lenfositleri stimüle ederek farklılaşma, proliferasyon ve immunglobulin salgılanmasına yol açtığı, makrofajları uyardığı ve fibroblastlar için mitojenik olduğu gösterilmiştir.¹⁹

Endotoksinin sepsisin fizyopatolojik mekanizmalarının tümünü açıklaması mümkün değildir. Uyarı bilinmemekle birlikte saptanan bozukluklar salgılanan değişik mediatörlere ve faktörlere bağlıdır. Fagositik hücrelerde sentez edilen lökosit endojen mediatör (LEM), endojen pirojen (EP) ya da lenfosit aktive edici faktör (LAF)'ün benzer yapıda oldukları ve sepsiste görülen bozukluklara yol açtıkları ileri sürülmektedir. Sepsiste makrofajların aşırı stimülasyonu Tümör Nekrozan Faktör (TNF) ve interlökin-1'in salgılandığı, ayrıca endotoksin infüzyonundan sonra TNF düzeylerine paralel olarak interlökin-6'nın da arttığı ve prognostik faktör olduğu saptanmıştır. Bunların dışında enfekte eden mikroorganizma bazı protein sistemleri aktive ederek ya inaktif prekürsörlerden aktif mediatörlerin ya da doğrudan hücresel aktif mediatörlerin salınımına yol açarak damar endotelini zedeleyip doku beslenmesini bozabilir. Bu uyarı hemodinamik, hormonal, hematolojik, immunolojik ve metabolik bozukluğa yol açar.¹⁹

ETİYOLOJİ :

Yenidoğan sepsislerinde etiyojide rol oynayan organizma belirgin zamansal ve coğrafik değişkenlik gösterir.1940'lardan önce yaşamı tehdit eden perinatal enfeksiyonlardan sıklıkla sorumlu ajan hemolitik streptokok iken daha sonra hastalık sıklığında azalma olmuş, stafilokoklar ön plana geçmişlerdir.Bunu diğer onyıllarda Gr(-) enterik mikroorganizmalar, özellikle E.Coli ve sonradan da B grubu streptokoklar izlemiştir.³

Bu değişken epidemiyoloji, neonatal bakteriyel enfeksiyonun oportünistik özelliğini çok iyi yansıtmaktadır. Ayrıca bu hasta grubunda, her bakteri suşunun yaşamı tehdit edici hastalık yapabileceği unutulmamalıdır.

Genel olarak B grubu streptokoklar ve E.Coli tüm enfeksiyonların % 60 - 70'inde rol oynarken ,birçok patojen de etken olarak dikkati çekmektedir.S.aureus, Klebsiella , Enterobacter , Serratia ve Pseudomonas suşları geç başlangıçlı enfeksiyonlarda ve özellikle nazokomiyal salgınlarda sıklıkla izole edilir. Aminoglikozide dirençli Gr(-) basiller ve metisiline dirençli S.aureus'u (MRSA) düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların bakıldığı birimlerden uzaklaştırmak çok güçtür.Listeria monositogenes insidansı yiyeceklere bağlı salgınlarla ilgili olarak maternal enfeksiyona göre değişkenlik gösterir.³

Koagülaz negatif stafilokoklar ve Candida suşları da gittikçe artan bir şekilde uzun süre yoğun bakımda kalan, santral venöz kateter ile parenteral beslenen ve birçok kez geniş spektrumlu antibiyotik kürleri alan septik pretermelerde izole edilmektedir (% 8-10).Bu iki patojen sağ atriuma kateter uygulanması ile ilişkili olarak sağ taraf endokarditine neden olabilirler.³

Aerobik organizmalara ek olarak anaerobik bakteriler de neonatal sepsiside etken ajan olarak artan bir şekilde bildirilmektedir. Anaeroblarla bakteriyel sepsis oranı % 7.5-26 arasında değişkenlik gösterir. Anaerobik enfeksiyonunun genel görölme oranı 1.8:1000 canlı doğumdur. Bu hastalıklarda klinik bulgular diğer septik yenidoğanlardaki gibidir, ancak mortalite % 4 gibi oldukça düşüktür.³

Etken mikroorganizmanın coğrafi özellik gösterdiği bilinmektedir. Kuzey Amerika'da B grubu streptokoklar birçok merkezde predominan patojen olarak ortaya çıkar. Bu bölgede tüm yenidoğan sepsis ve menenjitlerinin yaklaşık % 60'ında etken B grubu streptokoklar ve E. Coli'dir. Oysa B grubu streptokoklar dünyanın her yerinde rastlanan bir patojen değildir. Örneğin L. monositogenes İspanya'da , Gr(-) enterik basiller Latin Amerika'da daha sık görölür.³

Ülkemizde neonatal sepsis etkenlerine ilişkin sağlıklı veriler yoktur. Ancak son yıllarda etkenler arasında koagölaz negatif stafilokokların % 40 gibi bir oranla ilk sırayı aldığı saptandı.³

B Grubu Hemolitik Streptokok _____ :

B grubu streptokok enfeksiyonu, asemptomatik bakteriyemi, sepsisemi, pnomoni ve menenjit gibi formlarda kendini gösterebilir. İmpetigo, sellülit, eritema-nodozum benzeri lezyonlar, adenit, meme absesi, kafa deri ve derialtı dokuları absesi gibi deri enfeksiyonları da yapabilir. Bu organizmalar yenidoğan periyodunda süpüratif artrit ve osteomyelit vakalarının gittikçe daha çok artan oranda nedeni olmaktadır. GBS hastalıklarına sebep olan B tipi (B_I, B_{II}, B_{III}) genellikle maternal vajina florasında vardır.^{21,22} GBS ile kolonize olmuş her 100 infanttın bir tanesinde hastalık gelişir. İnfantların en sık kolonize olduğu yerler deri, nazofarinks ve rektumdur. GBS menenjitine özellikle GBS B_{III} serotipi neden olur.⁵

Epidemiyolojik ve klinik olarak 2 farklı hastalık şekli tanımlanmıştır.

a. Erken (akut) başlangıçlı form.

b. Geç başlangıçlı form.

Erken ya da akut başlangıçlı formu, hayatın ilk günlerinde gözlenir (genellikle ilk 6 ila 12 saatte) ve bu hastalarda yüksek insidanda maternal komplikasyonların varlığı gözlenir. Bu bebekler, doğumdan hemen sonraki saatler içerisinde ileri derecede hastadırlar ve açıklanamayan apne ya da taşipne, respiratuar distres, hipoksemi ve şok bulguları gözlenir. Akciğer filmlerinde aspirasyondakine benzeyen yaygın pulmoner infiltrasyon ya da hyalen membran hastalığından ayırt edilmesi güçtür. Akut başlangıçlı hastalıkta en önemli tanısal problem ayırıcı tanıda respiratuar distres sendromunun ekarte edilmesidir. GBS enfeksiyonu bebeklerin annelerinde genellikle obstetrik komplikasyonlar bulunur. RDS'li hastalarda bu yaygın bir bulgu değildir. Gerçekte prenatal komplikasyonlar kortikosteroid sekresyonlarını artırdığından dolayı bebekleri respiratuar distres sendromundan koruyucu etkileri vardır.²³

RDS'li hastalara kıyasla streptokok enfeksiyonlu hastalar, hastalığın başlangıç döneminde daha ciddi durumdadırlar ve apne ya da şok ya da her ikisi hastalığın başlangıcından 12 ila 24 saat içinde görülür. RDS'li hastalarda olaylar daha tedrici olarak gelişir. Grup B streptokok enfeksiyonlu bazı hastalarda solunum yetmezliğine hızlı bir gidiş ve 12 saat içerisinde ölüm görülebilir. Streptokok enfeksiyonlu hastaların ventilasyonu için gerekli PIP (peak inspratuar pressure) basınçları RDS'li hastalara göre daha düşüktür. Preterm hastalarda lökopeni ve artmış genç nötrofil gözlenir.⁵

Bu iki hastalığı ayırt etmede akciğer grafisinden de faydalanılır. Grup B streptokok enfeksiyonlu hastaların % 40'ında neonatal pnomoni gözlenir. Diğerlerinde

granüler difüz retikülogranüler bir görünüm ve hava bronkogramları gözlenir ki bu bulgularla RDS'den ayırt edilemezler. Her iki hastalıkta da patolojik olan hyalin membranlar gözlenir.⁵

İkinci en sık görülen grup B streptokoklu enfeksiyonun geç başlangıçlı olanıdır. Hayatın ilk gününde görülen akut fulminan hastalığın tersine hayatın 7 ila 10. gününden sonra sinsi bir seyir gösterir. Buna rağmen nadiren fulminan olarak da seyredebilir.^{24,25} Hastalık mutlaka meninksleri tutar. İnfantların çoğunda 2 ila 4. haftalarda görülür. Maternal obstetrik komplikasyonlar yoktur. Her ne kadar geç başlangıçlı hastalık bazen prematüre bebeklerde görülsede ölüm oranları % 10 ila 15 gibi düşüktür.³⁰ Erken başlangıçlı hastalığa mikroorganizmanın her serotipi eşit miktarda sebep olurken geç başlangıçlı hastalığa % 90 oranında B₁₁₁ serotipi sebep olmaktadır. Aynı zamanda başlangıç yaşından bağımsız olarak menenjit vakalarının da çoğuna aynı serotip sebep olmaktadır.²⁵

Bu Tip III suşlarının virulansının yüksekliğini göstermektedir. Erken bebeklik döneminde görülen grup B streptokok enfeksiyonlarının 2/3'ünden bu suş sorumludur. Çalışmalar göstermiştir ki prematürelere miadında doğanlara göre düşük konsantrasyonda B_I, B_{II}, B_{III} antikorları bulunur. Bu da prematürelere GBS enfeksiyon yüksekliğini açıklar.^{21,28,29}

Hastalığın geçiş şekli kesinleşmemiştir. Bebeğin hasta olduğu dönemlerde anneden alınan kültürlerden B_{III} suşu izole edilememiştir. En makul geçiş yolu olarak sağlık personelinden, evdeki bakıcıdan ve diğer bireylerden yatay geçiş olabileceği düşünülmektedir. Hastalığın klinik özellikleri bu yaş grubunda görülen diğer pürulan menenjit formlarından farklı değildir. Buna bir istisna yoğun bakım ünitelerinde düşük doğum ağırlıklı bebeklerde hastane enfeksiyonu olarak görülen, geç başlangıçlı

enfeksiyondur.Bu durumda her ne kadar kültürlerde Tip III izole edilse de klinik görünüm erken başlangıçlı hastalığa benzer.³¹

Diğer Streptokoklar:

Grup A β hemolitik hastalık yaygın değildir. Grup D ve G streptokokların,grup B streptokokların sebep olduğu erken başlangıçlı hastalıktan ayırt edilmesi zordur. Grup D streptokoklar gastrointestinal kanalın normal florasında bulunurlar. Son yıllarda geç sepsis etkeni olarak görülme sıklığı artmıştır. Yapılan bir çalışmada Parkland Memorial hastanesindeki yenidoğan enfeksiyonlarının %10 'unda etken olarak bulunmuştur. ¹ Diğer taraftan streptokokus viridans daha düşük oranlarda respiratuar distrese, şoka ve lökosit sayı anormalliklerine sebebiyet veren daha az ciddi bir hastalık tablosu oluşturur.⁵

Stafilokokların Neden Olduğu Hastalıklar :

1950'lerin ortalarında **faj I staf aureus**, yenidoğanlarda görülen ciddi bakteriyel enfeksiyonların en sık sebebi idi.Bu mikroorganizmanın kendine has yayılcı karakteri nedeniyle mastit,fronkülozis,süpüratif artrit ,osteomyelit ve septisemi gibi değişik şekillerde kendini gösteren enfeksiyonlara sebep olur.Yoğun mikrobiyal tarama faaliyetleri ve enfeksiyon kontrol önlemleri nedeniyle faj I staf aureusun neden olduğu enfeksiyonlarda azalma gözlenmiştir. ⁵

Hastanelerde görülen koagüloz (+) stafilokok hastalıklarının sebebi **faj grup II organizmalarıdır.** ³¹ Bu organizmalar exfoliatin isimli bir ekzotoksin salgırlar ve bu toksin granüler hücre tabakası boyunca desmozomların harabiyeti yoluyla intra epidermal ayrılmaya sebep olurlar. Hastalık klinik olarak bullöz impetigo, toksik

epidermal nekrolizis ya da non-streptokokkal kızıl gibi değişik formlarda ortaya çıkabilir.

Bülloz impetigo faj grup II ,stafilokokların sebep olduğu ve en sık salgınlarla seyreden formdur.1980'lerde önemli bir nazokomiyal enfeksiyon patojeni olarak **Metisilin dirençli staf. aureus** (MDSA) ortaya çıktı.MDSA methicilin , nafcillin, oxacilin , cloxacilin ve dicloxacilin gibi penisilinaza dirençli S.aureusu içerir.Direnç mekanizması,bakterinin periplazmı içerisindeki penisilin bağlayan proteinleri değiştirerek antibiyotiklere olan afiniteyi azaltır.Metisiline dirençli ve duyarlı bakterilerin oluşturduğu enfeksiyonlar grubu aşığı yukarı birbirinin aynıdır,bir farkla ki MDSA'ların daha az oranda eklem ve kemik enfeksiyonları yaptığı rapor edilmiştir.^{4,5}

MDSA gelişiminde risk faktörlerinden uzun süreli hospitalizasyon, önceden antibiyotik kullanımı, santral venöz kateter uygulanımı, mekanik ventilasyon, prematürelık bazılarıdır.^{1,7,8}

Hastane ortamında MDSA rezervuarları ise kolonize veya enfekte yenidoğanlar, hastane personeli ve hastane cihazlarıdır.

Sepsis semptom ve bulguları olan yenidoğanların kan kültürlerinde giderek artan oranda koagüloz (-) staf aureus izole edilmektedir. Koagulaz negatif stafilokoklar bazı yenidoğan birimlerinde enfeksiyon etkeni olarak ilk sırada yer alırlar. Bunlar normal florada, nazal mukozada ve göbekte bulunurlar.Bunların ısı ve kuruluğa dayanıklı olması nedeniyle yenidoğana yapılan girişimler sırasında kolayca enfekte edebilirler.⁵

Fakat sıklıkla bu durum kontaminasyon olarak elimine edilmektedir.Bu bakterilerin izole edilmesi ancak, bu bakteriler hem aerobik hem de anaerobik kan kültür şişelerinde üretildiğinde, aynı bakteri iki ya da daha fazla bölgeden alınan

kültürlerde ya da aynı bölgeden değişik zamanlarda alınan kültürlerde üretildiğinde anlamlı kabul edilmelidir.⁵

Staf epidermisine bağlı enfeksiyon geç yenidoğan döneminde ortaya çıkar ve sepsisin klasik semptom ve bulgularını gösterir.Enfekte olan bütün bebeklerin yaklaşık yarısında lökositöz gözlenir.Prematürite,düşük doğum ağırlığı,invazif girişimler,santral venöz katater uygulanan ve parenteral beslenme majör risk faktörlerini oluşturur.Bu enfeksiyonlar sıklıkla santral venöz kataterlerde bakteri kolonizasyonu ve santral sinir sistemi gibi diğer bölgelerin de olaya katılmasıyla birlikte gider.Hastalar antimikrobiyal tedaviye çok iyi yanıt verirler.^{4,5,10}

E.Coli'ye Bağlı Hastalıklar :

Yenidoğan döneminde gram(-) septiseminin en sık rastlanan nedeni **E.Coli**'dir.Geçen 15 yıl içinde yıllık insidans 1000 canlı doğumda 0.5 ila 1.5 arasında seyretti.⁵ Septisemiye sebep olan E.Coli suşlarının yaklaşık % 40'ı kapsüler K1 antijenine sahiptir. E.Coli tarafından oluşturulan sepsisin diğer mikroorganizmaların oluşturduğundan klinik özellikler açısından bir farkı yoktur.E.Coli meme absesi,sellülit, pnomoni, akciğer absesi , ampiyem, osteomyelit , septik artrit , üriner sistem enfeksiyonu,asendan kolanjit ve otitis media gibi lokal enfeksiyonlara da sebep olabilir.^{4,5} Yapılan bir çalışmada yenidoğanların %20-30'unda E.Coli ile kolonizasyon saptanmıştır. Özellikle K1 suşu negatif anne çocuklarındaki enfeksiyon geç ortaya çıkmıştır. Buna nedenin bakıcılar aracılığı ile yatay geçişle olduğu düşünülür.³²

Listeria Monositogeneze :

Listeria monositogeneze bağlı olarak hastalıkların patogenezi ve klinik spektrumu grup B streptokok tarafından oluşturulan hastalığa benzer.Neonatal enfeksiyon için en yaygın odak, akciğer ve barsaklar olduğuna göre fetus

muhtemelen transplasental yolla enfekte olduğu kadar, kontamine sıvıyı yutarak da enfekte olmaktadır.Bazı hamile kadınlarda fetal membranlar intakt olmasına rağmen yapılan transabdominal amniyosentezde korioamnioitis teşhis edilmiştir.Erken gestasyonel enfeksiyon düşük ya da ölü doğumla neticelenebilir.Listeria enfeksiyonlu annelerde prematüre doğum yaygındır ve bunların % 70'inde doğum 35 haftadan önce gerçekleşebilir.⁵

Erken başlangıçlı hastalıkta genellikle annenin hastalığını gösteren bir takım ipuçları vardır.Annedeki semptomları halsizlik ve myalji gibi belli belirsiz ya da ateş ve titreme gibi aşıkabilir ve doktora listeria enfeksiyonunu düşündürebilir.Bu annelerden alınan kan kültürlerinde % 35 listeria (+) bulunur.Hastalığın ilk birkaç gününde fulminan gidişli yaygın bir hastalık tablosu gözlenebilir.(Granülomatozis infantiseptica).Patojen transplasental yolla alınır ya da spontan vajinal doğum sırasında aspirasyon yoluyla alınır ve multiple organ sistemleri hastalık tablosuna dahil olur.Hastada hipotermi vardır,letarjiktir ve emme güçlüğü vardır.Bazı bebeklerde özellikle gövdede belirgin olmak üzere yaygın alabalık renginde karakteristik küçük papüller gözlenir.Erken mekonyum çıkışlı prematüre bebeklerde listeria enfeksiyonundan şüphelenilmelidir.Çünkü 32 haftalıktan küçük bebeklerde mekonyum çıkışı son derece nadir görülür.Akciğer grafisinde parenkim infiltrasyonları gözlenir.Bazı vakalarda milier tip bronkopnömoni görülebilir.Hyalin membran hastalığına benzer akciğer grafi bulgusu veren erken başlangıçlı listeria enfeksiyonu bildirilmemiştir.Listeria I_a,I_b ve I_v serotipi erken başlangıçlı hastalığı oluştururken, I_v aynı zamanda geç başlangıçlı menenjitin baskın serotipidir.³²

Hayatın 2 ila 8. Haftası arasında geç başlangıçlı listeriozis oluşur ve vakaların % 96'sında menenjit görülür.Enfekte olan bebek genellikle miadında ve

komplikasyonsuz bir doğum sonrasında dünyaya gelmiştir. Listeria enfeksiyonundan şüphelenildiğinde bakteriyoloji laboratuvarı uyarılmalıdır. Zira bu bakteriler kontaminasyon olarak kabul edilebilir ya da difteroidlere morfolojik benzerlikleri nedeniyle gözden kaçabilirler.⁵

Aşık bir lökositöz ve periferik yaymada parçalı hakimiyeti gözlenir. Infekte bebeklerin değerlendirilmesinde periferik yaymada % 7 ila % 21'i oranında (beyazküre hücrelerin) monosit sayımında artış gözlenir. Tersine listeriayla enfekte bebeklerin BOS'unda monositler bulunmaz. Hastaların % 75'inde parçalı hakimiyeti % 25' inde de lenfosit hakimiyeti gözlenir. Diğer pyojenik menenjitlerde olduğu gibi BOS glukozunda azalma ve proteininde artış gözlenir. BOS yaymasında % 50 oranından daha fazlasında Listeria tespit edilemez. Bu BOS sıvısında relatif olarak mikroorganizmanın düşük konsantrasyonda bulunduğunu gösterir.^{5,6}

Pseudomonas Aeurigenoza :

Pseudomonas septisemisinde karakteristik menekşe renginde papüler lezyonlar görülür ki bu lezyonlarda birkaç gün sonra santral nekroz oluşur. Noma; burun, dudaklar ve ağzın gangrenöz lezyonu, Pseudomonas aeurigenozanın neden olduğu bakteriyemi sonucunda oluşur. Bu hastalıkta süpüratif vaskülit ve derin yerleşimli abse formasyonu gözlenir. Geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi gören, kontamine olması mümkün olan ventilatörler ve O₂ cihazı ile muhatap olan yenidoğanlar Pseudomonas enfeksiyonlara açıktırlar. Hastalık genellikle geç başlangıçlıdır. Bununla birlikte Stevens ve arkadaşları 9 adet Pseudomonas sepsis vakası bildirmişlerdir ki bunların 4 tanesi hayatın ilk 72 saatinde ortaya çıkmıştır. Bu 4 hastadaki klinik ve radyolojik bulgular hyalin membran hastalığındaki bulgulara benzemektedir.⁵

Enterobacter :

Enterobacter genusu içerisinde çoğu doğada yaygın olarak bulunan ve bir kısmı insanlarda hastalık etkeni olan 12 tür bulunmaktadır. Bunlardan en önemlileri E.Cloacae, E.Sakazakii, E.Aerogenesdir. E.Cloacae insan ve hayvan bağırsak florasında bulunabilir. Fırsatçı patojen özellik göstererek yenidoğan, prematüre çocuklarda, immun yetmezliği olanlarda idrar yolları , solunum sistemi enfeksiyonu, menenjit ve sepsis nedeni olabilirler. Son zamanlarda gittikçe artan oranlarda hastane enfeksiyonları yaptıkları bildirilmektedir.³³

TANI :

Hasta yenidoğanda enfeksiyöz bir hastalık durumunun saptanması hekim için zor olan görevlerden biridir. Enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan bir hastalığı gösterebilen bulguları olan bir yenidoğanda hekim, önemli bir enfeksiyonun olup olmadığını değerlendirmek, ayrıca enfeksiyondan ölümü önlemek ve sekelleri azaltmak için hastalık durumunu mümkün olduğunca erken tanıyıp uygun tedaviyi uygulamak zorundadır. Yenidoğan sepsisinin erken tanınması, çeşitli nonspesifik belirti ve semptomlar karşısında şüphelenmeye dayanır. Septik infantın hızla ayırt edilmesi etkili bir tedavi için çok önemlidir. bu nedenle doğumdan önce potansiyel olarak enfekte olmuş annenin tanınması, infantı olası tehlikelere karşı korumada önemli bir adımdır. Yenidoğan sepsisinde kesin tanı, kandan ve normalde steril olan diğer vücut sıvılarından (kan, BOS, idrar, eklem sıvısı) alınan kültürlerde etkenin üretilmesiyle yada endotoksin veya bakteriyel antijenlerin gösterilmesiyle konur. Ancak kültür sonuçları en erken 24 saatte alınabileceğinden, erken tanı için kültür dışında birçok yöntemden yararlanılmaya çalışılmaktadır. ⁴

Yenidoğan sepsisi tanısında şu yöntemlerden yararlanılabilir;³

A. Mikrobiyolojik Teknikler;

1. Kültürler

- a. Kan Kültürü,
- b. İdrar Kültürü,
- c. Nazofaringeal, deri, umbilikal kord, gastrik ve rektal kültürler,
- d. Anne vaginası ve serviksinden alınan materyalin kültürü,
- e. Endotrakeal tüp, sonda, kateter uçlarından kültür,

2. "Buffy coat" incelemesi,

3. Tanısal iğne aspirasyonu,
 4. Vücut sıvılarında hızla mikroorganizma antijenlerinin saptanması,
- B. BOS incelemesi;
- C. Hematolojik incelemeler;
1. Tam kan sayımı
 - a. Hemoglobin,
 - b. Lökosit sayı ve oranları,
 - c. Nötrofiller içinde vakuolizasyon ve toksik granülasyon, Döhle cisimciğinin görülmesi,
 - d. Trombosit sayısı ve diğer trombosit parametreleri,
- D. Akut faz reaktanları;
1. Eritrosit sedimentasyon hızı,
 2. C-reaktif protein,
 3. Fibrinojen,
 4. Haptoglobulin,
 5. Alfa - 1 - asit glikoprotein
- E. Diğer Yöntemler;
1. Fibronektin,
 2. IgM,
 3. C3d,
 4. Lökosit enzim aktivitesi,
 5. Gastrik aspiratın incelenmesi,
 6. Plasenta ve umbilikal kordun histopatolojisi,
- F. Radyolojik incelemeler;

1. Akciğer grafisi,
2. Üriner sistem çalışması,

Kültürler ; Yenidoğan sepsisinden şüphelenilen olgularda kandan ve vücudun normal olarak steril olan diğer sıvılarından kültür alınmalıdır. Kan kültüründe genellikle 48 saat içinde üreme olur,olguların sadece % 4'ünde 48 saatten sonra üreme saptanır.³⁴ Radiometrid teknik kullanımı ile grup B streptokok ve E.Coli kültürlerinde 24 saatte %98 üreme olur.⁵ Anneye doğumdan önce antibiyotik verilmesi, üreme ve üretilmesi zor olan organizmalar (örneğin anaeroplara) ve kültürün küçük volümlerle alınması gibi diğer birçok faktör kültür sonuçlarını değiştirebilir. İdeal bir kan kültüründe bebekten alınan ortalama kan miktarı 1 ml'dir. Kültür için periferik vendeden kan alınmalıdır ve 0,5-1 ml yeterlidir.²⁰ Aslında alınması gereken miktar kanda dolaşan mikroorganizma sayısı ile ilişkilidir. Umbilikal damarlar sıklıkla bakterilerle kontamine olduklarından, 9 saati geçen bebeklerde (kolonizasyon oluşmuştur) kan alımında tercih edilmemelidir. Tek kan kültürünün sepsisteki sensitivitesi sadece %80'dir. Multipl alanlardan kan kültürü almak gerçek patojenlerle kontaminasyonların ayrılmasına yardımcı olur. Eş zamanlı olarak vücudun iki farklı periferik veninden kan kültürü alınması sonuçların doğru olarak değerlendirilmesini kolaylaştıracaktır. Suprapubik aspirasyonla idrar kültürü alınması hayatın 3. gününden sonra başlayan hastalıklarda enfeksiyon odağını gösterebilir. Nazofaringeal, deri, umbilikal kord, gastrik ve rektal kültürler; grup B Streptokok hastalığı ve Listeriosis'in erken septisemili formlarında sıklıkla pozitifdir. Bu kolonizasyon bölgeleri enfeksiyonun kana yayılımı konusunda anlamlı değer taşımazlar. Bir mikroorganizmanın kolonize olması hastalık yapmasına oranı 100 ila

200'de 1'dir. Bu nedenle bu kültürler antimikrobiyal tedavi seçiminde rehber olarak kullanılmamalıdır.¹

Buffy coat testi ; Santrifüje edilerek bekletilmiş kan örneğinde plazma ve eritrositler arasında beyazımtrak bir lökosit tabakası izlenir. Bakteriler de bu tabakada bulunur. Bu tabakadan elde edilen yaymanın gram boyasıyla veya metilen mavisiyle yada duyarlılığı çok yüksek olan akrinin oranj boyasıyla boyanmasıyla nötrofiller içinde bakterilerin görülmesi ile bakteriyemi tanısı çok çabuk olarak konabilir.^{3,22}

Tanısal iğne aspirasyonu ; Akciğer, plevra, eklem gibi doku veya vücut sıvılarının bir iğne ile enjektöre aspirasyonu birçok enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan hastalıkların tanısında kullanılır. Bu örnekler tedaviyi yönlendirecek bilgiler sağlar.²²

Antijen saptayan testler ; Kanda, idrarda ve BOS'ta bakteriyel antijenlerin varlığı sistemik bakteriyel hastalığı destekler. En çok kullanılan teknikler counter - current immuelektroforez, latex partikül aglutinasyonu ve coaglutinasyon işlemleridir. Counter-current immunellektroforez çok özgüldür. Fakat duyarlılığı çok düşüktür. Bu teknik E.Coli K1 ve grup B Streptokok enfeksiyonunun tanısında kullanılabilir.⁵ Latex partikül aglutinasyonu ve koaglutinasyon testleri daha duyarlıdır, ancak yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçlar verebilirler. Bu testler GBS N.Menengitidis, S.Pneumonia ve H.İnfluenza tip B hastalıklarının tayininde kullanılabilir. En iyi sonuçlar muamele edilmiş konsantre idrar ve BOS numunelerinden elde edilir. Bu testin duyarlılığı % 90-98 , yanlış pozitiflik oranı % 2 ila % 6'dır . Antijenin yokluğu hastalığı ekarte ettirmez. Eğer idrarda antijen saptanmış ve kan kültürü negatif ise ya osteomyelit gibi gizli bir enfeksiyon vardır yada kısmi olarak intrapartum antibiyotik tedavisi almıştır yada yanlış pozitif sonuç alınmıştır.⁵

BOS incelemesi ; Yenidoğan sepsisi sıklıkla menenjit ile birlikte dir. kan kültürü sonucunun hemen alınamaması, bazen menenjit varlığına rağmen kan kültüründe mikroorganizma üretilmemesi nedeni ile klinik olarak sepsis düşünölen yenidoğanların hepsine PL yapılmalıdır. Yenidoğanda BOS'ta hücre sayısı ve biyokimyasal değerler daha büyük çocuk ve erişkinden farklıdır ve de yaşamın ilk haftaları boyunca değışiklik gösterir, bunlar değerdendirmede dikkate alınmalıdır. Alınan BOS kültüre edilir, biyokimyasal ve mikrobiyolojik inceleme yapılır. Alınan BOS'ta; ⁴

1. Hücre sayısı: $> 20/mm^3$ olması menenjit şüphesi uyandırır, $> 30/mm^3$ olması ise kesin menenjit tanısı koydurur.

2. Kanlı BOS elde edildiğinde BOS'ta eritrosit/ökosit oranı $< 500/1$ ise bu lökosit artışını yansıtır.

3. Protein düzeyi artmış: Miad yenidoğanda > 2 g/L, prematürede > 3 g/L üzeri patolojiktir.

4. Şeker düzeyinde düşme: < 30 mg/dl degerler patolojiktir.

5. Gram boyama: BOS sedimenti mutlaka gram boyası ile boyanmalıdır. Gram boyası ile bakteri aranır. Bu antibiyotik seçiminde yol göstericidir.

6. Antijen saptayan testler: E.coli, grup B streptokok, H.influenza tip b, N.meningitidis, S.pneumoniae bakterilerinin soluble antijenleri tanımlanabilir. Counter immunoelektroforez ile bakteriyel antijenler ve antikor saptanabilir. Lateks aglünitasyon testi ile antijen saptanır.

7. Kültür: mikroorganizma, hücre olmayan ve biyokimyası normal olan BOS'dan da izole edilebileceğinden her durumda kültür yapılmalıdır.

Hematolojik incelemeler ; Tam kan sayımı;

1. Hemoglobin; Sepsisli olgularda hemoglobin kanama yada hemolize bağlı olarak düşebilir.¹⁵

2. Lökosit sayısı ve formülü : Doğumda nötrofil sayısı yüksektir ve yaşamın ilk 24 saatinde mutlak parçalı nötrofil sayısı artar. Bu fizyolojik immatür formların artışıyla ilişkilidir. Term infantta ortalama nötrofil değeri $8000/\text{mm}^3$ 'te pik yapar 72. saatte $4000/\text{mm}^3$ 'e iner, izleyen 7 günde bu düzeyde kalır. Ortalama nötrofil sayısı 28 günde kademeli olarak $2500/\text{mm}^3$ 'e iner. Yenidoğanda immatür, total nötrofil oranı 0.16'dır, bu oran 60. saatte 0.13 ve 5. günde 0.12 olur. Lenfosit sayısı doğumda erişkinden fazladır. ($2000-7000/\text{mm}^3$) 2-6. günler arasında lenfosit sayısında geçici düşme olup, $2500-9000/\text{mm}^3$ arasında sabit kalır. Azalmış lenfosit sayısı maternal hipertansiyon ve yenidoğan sepsisi ile ilişkilidir.³⁵

Speer ve arkadaşları sepsisli olgularda immatür / total nötrofil oranında yükselmenin % 60 olduğunu ve bunun en sensitif lökosit kriteri olduğunu bildirmişlerdir.¹⁷

Enfeksiyonun erken döneminde bakteriyel sepsisi kanıtlanmış bebeklerin 1/3'ünde, toplam lökosit sayısı normal sınırlardadır. Olguların 1/2'sinde lökosit sayısı $<5000/\text{mm}^3$ veya $>20000/\text{mm}^3$ olması sepsis lehinedir. Sepsiste nötrofiliden daha çok, nötropeni bulunur. Sepsiste nötropenin gözlenmesi prognozun kötü olacağını habercisidir. Lökosit formülü, lökosit sayısından daha güvenilir bir parametredir. Mutlak total nötropeni ve immatür nötrofillerin, total nötrofillere oranının artmış olması, güçlü bir şekilde bakteriyel sepsis tanısını destekler. Sepsisli yenidoğanda genellikle ilk 48 saatte nötropeni ($<2500/\text{mm}^3$) gözlenir. Sonraki günlerde ise nötropeni ya da

nötrofili ($>7800/\text{mm}^3$) gözlenebilir. İmmatür/total nötrofil oranının yüksek bulunması (≥ 0.16) yenidoğan sepsisi lehinedir. Nötropeni ve immatür/total nötrofil oranının >0.8 olması, kemik iliği rezervlerinin azaldığını gösterir ve kötü prognoz işaretidir. Nötrofiller içinde vakuolizasyon, toksik granülasyon, Döhle cisimciği görülmesi sepsis yönünden önemlidir. Aynı morfolojik değişiklik 1 saat bekleyen sitratlı kanda da görülür. Ancak hastalığın şiddeti ve prognozu hakkında fikir vermez.^{2,6,35}

Stab/PNL duyarlılığı % 60 ila % 90 arasındadır.

Lökosit alkalin fosfotaz aktivitesindeki yüksekliğin yenidoğandaki bakteriyel enfeksiyonun erken teşhisinde faydalı olabileceği belirtilmektedir.⁵

3. Trombosit sayısı ; Yenidoğan sepsisi olgularında trombositopeni ortaya çıkmaktadır. Trombositopeninin nedenleri arasında; trombosit yaşam süresinin kısalması, kemik iliğinin inhibisyonu, trombosit agregasyon ve sekestrasyonunun artması, immunolojik olaylar sayılmaktadır. Ayrıca yaygın damar içi pıhtılaşması da sorumlu olabilir. Sepsiste hastaların % 77'sinde trombositopeninin geliştiği, başlangıçtan itibaren günlük trombosit sayısı bakıldığında, trombositopeninin sepsisin erkenden tanımlanmasında ve prognozun belirlenmesinde çok değerli bir tanı kriteri olabileceği bilinmektedir. Bu nedenle yenidoğanda açıklanamayan trombositopeni sepsisi düşündürmelidir.¹⁴ Ayrıca sepsiste ortalama trombosit volümünde (MPV) ve trombosit sapma genişliğinde (PDW) artma meydana gelir.

Akut faz reaktanları ;

1. Eritrosit sedimantasyon hızı ; Eritrosit sedimantasyon hızı doku zedelenmesini gösteren nonspesifik bir testtir. Sağlıklı yenidoğanlarda plazma globulini düşük ve hematokrit yüksek olduğu için sedimantasyon hızı düşüktür. Sedimantasyonun normal değerleri 12 saatlik bebekte 1 mm/saat, 14 günlük bebekte

ise 17 mm/saatir. Yaşamın ilk 24 saati içinde 5 mm/saatten daha yüksek sedimantasyon hızı sepsisi düşündürür Ciddi enfeksiyonların seyri sırasında sedimantasyon yükselir, ancak sedimantasyon yüksekliği ile hastalığın ciddiyeti arasında ilişki yoktur.²²

2. C Reaktif protein (CRP) ; CRP, S.Pneumoniae'nın C polisakkaridi ile birleştiğinde presipite olan bir globulindir.¹⁴ Akuz faz reaksiyonunu gösteren nonspesifik bir bulgudur. CRP fetus tarafından sentez edilebilir ancak plasentayı geçemez. CRP başta akut ve kronik enfeksiyonlar olmak üzere doku hasarına neden olan patolojilerin bir çoğunda artar. Yenidoğan döneminde CRP'nin yükselmesi neden enfeksiyon dışında hemen hiç görülmez. Bakteriyel enfeksiyonların erken döneminde yükselen (CRP'nin pozitif olması genelde belirtilerin başlangıcından 24 saat sonra olur) CRP etkili tedavi ile hızla normale döner.⁵ CRP'nin yenidoğan döneminde normal üst sınırı 0,8 mg/dl'dir. CRP'nin artması sepsis lehine bir kriter olabilir. Hastalığın izleminde de kullanılabilir, tedavinin etkinliğini gösterir. Şüpheli olgularda sepsis olmadığını kanıtlamak için yararlıdır.^{1,22,34,36}

3. Fibrinojen : Hayatın ilk 48 saati içinde normal değerleri 340 mg/dl'den daha düşüktür, yaşamın 3-12. günlerinde 400 ila 500 mg/dl'den daha yüksek seviyelere ulaşır. Enfeksiyon sırasında fibrinojen düzeyi artar. Ancak sağlıklı bebeklerde de belirli günlerde fibrinojen düzeylerinin artması bu testin değerini azaltmakta ve yalancı pozitif sonuçlar vermektedir.^{4,22}

4. Haptoglobulin : Haptoglobulin, serumdaki serbest hemoglobini bağlama özelliği olan α_2 glukoprotein yapısındaki bir akuz faz proteindir.⁶ Kord kanında haptoglobulinin normal değerleri 10 mg/dl'ye kadardır. Doğumdan sonra konsantrasyonları 50 mg/dl'ye kadar artar. Enfekte bireylerde bile haptoglobulinin normal düzeylerde olabilmesi ve sağlıklı bebeklerde artmış olarak bulunabilmesi nedeniyle yenidoğan sepsisinin erken tanısında haptoglobulin yararlı bir tanı testi değildir.²²

5. Alfa-1 - asit glikoprotein (Orosomukoid) : Alfa-1 - asit glikoprotein hepatositlerin yanı sıra lenfosit, monosit ve nötrofiller tarafından yapılır. Lökositlerde bütünleyici membran proteini olarak bulunur ve hücre parçalandıkça plazmaya salınır. Alfa-1 - asit glikoprotein'in maksimum normal kord seviyesi 40 mg/dl'dir, zamanında

doğan bebeklerde düzey hayatın ikinci haftasına doğru 75 mg/dl'ye ulaşır. Prematüre bebeklerde 3-4. günlere doğru 75 mg/dl, 10-15. günlerde 90 mg/dl, 3-4. haftalarda normal en yüksek düzey olan 110 mg/dl'ye ulaşır. Yenidoğanın bakteriyel enfeksiyonlarında Alfa-1 - asit glikoprotein düzeyi artabilir. Ancak sepsiste yalnızca pozitiflik ve negatiflik bulunduğu bilinmektedir.²²

Diğer Yöntemler :

1.Fibronektin : Fibronektin bazı hücrelerin yüzeyi ile ekstrasellüler sıvılarda bulunan ve çeşitli fonksiyonları olan yüksek molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. Makrofaj ve nötrofillerin fagositoz fonksiyonlarını arttırır, retiküloendotelial sistem için nonspesifik bir opsonin olarak işlev görür. Fibronektin fetal plazma düzeyleri gestasyonel yaş arttıkça yükselmekte ve termde yetişkin kan düzeyinin yaklaşık yarısına ulaşmaktadır. Enfeksiyon sırasında fibronektinin tüketilmesi sonucu plazma konsantrasyonu azalır ve bu düşük değer sepsis tanısı için değerli bir gösterge olarak kabul edilir.⁵ Enfeksiyon geçince fibronektin düzeylerinin normale gelme hızı oldukça yüksek olup bu süre 2-5 gündür. Ancak fibronektin plazma düzeyleri asfiktik doğumda ve respratuvar distreste de düşmekte kesin bakteriyel göstergede kullanılması için daha çok bilgiye ihtiyaç vardır. Ayrıca fibronektin düşüşü sepsisin bir sonucu değer, nedeni olabileceği yönünde de bazı görüşler vardır.³⁷

2. IgM ; Gebeliğin 10. haftasından itibaren fetusta sentezi başlar. IgM plasentayı geçemez. Yenidoğan dönemi boyunca IgM düzeyi daha ileri yaş grubuna göre düşüktür. Yenidoğanda IgM fetal kaynaklı olduğu için IgM'in 20 mg/dl'den yüksek olması, bakteriyel, viral yada intrauterin enfeksiyonu işaret eder.²²

3. C3d ; Kompleman C3'ün ana metabolitidir. Antijen-antikor kompleksinin oluşması yada bakteriyel endotoksinlerin alterne kompleman yolunu aktive etmesi durumunda dolaşımdaki C3d düzeyi artar. C3d'nin serum düzeyinin yenidoğan bakteriyel fonksiyonlarında yükselmesi, sepsisin erken tanısında C3d'nin yararlı olabileceğini göstermektedir.²²

4. Gastrik aspiratın incelenmesi ; Gastrik aspirasyonla elde edilen materyalde 3 veya daha fazla sayıda polimorf nüveli lökosit yada bakteri kümesinin

görülmesi sepsisi düşündürür. Ancak erken membran rüptürü ve asfiktik doğumda da benzer sonuçlar alınabilir.

Radyolojik çalışmalar ; Akciğer grafisi; Akciğer grafisinde, grup B Streptokok veya Listeria pneumonianın komplike olmamış hyalen membran hastalığından ayırmak sıklıkla imkansız olmasına rağmen, pneumonia ile birlikte olan sepsis olgularında akciğer grafisi yararlı bir tanı yöntemidir.²²

Üriner sistem çalışması ; Renal ultrasonografik inceleme, intravenöz pyelografi ve miksiyon sistoüretrografisi sepsisle beraber olan üriner sistem enfeksiyonlarında yararlı bir değerlendirme yöntemidir.

Tüm bu laboratuvar testlerine karşın sepsis tanısı başlıca klinik bulgulara dayanmakta ve antibiyotik kullanımı için en önemli kriter klinik durum olmaktadır.

Yenidoğan enfeksiyonunun klinik bulguları sıklıkla nonspesifiktir, hastalığın yaygınlığı ve ağırlığı değişkendir ve birçok hastalıkla benzerlik gösterir. Birçok hastalık sepsisle ayırıcı tanıya girer.⁴

KLİNİK BULGULAR :

Neonatal sepsis bulguları özellikle erken dönemde çok belirsizdir ve diğer sık görülen neonatal sorunlardan klinik olarak ayrılmayabilir. Bebeğin daha öncesine göre iyi olmadığını , her zamankinden daha sakin ve sessiz olduğunu, solukluk , iyi emmeme veya kusmanın varlığını ilk saptayan sıklıkla anne veya ona bakan hemşiredir. Bir süre sonra daha belirgin bulgular gelişir. Bunlardan en sık olanı ısı dengesizliği, letarji ve abdominal gerginliktir. Yenidoğanın strese yanıt yeteneği sınırlıdır. Böylece zayıf emme, beslenmeyi tolere edememe, zayıf ağlama, letarji ve iritabilite başlangıç bulguları olabilir. ³

Bazen bakteriyemi klinik bulgu göstermeyebilir. Ancak, asemptomatik bakteriyemi sıklığı bilinmemektedir, çünkü ancak sepsis bulguları gösteren çocuklarda kültür alınmaktadır. ³

Yüksek veya düşük ısı sıklıkla çevre ısısının kontrolündeki eksiklikler nedeniyle olur. Ancak nötral termal çevrede yüksek ısı ısrar ederse bu neonatal enfeksiyonun en duyarlı göstergesi kabul edilir. Sepsisli yenidoğanda ısı yüksek, normal veya düşük olabilir. Normal doğumla doğan bebekler erişkin konsantrasyonunda lökositik pirojen yapabiliyorsa da bilinmeyen bir nedenle sezaryanla doğan yenidoğanlarda bu belirgin biçimde baskılanmıştır. Çalışmalara göre neonatal sepsisli hastaların yaklaşık yarısında ateş vardır. Septik yenidoğanlarda hipotermimin de hipertermi kadar sık görüldüğü bildirilmektedir. Yenidoğanın ısını kontrol eden ve çevre ısısını ayarlayabilen termoregülatör aletler kullanıldığında sepsis bulgusu olarak hipotermi veya ateş görülmeyebilir. ^{1,3}

Taşipne, inleme, burun kanadı solunumu, interkostal çekilmeler, raller, solunum seslerinin azalması gibi solunum güçlüğü bulguları sıktır. Ayırıcı tanıda

solunum güçlüğü sendromu ve aspirasyon pneumonisi düşünülmelidir. Apne de sepsisin spesifik bir bulgusudur, ancak genellikle geç gelişir. Taşikardi, aritmi, periferik dolaşımın bozulması gibi kardiyovasküler disfonksiyon bulguları görülebilir.

Karaciğer yenidoğanda kosta kenarını yaklaşık 2 cm kadar geçebilir. Sepsis nedeniyle sarılığı olan çocukta hepatomegali görülür. Hepatomegali konjenital enfeksiyonun sık bir bulgusudur, ancak yetersizlik, galaktozemi, glikojen depo hastalığı gibi metabolik hastalıklarda olduğu gibi non-enfeksiyöz durumlarda da görülebilir. Splenomegali hepatomegaliden daha az görülür.

Letarji, iritabilite gibi nörolojik bulgular merkez sinir sistemi tutulması oluşmaksızın da bakteriel enfeksiyonun ilk bulgusu olabilir. Konvülsiyon, hipotoni, tremor ve bombe fontanel menenjit olmadan da septik yenidoğanda gözlenebilir. Selülit, abse, peteşi, purpura, sklerem gibi birçok deri bulguları sepsiste görülebilir.^{1,3,6,22}

Eğer bir semptom bir sisteme net bir şekilde lokalize edilebiliyorsa, örneğin pnomoni veya menenjitin saptanması durumunda büyük bir olasılıkla sistemik enfeksiyonun erken hafif bulguları gözden kaçırılmıştır.⁸

Bakteriyel patojenin tipinden bağımsız olarak septik çocuklarda ani veya yavaş başlangıçlı sarılık gelişebilir ve bazen bu sepsisin tek bulgusudur. Hastaların 1/3'ünde görülür ve ayrıca üriner sistem enfeksiyonu olanlarda siktir. İkter görülmesi, gram(-) basilleri düşündürmelidir. Bu hipotezin sebebi, bakteriyel polisakkaridlerle sensitize olmuş eritrositlerin hemolizi ve karaciğer hücrelerinin harabiyeti veya karaciğerin bilirubin ekskresyonunda bozulmadır.⁵ Erken membran rüptürü sonrası doğan bebekte diffüz eritem gelişmesi, birdenbire anemi ve lökositoz gelişmesi Clostridium

Perfringens septisemisini düşündürmelidir.Tablo-1'de yenidoğan enfeksiyonunun nonspesifik klinik belirtileri görülmektedir.

Tablo-1: Yenidoğanda enfeksiyonun nonspesifik klinik belirtileri.

| | |
|--|---|
| Genel Ateş,hipotermi, iyi olmama hali Zayıf beslenme Sklerem | Kardiyovasküler Soluk, soğuk, nemli deri(cutis marmoratus) Taşikardi,Bradikardi,Aritmi Hipotansiyon |
| Gastrointestinal Sistem Emme güçlüğü Besin intoleranslı Abdominal distansiyon Anoreksi,kusma Diyare Hepatomegali/Splenomegali | Santral Sinir Sistemi İrritabilite, letarji Tremorlar, konvülsiyonlar Hiporefleksi, Hipotoni Anormal Moro refleksi Düzensiz solunum Gergin fontanel Yüksek sesle ağlama |
| Solunum Sistemi Apne ,dispne Taşipne ,retraksiyon Hırıltı Siyanoz | Hematolojik Sistem Solukluk ,Sarılık Splenomegali Peteşi,Purpura Kanama |

Yenidoğan sepsisi 3 farklı klinik tabloda karşımıza çıkabilir; erken başlangıçlı sepsis, geç başlangıçlı sepsis ve nazokomiyal(hastane içi) sepsis.^{3,4,6}

A. Erken Başlangıçlı Sepsis ; hayatın ilk 4 ila 7 günü içinde genellikle fulminan seyirli bir multisistem hastalığı olarak karşımıza çıkar.Bu bebeklerde, erken membran rüptürü, doğum ağrılarının erken başlaması, koryoamniyonit, peripartum dönemde annenin ateşlenmesi ve bebeklerden birçoğunun prematüre veya düşük doğum ağırlıklı olması gibi bir veya daha fazla obstetrik komplikasyon öyküsü vardır.Erken başlangıçlı hastalıktan sorumlu tutulan etkenler doğum sırasında doğum kanalından alınmaktadır.Treponema, virüsler, listeria ve büyük bir olasılıkla kandida'nın da dahil

olduğu bazı enfeksiyöz ajanlar ise hematojen yolla transplasental olarak fetus'a geçebilir. Erken membran rüptürü ile vajinal flora asendan yolla amniyotik sıvı ve fetusa ulaşabilir. Fetal kolonizasyon ve enfeksiyona neden olan koryoamniyonit gelişir. Fetus ve yenidoğanın amniyotik sıvıyı aspire etmesi respiratuvar semptomlarının oluşmasında rol oynar. Verniks veya mekonyumun amniyotik sıvıda bulunması amniyotik sıvının doğal bakteriyostatik özelliğini bozar. Kolonizasyonun primer yeri öncelikle deri, nazofarinks, orofarinks, kojuktiva ve umbilikal korddur. Belirtilen bu mukozal membranlara yönelik herhangi bir travma enfeksiyona neden olabilir.^{3,22}

B. Geç Başlangıçlı Sepsis ; 4 günlük veya bazı yayınlara göre 7 günden daha büyük yenidoğanlarda görülür. Sıklıkla ilk haftadan sonra bulgu verir. Bebeklerde doğuma ait komplikasyon öyküsü olabilir ancak erken başlangıçlı hastalığa göre daha az karakteristiktir. Geç başlangıçlı sepsiste sorumlu tutulan etkenler ; doğum öncesi annenin ürogenital sisteminden, vajinal floradan, doğum sonrasında insanlarla temastan kontamine materyal ve aletlerden bulaşır. MSS tutulması sıktır.^{3,22}

C. Neonatal Nazokomiyal Enfeksiyonlar :

Nazokomiyal enfeksiyon hastaneye yatarken hiçbir enfeksiyon kanıtı olmayan bir hastada, enfeksiyon ajanlarına yada toksinlerine bağlı olarak gelişen lokal yada sistemik hastalık durumudur. Hastaneye kabulden en az 72 saat sonra çıkan enfeksiyondur. Amerika Birleşik Devletleri'nde hastanelere yatan tüm hastaların % 6' sında nazokomiyal enfeksiyon gelişmekte ve nazokomiyal enfeksiyonlar, ölüm nedenleri arasında ilk on içinde yer almaktadır. Türkiye'den çeşitli ünitlerden yıllara göre değişen oranlarda olmakla birlikte % 2.1 - % 7.8 gibi rakamlar bildirilmektedir.⁸

Özellikle yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşama şansı bulabilmelerinden sonra yoğun girişimler yapılan bu

bebelerde hastaneden kaynaklanan enfeksiyon sıklığı artmıştır. İlk 48 saatte gelişen enfeksiyonlar genellikle hastane dışı kaynaklıdır. 48-72 saatten sonra ise hastane kaynaklı olma olasılığı giderek artar.

Nazokomiyal enfeksiyonlar genellikle cilt, solunum yolu yada GİS'den ve kateter gibi bir yolla bariyerlerin bozulmasından kaynaklanır. Term bebek ünitede kısa süreli kaldığı için patojen ajanlarla enfekte olma riski azdır. Bu bebelerde doğumdan birkaç gün sonra boğazda ve göbekte Alfa Hemolitik Streptokok ve Stafilokokus Epidermidis ile, cilt ve mukozalarda ayrıca Stafilokokus Aureus ; GİS'de ise Laktobasiller, diğer anaeroplara ve E.Coli ile kolonize olurlar. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ndeki bebelerde ise kolonizasyon, gram negatif enterik basiller gibi nazokomiyal patojenlerden oluşur. Bir çalışmada normal flora ile kolonize bebelerde % 0.5 oranında nazokomiyal enfeksiyon saptanırken anormal flora ile kolonize bebelerde % 15 enfeksiyon saptanmıştır. 3 günden daha uzun süre antibiyotik kullanılması gram negatif bakterilerle kolonizasyonu arttırmaktadır.

İnsidans; multipl faktörlere bağlı olup ülkelere ve ünitelere göre değişir. Bir çalışmada nazokomiyal enfeksiyon olasılığı >1500 gm bebelerde % 1, 1000-1500 gm arası %10, < 1000 gm ise % 20 olarak bildirilmiştir ⁴. Fanaroff'un yaptığı çok merkezli bir çalışmada 1500 gm altındaki bebelerde % 17 oranında nazokomiyal enfeksiyon gelişmiştir. ⁸

Nonnazokomiyal Enfeksiyonun Risk Faktörleri : ⁸

- Düşük doğum ağırlıklı bebek,
- İmmunitenin yetersizliği,
- Bakteriyel kolonizasyon,
- Uzun yatış süresi,

- Ünitelerde hasta sayısının fazlalığı,
- Heşire-hasta oranının düşük olması,
- İnvaziv girişimlerin yoğunluğu,
- Yetersiz ya da uygunsuz enfeksiyon kontrol yöntemleri,
- Uygunsuz ve gereksiz antibiyotik kullanımı,

Nazokomiyal enfeksiyon etkenleri arasında gram(-) ajanlar , ön planda gelmektedir. Son yıllarda en önemli nazokomiyal enfeksiyon ajanı olarak Stafilokokkus Aureus bildirilmeye başlanmıştır. Bunun nedeni olarak kullanılan vasküler kateterlerin kolonizasyonu, İV sıvıların kontaminasyonu, nekrotizan enterokolit ve Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerin oranının artması verilmektedir. Ancak bu bakteriye bağlı mortalite gram negatif enfeksiyonlarından daha düşük olmaktadır. Y.Y.B.Ü.'de yalnızca sabun ve suyla el temizliği yapılması Klebsiella, Enterobacter ve E.Coli kolonizasyonunu azaltır. Klebsiella'nın en sık bulaşma yolu biberonlar ve sondalardır . Girişte antibiyotik alanlarda nazokomiyal enfeksiyon, 8-12 gün gecikmektedir ancak almayanlarda enfeksiyona E.Coli yol açarken, antibiyotik alanlarda etken daha çok Klebsiella olmaktadır . Mekanik ventilatörlerin tüm aksamı nazokomiyal enfeksiyon gelişiminde rol oynar . Bu yüzden nazokomiyal enfeksiyonları önlemek için ventilatör hortumlarının 24-48 saatte bir değiştirilmesi önerilir. Hortum içinde kondanese olan su da önemli bir enfeksiyon kaynağıdır, üstelik bu sıvıda üreyen bakteriler genellikle Pseudomonas, Acinetobacter, Klebsiella ve Serratia gibi dirençli gram (-) basillerdir.⁸

Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde belirlenen yeni bir nazokomiyal ajan Candida albicans başta olmak üzere mantarlardır. 1500 gr altındaki bebeklerin % 27'si kolonize olup % 3-4'ünde karakteristik olarak uzun süreli antibiyoterapi , İV kateter,

TPN gibi uygulamaları izleyarak 2-8. Haftalarda sistemik fungal enfeksiyon ortaya çıkar ve mortalite % 54'ü bulabilir.

E.Coli, Salmonella, Rotaviruslar ve Sigella ile oluşan enfeksiyonların sıklığı giderek azalmaktadır. Salmonellanın uzun taşıyıcılık ve inkubasyon döneminden dolayı hastalık taburcu edildikten sonra ortaya çıkabilmekte ve salgınların tanımlanması zorlaşmaktadır. Salmonella enfeksiyonları antibiyotik tedavisine rağmen taşıyıcılık devam ettiği için zor kontrol edilebilir. ⁸

Nazokomiyal Enfeksiyonda Bulaşma Yolları :

1. Temas :

a. Direkt temas : Enfekte ya da kolonize biriyle direkt temastır. Yenidoğan ünitelerinde personelin % 30-50 sinde burunda, % 47'sinde ellerde S.Aureus taşıyıcılığı saptanmıştır.

b. İndirekt temas : Duyarlı bir bireyin kontamine bir cisimle örneğin rektal termometre, resusitasyonda kullanılan aletlerle teması ile ortaya çıkar.

c. Damlacık teması : Hava ile bulaşın tersine enfekte damlacıklar 90 cm.den uzağa gidemez. Bu yüzden de yakın temasla bulaş olur. Özellikle respiratuvar viral enfeksiyonlar bu şekilde bulaşırlar.

2. Hava Yolu :

Hava yolu ile bulaşma, yalnızca pediatrik hastalarda varisella zoster ile bildirilmiştir. Tüm bu yollar içerisinde en önemli olan çalışan personelin elleri ve rezervuar da kolonize veya enfekte bebeklerdir. ⁸

Sepsis başlangıç zamanına göre etken MO'lar ve mortaliteleri, diğer özellikleri ile birlikte Tablo-2' de gösterilmiştir.

Tablo-2 : Yenidoğan Sepsisinin Klinik Tipleri.

| Özellik | Erken Başlangıçlı | Geç Başlangıçlı | Nazokomiyal |
|---------------------------------|--|---|---|
| Başlangıç | Doğumda, <7 gün, genellikle <3 gün | 8-28. Günler, bazen 60. gün Nadir | Hastaneye yatışından 72 saat sonra |
| Obstetrik risk | Kolonizasyon, amniyonit, prematürite | Nadir | Prematürite, yoğun bakım ünitesindeki girişimler, barsak rezeksiyonu |
| Klinik görünüm | Respiratuar distres, pnömoni, şok | Ateş , SSS bulguları ya da fokal bulgular | Apne, bradikardi, letarji, vücut ısısında düzensizlikler |
| Menenjit | % 30 | % 75 | % 10-20 |
| Diğer sistem tutulumları | Nadir | Pyelonefrit, osteomyelit, septik artrit, sellülit | Pnömoni, pyelonefrit, endoftalmi t, septik trombüsler, flebit, deri enfeksiyonları, nekrotizan enterokolit |
| Patojenler | Grup B streptokoklar tip Ia, Ib, Ia/c, II, III E.Coli, Klebsiella L.Monositogenez, Enterococci, H.infl. | Grup B streptokok tip III, E.Coli S.aureus S.epidermidis Pseudomonas | S.epidermidis, S.aureus, Candida albicans, Pseudomonas aeruginosa, E.Coli Herpes simpleks, Klebsiella, Serratia |
| Tedavi | Ampisilin ve gentamisin veya sefotaksim | Ampisilin ve gentamisin veya sefotaksim | Klinikteki nazokomiyal ajana bağlıdır; vankomisin veya nafsilin ve gentamisin |
| Destek tedavisi | Mekanik ventilasyon vazoaktif ajanlar, sıvı resusitasyonu | Mekanik ventilasyon vazoaktif ajanlar, sıvı resusitasyonu | Mekanik ventilasyon, vazoaktif ajanlar, sıvı resusitasyonu |
| Mortalite | % 15-70 | % 10-20 | % 5-10 |

TEDAVİ :

Sepsis tedavisinin en önemli bölümünü antibiyotikler oluşturmaktadır. Ancak, tedavinin başarısı en az ilaç tedavisi kadar önemli olan destekleyici bakıma bağlıdır. Son yıllarda güncellenen bir diğer yardımcı yöntemde immunoterapidir ve prognozu olumlu etkilemektedir.

Antibiyotik Tedavisi :

Sepsisten şüphelenildiğinde ya da ispat edildiğinde uygun kültürler alındıktan sonra antibiyotik tedavisi planlanmalıdır. Kültürlerin sadece % 5 ila 10'u pozitif bulunsa bile , bebeğin durumu sepsisi düşündürüyorsa ampirik parenteral antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. ^{4,5}

Antibiyotik seçiminde, bulunulan serviste son zamanlarda izole edilen bakteriler, bu bakterilerin antibiyotik duyarlılığı, muhtemel etiyolojik ajan, antibiyotiklerin BOS'a geçişi ve bebeğin hepatik ve renal fonksiyonları gibi parametreler dikkate alınmalıdır. ^{1,5}

Erken başlangıçlı sepsis için ampisilin-gentamisin kombinasyonunu tavsiye edilir. Ampisilin in vitro şartlarda ve klinik olarak grup B streptokok, Listeria, Proteus ve Enterokoklara karşı etkilidir. E.Coli suşlarının da % 50'sine karşı etkindir. ⁵

Aminoglikozidler, birçok Enterobactere karşı (E.Coli, Klebsiella, Enterobacter, Proteus suşları dahil) ve kanamisin hariç Pseudomonas-auriginozaya karşı da etkindir. Gentamisin en sık kullanılan aminoglikoziddir. Gentamisin ve kanamisine dirençli koliform bakteriler için amikasin ya da sefotaksim ya da seftazidim gibi bir 3.jenerasyon sefalosporin kullanılmalıdır. ³⁸ Sefalosporinler listeriaya da Enterokoklara karşı etkili değildirler ve ampisilinle kombine edilmeden kullanılmamalıdır. Ampisilinlerle aminoglikozidler arasındaki sinerjik etki , sefalosporinlerle görülmez.

Erken başlangıçlı neonatal sepsiste Stafilokoklar, gram(-) hastane mikro organizmaları ve mantarlar nadiren görülür.Bu yüzden bunlara duyarlı ampirik antibiyotik ayarlanması gerekliliği genellikle yoktur. Servisin epidemiyolojik deneyim ya da deri lezyonları Pseudomonas enfeksiyonuna işaret ediyorsa, karbenisilin ya da tikarsilin ve bir aminoglikozid kullanılmalıdır.Özellikle de düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda aminoglikozid kullanılırken terapötik ilaç monitorizasyonu gerekir.Renal fonksiyonları bozuk olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır. ⁵

Geç başlangıçlı sepsis, epidemiyolojik olarak daha heterojen karakterli olduğu için ve maternal, ailesel, toplumsal ajan patojen kaynaklarını yansıttığı için organizmalar daha geniş bir spektrumda düşünülmelidir.Sonuç olarak ampirik antimikrobiyal ilaç rejimleri de değişiktir.Daha önce sağlıklı olan hastaneden yeni taburcu edilen hastaya eğer Stafilokok enfeksiyonu düşünülüyorsa ampisilin+bir aminoglikozid ya da sefotaksim başlanmalıdır.Stafilokok enfeksiyonu düşünülüyorsa, ampisilin yerine metisilin ya da nafsilin gibi bir Stafilokok etkili antibiyotik verilmelidir. Aksine, uzun dönemli hospitalizasyon öyküsü olan, daha önce antibiyotik kullanılmış, septik prematüre bebekte ampirik antibiyotik seçimi daha zordur.Bu hastalarda majör patojenler SAKo(+) veya SAKo(-),aminoglikozide dirençli koliform bakteriler, Pseudomonas ve Serratia gibi çok dirençli oportunistik mikro organizmalardır. Sonuç olarak bu durumda antibiyotik hastanın bireysel durumuna göre ayarlanır. ⁵

Muhtemel Serratia ve Enterobacter gibi rezistan suşların, ortaya çıkabilme durumları gözönüne alınarak, seftazidim ve sefotaksim rutin olarak kullanılmamalıdır.

Bir monobaktam antibiyotik olan aztreonamla yapılan ampirik tedavi ampisilinle kombine edildiğinde standart ampisilin + aminoglikozid tedavisi kadar etkin olduğu gösterilmiştir. ⁴⁰ Kültür ve antibiyogram elde edildikten sonra tedavide değişiklik

gerekebilir.Organizmaların ilaçlara karşı toleranslı suşlarını tespit etmek için streptokoklara karşı ampisilin ya da penisilin Stafilokoklara karşı da nafsilin ya da metisilin minimum inhibitör ve minimum bakterisidal konsantrasyonları belirlenmelidir.⁵

Bu organizmaların kaynağını elimine etmek için santral venöz kateterlerin ve diğer yabancı cisimlerin çıkartılması gerekir.Hem ampilisine hem de aminoglikozidlere duyarlı bir Enterokok gram(-) izole edildiğinde, bunlardan herhangi biriyle tedavi edilebilir, fakat her ikisinin kombine kullanılması önerilir. Pseudomonas enfeksiyonları için tikarsilin ya da seftazidime ilaveten bir aminoglikozid kullanılmalıdır.⁵

Her ne kadar 3.jenerasyon sefalosporinler grup B Streptokoklar ve gram(-) enterik basiller için mükemmel bir duyarlılığa sahip olma , yüksek serum ve BOS konsantrasyonlarına erişme, doza bağlı toksisitenin olmaması gibi özellikleri olsa da serviste rutin kullanılması tavsiye edilmez.Klinik çalışmalar göstermiştir ki, 3.jenerasyon sefalosporinler ampisilin ve gentamisinle kıyaslanabilir, fakat daha üstün değildirler.⁵

Yakın zamanda ABD ve Kanada'da enfeksiyon hastalıkları ünitelerinde yapılan çalışmalar genellikle yenidoğan sepsisi ve menenjitinde ampirik tedavi olarak ampisilin+gentamisini tercih etmektedir.²⁴ Menenjit tespit edildiğinde ampisiline kombine olarak bir sefalosporin uygun bir alternatif tedavi olarak düşünülmektedir.Seftriakson, moksolaktam ve sulfanomidler albumine bağlanmış bilirubini ayırdığı için yenidoğan döneminde kullanılmamalıdır.³⁹ Yenidoğan döneminde Kloramfenikolün bireyden bireye değişen farmakokinetiğinden yüksek toksisite riski oluşması nedeniyle rutin kullanımı önerilmez.

Devam Tedavisi :

Tedavi, kültür antibiyogram duyarlılık sonuçlarına göre değişir. Tedavi süresi antibiyotiklerden alınan başlangıç cevabına göre değişmekle beraber, fokal enfeksiyonun bulunmadığı yada çok az bulunduğu sepsisli bebeklerin çoğunda 7-10 günden az olmamalıdır. Grup B Streptokokların veya gram negatif enterik basillerin neden olduğu menenjitli bebeklerde tedavi süresi en az 21 gün olmalıdır.

Tedavi total olarak 10-14 gün devam ettirilmeli yada menenjit, derin doku tutulumu veya abse formasyonu gelişmediği saptanan komplike olmamış bakteriyemili hastada klinik cevap sonrası en az 5-7 gün daha uygulanmalıdır. Tedavinin başlangıcından 24-48 saat sonra alınan kan kültürü negatif olmalıdır. Eğer kültür pozitif ise tedavide değişiklik yapılması endikedir ve böyle bir durumla karşılaşıldığında enfekte kateter, endokardit, enfekte trombus, gizli abse, tedavi düzeyinin altında kalmış antibiyotik düzeyi ve rezistan mikroorganizmalar akla getirilmeli, araştırılmalıdır. Eğer Sepsis grup B Streptokok'a bağlı menenjit ile komplike olmuşsa tedavi 14 gün devam ettirilmelidir ya da gram negatif menenjitte BOS sterilizasyonundan sonra 14 gün daha uygulanmalıdır.

Eğer herhangi bir patojen saptanamamışsa ve bakteriyel sepsis klinik olarak tam ekarte edilemezse 72.saate antibiyotik tedavisini kesmeye karar vermeden CRP bakılması yardımcı olur.⁵

Sepsis teşhisi aşikar olan hastalarda , başlangıç değerlendirmesinde kan kültürleri steril olabilir.

Destekleyici Tedavi :

1. Genel destek tedavisi ; Sıvı, elektrolitler ve glukoz dikkatli bir şekilde monitörize edilmeli; sıvı elektrolit dengesi ve glukoz homeostazisi sağlanmalıdır. Hipovolemi, hiponatremi, hipokalsemi ve hipoglisemi düzeltilmelidir. Eger uygunsuz ADH sekresyonu varsa sıvı kısıtlanır. Şok, hipoksi ve metabolik asidoz belirlenmeli ve inotropik ajanlar, sıvı resusitasyonu ve mekanik ventilasyon ile tedavi edilmelidir. Dokuların yeterli oksijenizasyonu sürdürülmelidir. Enteral beslenmeye devam edemeyen bebeklerde parenteral beslenme önerilir.^{5,22}

2. Solunum desteği ; Uygun oksijenizasyon ve asidozun kontrolü önemlidir. Oksijen nemlendirilerek verilmeli ve arteriyel kan gazı ölçme olanağı varsa özellikle ilk günlerde kan gazı analizleri yapılmalıdır. Konjenital pnomoni, persistan fetal dolaşım ya da şok akciğeri tablosuna bağlı respiratuar yetmezlikle sıklıkla ventilatör desteği gerekir.²²

3. Kan basıncı ; Kan basıncı ve perfüzyon desteği %5'lik albumin solüsyonu, plazma ve vazopressör ilaçların kullanımı ile sağlanır.²²

4. Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) gelişiminde tedavi ; DIC oluşumu ile sepsisli yenidoğanda iğne batırılan yerlerde, gastrointestinal sistem ve santral sinir sisteminde jeneralize kanamalar olabilir. Deride büyük damarların trombozu gangrene neden olabilir. DIC (Dissemine Intravascular Coagulopati)'de trombositopeni, protrombin zamanı ve parsiyel tromboplastin zamanında artma gözlenir. Ayrıca fibrin yıkım ürünleri artar. DIC tedavisinde temel olarak altta yatan hastalık tedavi edilir. Taze donmuş plazma (10 ml/kg), K vitamini, trombosit transfüzyonları verilir ve gerekirse kan değişimi uygulanır.²²

5. Menenjit gelişimi ve tedavisi ; Menenjit gelişmiş olgularda sepsisteki gibi etkene yönelik tedavi yapılır. Bu olgularda nörolojik sekel oranı çok yüksektir En sık rastlanan etkenler; E.Coli ve Tip 3 grup B Streptokoklardır. Komplikasyonları; ventrikülit, hidrosefali, beyin absesidir. tanı; BOS incelemisyle konur, Tedavide; etkene yönelik tedavi esastır. 24-48 saatte tedaviye yanıt vermiyorsa ve ventrikülde enfeksiyon varsa intraventriküler antibiyotik uygulanabilir. Düzensiz ADH salınımı varsa sıvı dengesi kontrol edilir. Konvülziyon varsa fenobarbital verilebilir. Antibiyotik tedavisine rağmen düzelmeyen beyin absesi ve ventrikülit durumunda cerrahi tedavi uygulanır.¹

6. Transfüzyonlar ;

Tam kan veya taze donmuş plazma transfüzyonları bebeğe kompleman ve diğer immun faktörlerin aktarımını sağlayabilir.

Kan değişimi; çok şiddetli sepsis olgularında bakteri endotoksin yükünü azaltmanın yanısıra dolaşıma immun faktörler ve kompleman vermek, varsa anemiyi düzeltmek amacıyla faydalı olabilir. Sepsis ve menenjit varlığında kernikterus riski arttığı için hiperbilirubinemi monitörize edilmeli ve gerektiğinde exchange transfüzyonla tedavi edilmelidir.^{4,6}

Granülosit transfüzyonları; nötropenili olgularda sepsis oldukça şiddetli seyredip mortalite hızını artırır. Buna karşılık bu hastalarda granülosit transfüzyonlarından başarılı sonuçlar alınmaktadır. Ancak bu tür uygulamaların graft versus host reaksiyonu ve bazı enfeksiyonların (örneğin Sitomegalovirus, HIV gibi) bebeğe geçmesi gibi potansiyel tehlikeleri vardır.⁵

7. İntravenöz gamma globulin tedavisi ; Sepsiste başta prematürel olmak üzere yenidoğan bebeklere 5 gün süre ile 0,5 g/kg'dan tek dozda İV gamma globulin

verilmesi mortalite hızının düşmesine neden olmaktadır. Fakat yapılan çalışmalar yeterli değildir. Anafilaktik reaksiyon, RES blokajı sıvı yükü ve nonspesifik antijen yükü gibi yan etkileri tedavinin maliyeti, rutin kullanımı tartışmalıdır. Ancak, plasental antikör geçişinin yeterli olmadığı 34 haftadan küçük pretermelerde yardımcı olabilir. Gerek profilaksi gerek tedavide standart IVIG preparatları yerine endotoksin nötralize edici patojene özgü insan monoklonal antikoru içeren preparatlar tercih edilebilir. Böyle ideal IVIG preparatlarının elde edilmesi için çalışmalar sürmektedir.³

8. Koloni stimulan faktör uygulaması ; Koloni stimulan faktör; kemik iliği progenitör hücrelerinin proliferasyonunu stimüle eder, matür efektör nötrofil depo havuzlarını uyarır ve matür efektör nötrofil fonksiyonlarını artırır . Bunlar rekombinant DNA teknolojisiyle klonlanmış olup klinik denemelerde başarıyla kullanılmaktadır. Bu sitokinlerden biri olan rGM-CSF, nötrofil oluşturuçu koloni üzerine etkili olup spesifik nötropenilerde, kemoterapiye bağlı nötropenide ve neonatal sepsise bağlı nötropenide kullanılmış ve geçici bir düzelme sağladığı bildirilmiştir. rGM-CSF ise trombosit, monosit, nötrofil ve eozinofil koloni oluşturuçu üniteler üzerine etkili olup yine kemoterapiye bağlı nötropenilerde başarıyla kullanılan bir sitokindir. rGM-CSF'in neonatal nötrofillerin oksidatif metabolizmalarını arttırdıkları, kemotaksis, bakteriyel öldürme, C2b1 gibi yüzey aktif adezyon glikoproteinlerinin ekspresyonunun ve adherensini başlattıkları gösterilmiştir.¹⁵ rGM-CSF, 5 mikrogram/kg/gün dozunda kullanılmaktadır.

Şiddetli yenidoğan sepsisinde mortalitenin azaltılması için granülosit transfüzyonu hususunda birkaç çalışma yayımlanmıştır. Christensen ve arkadaşlarının yürüttüğü rastgele, prospektif, kontrollü bir çalışmada; kemik iliği rezervleri boşalmış 16 yenidoğan sepsisli hastada granülosit transfüzyonları

çalışması yapılmıştır. Transfüzyon yapılan 7 hastadan hiçbiri ölmezken, granülosit transfüzyonu yapılmayan 9 hastadan sadece 1' i yaşamıştır.²⁶

Caino ve arkadaşları da , klinik olarak sepsisli yenidoğanlarda granülosit transfüzyonlarının erken uygulanmasını değerlendirmişlerdir.⁴¹ Çalışmalarında yer alan 23 çocuktan sadece 3'ünün azalmış nötrofil rezervleri vardı. Bu araştırmacılar yenidoğan sepsisinde granülosit transfüzyonu alan hastalarda , kontrol yenidoğanlarla kıyaslandığında hayatta kalım oranlarında iyileşme olduğunu göstermişlerdir. Muhtemelen sadece nötrofil rezervleri tükenmiş hastalarda granülosit transfüzyonundan faydalanıldığı görülmüştür. Septik hastalarda ne klinik gidişin şiddeti ne de nötropeni, nötrofil rezervlerinin tükendiğini gösterir. Bunu anlamak için kemik iliği aspirasyonu gereklidir.⁴¹ Her ne kadar bu çalışmalar cesaret vericiyse de çalışmalar küçük bir hasta grubu üzerinde yapılmıştır. Daha geniş ve dikkatlice dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır. Transfüze edilecek granülasitler lökoferez yöntemiyle gönüllü sağlıklı yetişkinlerden alınmaktadır ve graft-versus-host hastalığını engellemek için ışınlanmaktadır. 20 ila 30 dakika içinde alıcı hastanın her kg vücut ağırlığı için 0.5 ila 1×10^9 granülosit transfüze edilmektedir. Bu transfüzyonlar yenidoğanlar tarafından iyi tolere edilmektedir, fakat, kan grubu duyarlılığı, graft-versus-host hastalığı, sitomagalovirus ve hepatit virüsü geçişi ve volüm yüklenmesi gibi potansiyel riskler gözönünde bulundurulmalıdır.⁴¹

Yenidoğanlarda Kullanıma Giren Yeni Antibiyotikler :

1. Karbapenemler : Beta-laktam antibiyotiklerdendir. Geniş spektrumlu bir ilaçtır. İmipenem ve meropenem bu grup ilaçlardandır. Zamanında doğan bebeklerde kullanılmasının iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Yan etkileri diğer beta laktam antibiyotiklere benzemektedir. Bulantı, kusma, ishal, tromboflebit, trombositoz,

eozinofili ve hepatik enzimlerde yükselme görülebilir. Ancak yenidoğanlarda uygulanacak dozun belirlenmesi için araştırmalara gerek vardır.⁴⁴

Karbapenemler β laktam sınıfına giren ama penisilinlerden 5'li halkasında 1 pozisyonunda karbon atomu olması, 2 ve 3. karbon atomları arasında ansatüre bağ olmasıyla ayrılır. Her iki karbapenem mide asidine duyarlıdır ve parenteral verilmelidir. Vücut dokularına yaygın dağılırlar. Plazma proteinlerine fazla bağlanmazlar. İmipenem, proksimal renal tubül fırçamsı kenarındaki dehidropeptidaz I (DHP-I) enzimi ile hidrolize uğrar. Bu enzim ilacın nefrotoksik etkisinden ve idrarla ilacın atılamaması ve inaktif metabolit oluşumundan sorumludur. Bu nedenle imipenemi DHP-I İnhibitörü olan silastin ile birlikte verilmelidir.⁴⁴

Meropenem, DHP-I'e karşı önemli stabilite sağlayan 1- β metil grubu içerir. meropenemin yaklaşık % 70'i idrarda değişmeden atılırken, imipenem tek başına verilince yalnız % 5,5 – 42,5 idrarda değişmeden atılır. İmipenem silastin, meropenem ve bunların metabolitlerinin ekskresyonu başlıca böbrek yolu ile olur.⁴⁴

Pediyatrik hastalarda enfeksiyon tedavisinde karbapenemlerin efektif kullanımı için organ fonksiyon gelişimi ve patojenin antimikrobiyal duyarlılıklarına göre doz ayarlamaları yapılmalıdır.

Yapılan bir çalışmada (Jeffrey L.Blumer ve arkadaşları, San Francisco) imipenem ve meropenem normal renal hepatik fonksiyonu olan hastalara verilmiş. Doz arttırılınca orantılı olarak AUC (plazma konsantrasyon eğrisi) ve C_{max} (plazma max konsantrasyon) değerleri de artmıştır. Dolayısıyla meropenem ve imipenem lineer farmakokinetik göstermektedir. 20 mg/kg dozda meropenem 25 mg/kg dozda imipenem-silastine benzer C_{max} 'la sonuçlanır. Bu ilaçların eliminasyon yarı ömrü

prematürelere uzundur, çocukluğa doğru kısalır (1,5 – 2,3 saattir). Plazma klirensleri kreatin klirensi ile ilişkilidir, gerekirse doz ayarlaması yapılır.

Antimikrobiyal aktivite ; imipenem ve meropenem aneorobları da içererek gram (+) ve gram (-) bakterilere etkilidir. Ancak aralarında farklılıklar vardır. İmipenem S.pneumonia, S.aureus ve Enterococcus Faecalis gibi gram (+) mikroorganizmalara daha etkilidir. Bu durumun klinikte çok da önemli olmadığı bildirilmektedir. Tüm metisiline duyarlı Stafilokok ve Streptokoklar meropenem ile tedavi edilebilmektedir. Buna karşın meropenem Enterobacteriaceae , H.influenzae ve N.meningitidis içeren çoğu Gram (-) patojenlere, imipenemden daha etkilidir. Meropenem molekülündeki 2 yan zinciri nedeniyle, P.aurigenoza'ya karşı daha etkilidir. ⁴⁴

Klinik kullanımda ilacın C_{max} 'dan çok ilacın hedef organizmada MIC'nın geçtiği doz aralığının süresi önemlidir. 20 mg/kg İV meropenem veya 25 mg/kg imipenem silastin verildiğinde prematüre ve term yenidoğanda plazma konsantrasyonları en az 12 saat boyunca hemen bütün bakterilere ait MIC değerlerinin üzerinde kalır. Yenidoğanda günde 2 kez verilebilir. Yenidoğanda immatür renal fonksiyonlar bunu belirler.

Çocuklarda yapılan çalışmalar ise imipenem MIC'larının 6-8 saatte tamamlar. meropenemin plazma konsantrasyonları bakteriyel MIC'leri daha uzun sürelidir. 8-12 saatte bir verilmekte, çoğu patojene etkilidir. meropenemin P.auriginosaya etkili konsantrasyonun sağlanması için 8 saatte bir verilmesi gerekir. Halen karbapenemler için optimum doz rejimlerini belirlemek için multpl doz farmakokinetik ve klinik çalışmaya ihtiyaç vardır. ^{42,43,44}

Tablo-3: Yenidoğan döneminde kullanılan antibiyotiklere dair bilgiler.

| ANTİBİYOTİK | ENDİKASYONLAR | FARMAKOLOJİ | TOKSİSİTE | YORUMLAR |
|--|--|--|--|--|
| AMİKASİN | Gram(-) organizmalar için kullanılabilir.Kanamisin ve gentamisine dirençli türlerde. | Renal atılımıdır.Kan-beyin bariyerini zayıf geçer.Normal konakta GI'S'den emilmez. | Olası otoksisite nefrotoksisite nöromuskuler blok. | Uygun doz kullanıldığında renal fonksiyon ve kan düzeyleri kontrol edildiğinde toksik reaksiyon nadirdir. |
| AMPİSİLİN | Neonatal sepsis ve menenjitte başlangıç tedavisi.Penisiline dirençli staf dışında Gr(+) organizmalar.H.inf. salmonella,şigellanın duyarlı suşları için Gr(-)'lere karşı sadece duyarlı suşlara aminoglikozidlerle sinerjistik etki içerir. | Primer olarak renal ekskresyon | Döküntüler,artmış transaminaz,eozinofil,nöbet yapabilir, nöromuskuler iritabilite(yüksek dozlarda) nadiren nefrit yapar. | In vitro olarak grup A ve B streptokoklara karşı penisilinden daha az etkilidir.(92-H.Yenilikler) |
| KARBENİSİLİN TİKARSİLİN | Providensin tedavisinde; AG ile beraber pseudomonas tedavisinde,proteusun duyarlı suşlarında. | Renal atımı mevcut. | Döküntü yapabilir,transaminazlarda bulantı,kusma,diyare. | Platelet disfonksiyonuna neden olabilir. Teorik olarak karbenisilinin gramında 4.7 mEq tikarsiliinde 5.2 mEq/gram sodyum vardır.Sodyum yüklenmesine dikkat edilmelidir. |
| SEFAZOLİN-NA | Herhangi bir enfeksiyonda seçilecek ilk ilaç değillerdir.Penisilinaz üreten staf da alternatif tedavi olabilir. | Renal atılımıdır.Kan-beyin bariyerini zayıf geçer. | Döküntü rtiker, notropeni iDCooms tedavi esnasında pozitifleşebilir.Renal tubüler hasar | IV uygulama esnasında flebit sıklır.Penisiline duyarlılık varsa dikkatli kullanılmalı.Kliniteft tabletleri ile test edildiğinde idrarda kahverengi-siyah renk oluşturur. |
| SEFOTAKSİM | Septisemi, Menenjit,E.Coli Klebsiella, Serratia, H.infl. nedenli ventrikolit | Kan-beyin bariyerini geçer.% 85-90 böbrek ile atılır. | Olası nefrotoksisite,nötropeni, eozinfil, geçici olarak transaminazlarda artış. | Gram (+) ajan tarafından oluşturulan herhangi bir enfeksiyonda tercih nedeni değildir. |

Tablo-3: Yenidoğan döneminde kullanılan antibiyotiklere dair bilgiler. (devamı)

| ANTİBİYOTİK SEFTAZİDİM | ENDİKASYONLAR | FARMAKOLOJİ | TOKSİSİTE | YORUMLAR |
|-------------------------------|---|---|---|--|
| | Pseudomonas enfeksiyonlarında aminoglikozidle beraber kullanılır. | Böbrek ile atılır. | Olası nefrotoksisite, Kİ supresyonu ,transaminazlarda hafif yükselme. | Pseudomonaslara karşı diğer sefalosporinlerden daha etkin aktivite .Ciddi pseudomonas enfeksiyonlarında daima AG ile kullanılmaktadır. |
| SEFTRİAKSON | Septisemi, menenjit, kemik ve eklem enfeksiyonları, Gr(+) ve Gr (-) bakterilere karşı geniş etki spektrumu.Listeria enterokok, metisiline dirençli stafırların bazı suşlarına karşı kullanılır.Clostr. difficile ve çoğu pseudomonas suşları dirençlidir. | Inflame meninkslere etkili biçimde penetre olur.% 30-65'l böbrek ile atılır, kalını safra ile atılır. | Olası nefrotoksisite, hepatotoksisite, eozinofili, lokopeni, nadiren PZ de uzama yapabilir. | Kullanıma yeni girmiştir. Yenidoğan enfeksiyonlarında deneyim sınırlıdır.Bilirubini albuminden ayırabilir. |
| KLİNDAMİSİN | B.fragilis sepsisemili veya peritonitli seçilmiş Yenidoğan da kullanılır.Flavobacterium meningosepticumun sekonder menenjitinde kullanılır. | | Adolesan ve erişkinde | |
| KLORAMFENİKOL | Ampisiline dirençli Salmonella sepsisinde, H.Infl. sepsisi veya ampisiline dirençli suşlarda bazı anaerobik sepsiste veya bazı serratia nedenli sepsiste kullanılır. | Ribozomal kusma etki ederek protein sentezini durdurur.Karaciğerde metabolize edilir.Atılım için glukronide konjuge edilir. | Anoreksia, kusma, abdominal distres sonrasında hipotermi, düzensiz yüzeysel solunum, kül rengi gri siyanoz gelişimi ve ölümlerle karakterize gri bebek sendromu.Sendrom immatür hepatik fonksiyon ile ilgilidir ve yüksek unkonjuge kloramfenikol ile karakterizedir. | Doz ile ilgili reversible anemi, genellikle 7- 10 günden fazla uygulandığı zaman. |

Tablo-3: Yenidoğan döneminde kullanılan antibiyotiklere dair bilgiler.(devamı)

| ANTİBİYOTİK | ENDİKASYONLAR | FARMAKOLOJİ | TOKSİSİTE | YORUMLAR |
|---|--|---|--|---|
| ERİTROMİSİN | Penisiline dirençli Stafilokok klamidia, boğmaca | Kan-beyin bariyeri zayıf olarak geçer.İdrar ,gaita ve safra yoluyla atılır. | Belirgin toksisite yoktur. | |
| GENTAMİSİN | Yenidoğan sepsis veya menenjitin başlangıç tedavisinde kullanılabilir.Pseudomonas, Klebsiella pnömoni, Enterobakter, Serratia ve kanamisine dirençli koliformların tedavisinde. | Terapatik dozların üstünde glukroniltramferazı inhibe eder,plazental bariyeri geçer,kan-beyin bariyerini zayıf geçer. | Olası ototoksiste, nefrotoksiste ve nöromuskuler blok. | Uygun kullanıldığında toksik reaksiyon verilmez. |
| METİSİLİN OKSASİLİN NAFSİLİN | Penisiline Staf aureus enfeksiyonunda rezistans | Renal atılımıdır. Methicillin % 20 } proteine Oxacillin % 88 } bağlanır. Nafcillin % 92 } | Nefrotoksiste, eozinofili, renal hasar oluşabilir. | BUN,kreatinin monitörize edilmeli hematüri ve proteinüri takip edilir.Proteine az bağlandığı için metisilin hiperbilirubinemili yenidoğanda kernikterus riskini azaltarak potansiyel avantaj sağlar. Parenteral kullanılmaz. |
| NEOMİSİN | Bakteriyel diyarede , Enteropatojenik E.Coli. | GIS'den emilmez. | Ototoksiste, nefrotoksiste, nöromuskuler blok. | |
| PENİSİLİN G | Strep pyogenes, Gr(+) basillerde Gr(+) anaeroplara, Str.pneumoni ,nonopenisilinaz staf aureus,S.agalactiae, N.gonorre, N.menengitidis, Bacteroides,Pastorella multocida,Trepanoma pallidum,Actinomyces israelli, Lentospiroketler. | Renal atılımı vardır. | Nadir nefrotoksiste. Nadir nöromuskuler toksiste. | Bir aminoglikozidle birlikte yenidoğan septisemisi ve menenjitin başlangıç tedavisinde kullanılabilir.Fakat bu kombinasyon H.infl.,salmonella ve enterokoklarla olan bir enfeksiyonu kapsamaz. |
| POLİMİKSİN B KOLİSTİN (POLİMİKSİN E) | Pseudomonas ve canamycine dirençli E.Coli'ye etkilidir. | Renal atılım var.Kan-beyin bariyerini geçmez.GIS'den emilmez. | Ağrılı enfeksiyon.Ataksi, periferel nöropati, nöromuskuler blok yapabilir.Nefrit ve azotemi. | İntratekal olarak da verilebilir. |

Tablo-3: Yenidoğan döneminde kullanılan antibiyotiklere dair bilgiler.(devamı)

| ANTİBİYOTİK | ENDİKASYONLAR | FARMAKOLOJİ | TOKSİSİTE | YORUMLAR |
|-----------------------|--|--------------------|---|---|
| | | Renal atılımıdır. | Nefrotoksisite, ototoksisite, nötropeni, eozinofil AG'lerle birlikte sinerjistik nefrotoksisite gösterebilir. | Hızlı infüze edilirse flusing ve hipotansiyon olabilir. |
| STREPTOMİSİN | Microbacterium, Francisella tularensis ve Pasteurella pestis | Renal atılımıdır. | Kardiyovasküler kollaps, vestibuler ve irit sel hasar. | Yenidoğanda nadiren uygulanır. Yenidoğanda toksik reaksiyon nadirdir. |
| ANTİBİYOTİK | ENDİKASYONLAR | | | |
| NİTROFURANTOİN | Yenidoğanda kontrendikedir.GGPD eksikliğinde hemolitik anemi yapabilir. | | | |
| SULFANAMİDLER | Yenidoğanda kontrendikedir.Bilirubini albuminden ayırarak, kornekerusa predispozisyon oluşturur.Sulfometoksipinidazen(kynex)'in alımı GGPH eksikliği olanda hemoliz ve iktere sebep olabilir. | | | |
| TETRASİKLİN | Yenidoğanda kontrendikedir.Hamile kadınlarda ve yenidoğanda uygulanması süt dişi ve kalıcı dişlerde kahverengi sarı veya gri siyah kalıcı diskolerasyona sebep olur.Mine tabakasında hipoplaziye sebep olabilir.Normal prematüre bebeklerde kemik gelişimi inhibe edilebilir.Intrakranial basıncı artırabilir(pseudotumor cerebri) | | | |

Tablo-4: Yenidoğan döneminde kullanılan antibiyotikler ve uygulama Şekilleri.

| YAŞAMIN İLK HAFTASI VEYA PREMATÜR | | BİR HAFTALIĞIN ÜZERİNDEKİ FULL-TERM İNFANT | | | | | |
|-----------------------------------|-------------------------|--|---------------------|-------------------|--------|---------------------|---|
| AJAN | DOZAJ | YOL | UYGULAMA ARALIKLARI | DOZAJ | YOL | UYGULAMA ARALIKLARI | YORUM |
| Amikasin | 15 mg/kg/gün | IM, IV | q12h | 30 mg/kg/gün | IM, IV | q8h | IV kullanılırken 30 dk. üzerinde infüze ediniz. |
| Ampisilin | 100-150 mg/kg/gün | IM, IV | q8h veya q12h | 150-300 mg/kg/gün | IM, IV | q6h veya q8h | Menajjite en yüksek dozajı kullanın. |
| Aztreonam | 60 mg/kg/gün | IV, IM | q8h veya q12h | 90-120 mg/kg/gün | IM, IV | q8h veya q6h | FDA tarafından onaylanmamıŐtır. |
| Karbenisilin | 225 mg/kg/gün | IM, IV | q8h | 300 mg/kg/gün | IM, IV | q6h | Bütün hastalara 100 mg/kg'lık yükleme dozu ver |
| Sefotaksim | 100-150 mg/kg/gün | IV | q12h | 150-200 mg/kg/gün | IV | q6h veya q8h | Menajjite en yüksek dozajı kullanın. |
| Seftazidim | 100 mg/kg/gün | IV | q12h | 150 mg/kg/gün | IV | q12h | |
| Seftriakson | 50 mg/kg/gün | IM, IV | q gün | 50-100 mg/kg/gün | IV | q gün | Bilirubin albumin ayırabilir. |
| Sefalotin | 50 mg/kg/gün | IM, IV | q8h | 50-100 mg/kg/gün | IM, IV | q6h | |
| Kloramfenikol | 25 mg/kg/gün | IV | q8h | 50 mg/kg/gün | IV | q6h | Kullanıldığında serum konsantrasyonları monite edilmelidir. |
| Klindamisin | 20 mg/kg/gün | IV | q8h | 30 mg/kg/gün | IV | q6h | Menajjiti hastalarda kullanmayın. |
| Kolistimethate | 5 mg/kg/gün | IM | q12h | 8 mg/kg/gün | IM | q8h | |
| Eritromisin | Doğruluğu kanıtlanmadı. | | | 40 mg/kg/gün | PO | q6h | Sadece Chlamydia trachomatis pneumonia tedavisi. |

Tablo-4: Yenidoğan döneminde kullanılan antibiyotikler ve uygulama şekilleri. (devamı)

| YAŞAMIN İLK HAFTASI VEYA PREMATÜR | | BİR HAFTALIĞIN ÜZERİNDEKİ FULL-TERM İNFANT | | | | | |
|--|------------------|---|----------------------------|------------------|------------|----------------------------|--|
| AJAN | DOZAJ | YOL | UYGULAMA ARALIKLARI | DOZAJ | YOL | UYGULAMA ARALIKLARI | YORUM |
| Gentamisin | 5 mg/kg/gün | IM, IV | q12h | 7.5 mg/kg/gün | IM, IV | q8h | IV kullanılırken 30 dk. üzerinde infüze ediniz. Intraventriküler tedavi ayrıca menenjitte gerekebilir. |
| Kanamisin | 15 mg/kg/gün | IM, IV | q12h | 25 mg/kg/gün | IM, IV | q8h veya q12h | IV kullanılırken 30 dk. üzerinde infüze ediniz. Son çalışmalar dozların tekrar gözden geçirilmesi gerektiğini gösterir. Yüksek dozlarda toksisite konusunda yeterli çalışma yok. |
| Metisilin | 100 mg/kg/gün | IM, IV | q8h | 200 mg/kg/gün | IM, IV | q6h | İlk günden verilebilir. |
| Metronidazol | 15 mg/kg/gün | IM | q12h | 15-30 mg/kg/gün | IM, PO | q12h | |
| Mezlosilin | 150 mg/kg/gün | IM, IV | q12h | 300 mg/kg/gün | IM, IV | q6h | 1 haftadan büyük prematür infantlara 98 saatlik bir program üzerinden 225 mg/kg/gün verilebilir. |
| Nafsilin | 100 mg/kg/gün | PO | q6h | 50-100 mg/kg/gün | PO | q6h | |
| Neomisin | 50-100 mg/kg/gün | IM, IV | q gün | 50-100 mg/kg/gün | IV | q gün | Sistemik emilim eksikliğinden emin olunduğu zaman kullanın. |

Tablo-4: Yenidoğan döneminde kullanılan antibiyotikler ve uygulama şekilleri. (devamı)

| YAŞAMIN İLK HAFTASI VEYA PREMATÜR | | | | BİR HAFTALIĞIN ÜZERİNDEKİ FULL-TERM İNFANT | | | |
|-----------------------------------|------------------------------|--------|---------------------|--|--------|---------------------|--|
| AJAN | DOZAJ | YOL | UYGULAMA ARALIKLARI | DOZAJ | YOL | UYGULAMA ARALIKLARI | YORUM |
| Nistatin | 200.000-400.000 ünite | PO | q6h | 200.000-400.000 ünite | PO | q6h | Sistemik enfeksiyonlar için kullanmayın. |
| Oksasilin | 100 mg/kg/gün | IM, IV | q12h | 200 mg/kg/gün | IM, IV | q6h | |
| Penisilin | 100.000-150.000 ünite/kg/gün | IM, IV | q8h veya q12h | 100.000-300.000 ünite/kg/gün | IM, IV | q6h veya q12h | Menenjitte en yüksek dozu kullanın. |
| Polymiksin B | 3 mg/kg/gün | IM, IV | q12h | 4 mg/kg/gün | IM, IV | q8h | IV kullanılırsa 30 dk. üzerinde infüze ediniz. Menenjit tedavisinde ise intratekal uygulamaya da gerek vardır. |
| Tikarsilin | 150-225 mg/kg/gün | IM, IV | q8-12h | 225-300 mg/kg/gün | IM, IV | q6h-q8h | Prematüre infantlar için daha düşük doz daha uzun periyotlarla kullanılmalıdır. |
| Tobramisin | 4-5 mg/kg/gün | IM, IV | q12h | 5-7.5 mg/kg/gün | IM, IV | q6h-q8h | IV kullanılırsa 30 dk. üzerinde infüze ediniz. Menenjitte daha yüksek doz kullanın. |
| Vankomisin | 20-40 mg/kg/gün | IV | q 12h | 30-60 mg/kg/gün | IV | q6h-q8h | Menenjitte en yüksek dozu kullanın. Histamin vb. reaks. önlemek için 60 dk. üzerinde infüze ediniz; serum konsantrasyonları gözlenmelidir. |

KORUNMA :

Yenidoğan enfeksiyonlarındaki son yıllardaki gelişmeler mortaliteyi önemli ölçüde azaltsa da , hasta tedavisinde maliyeti , sosyal yönü ve komplikasyonları gözönüne alındığında korunma tedbirlerinin alınması ön plana geçmektedir.

1. Obsterik faktörler; uygun prenatal bakım ve prematüre doğum oranlarının azaltılması, anneye ait membranların rüptüründen sonraki doğuma kadar olan sürede annenin peripartum enfeksiyonlarının ve fetal distresin daha uygun tedavisi sepsis sıklığını önemli ölçüde azaltır.²²

2. Genel önlemler; özellikle yenidoğan servislerinde nazokomiyal mikroorganizmaların neden olduğu sepsis vakalarının sıklığı bu tip özel yoğun bakım servislerinde bazı genel önlemler almayı gerektirmektedir. Yeterli alan ve yeterli sayıda personel nozokomiyal enfeksiyon kontrolünün temel noktalarıdır.

Her ünitenin girişinde iki duvarda da ayakla çalıştırılabilen lavabor bulunmalıdır. Kapılar ayak ucu ile veya dirsekle hafifçe iterek açılabilmelidir. Her girişte kağıt havlu, temiz önlük (gown), çamaşırların atılacağı sepet bulunmalıdır. Elleri hiç kurulamamak bez havlu ile kurulamaktan daha iyidir. Yüzeyle, zeminler, duvarlar ve küvezler düzenli olarak uygun antiseptik solüsyonla temizlenmelidir.⁸

El yıkama, 15 saniye sürdüğü takdirde personelin ellerindeki geçici patojen florayı uzaklaştırır. En fazla mikroorganizma tırnak diplerinde bulunduğu için tırnak temizliği önemlidir. El bakım solüsyonları, kremler kullanılmamalı, takılar çıkarılmalıdır. Her odada ayakla veya dirsekle kontrol edilebilen lavabolar bulunmalıdır.⁸

Önlükler ve galoşların rutin kullanımı pek fazla anlam taşımamaktadır. Önlük giyenlerin daha fazla el yıkayacağı düşüncesi de doğru çıkmamıştır. Ünitelerde

Çalışanların hastanede sürekli kullandıkları kısa kollu bir takım kıyafetle çalışmaları uygundur. İzole edilmiş enfeksiyonu olan hastaların bulunduğu odalara nlkle girilmesi gereklidir. Cerrahi girişimler sırasında steril uzun kollu önlükler giyilmelidir.

Tüm hastaların kan ve vücut sıvıları bulaşı önleyecek şekilde diğer atıklardan ayrı olarak uzaklaştırılmalıdır.ünitedeki personelin sağlığı tberlikoz taraması dahil olmak üzere yıllık olarak takip edilmelidir.⁸

3. Kemoprofilaksi; Mikroorganizmalarda kısa bir süre dahi olsa, karşılaşma söz konusu ise enfeksiyonu önlemek için antibiyotik kullanımı yararlı olmaktadır. Örneğin, yenidoğanda Gonokoksik konjunktiviti önlemek için gümüş nitratlı göz damlalarının kullanımı etkilidir. Enfeksiyon yönünden yüksek risk altında olduğuna inanılan ve yoğun işlemlere uğramış bebeklerde bilinmeyen patojenlere karşı antimikrobiyal ajanların kullanılmasının yararı tam olarak bilinmemektedir. Yine de grup B Streptokoklara karşı yenidoğanın hastalığının önlenmesi yönünden doğumda bebeğe veya doğumdan kısa bir süre önce anneye penisilin G veya ampisilin verilmesi faydalı olmaktadır.²²

4. IV gamma globulin profilaksisi;özellikle doğum ağırlığı 1500 g'ın altında olan prematüre bebeklere haftada bir kez olmak kaydı ile 500-700 mg/kg dozunda İV gamma globulin profilaksisi verilmesinin sepsisin önlenmesi ve sepsis mortalitesinin azaltılmasında oldukça yararlı olacağı belirtilmektedir.Prematüre bebeklerde kord kanı IgG düzeyinin de 700 mg/dl'den düşük olması ve bu bebeklerde immun cevabın da yetersiz bulunması nedeniyle özellikle doğum sonrasında fazla girişime uğrama şansı yüksek olan bebeklerde IV gamma globulin profilaksisi yapılması oldukça yararlı olabilmektedir.Ayrıca erken doğum yapacak annelere yüksek dozda İV gamma globulin profilaksisi de uygulanmaktadır ancak bu yöntem oldukça pahalıdır.²²

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1996-Aralık 1997 tarihleri arasında İzmir Dr.Behçet UZ Çocuk Hastanesi Yenidoğan Ünitesi'nde ^{203 pr} ,sepsis tanısı alan ^{203 premature hasta çalışmaya alındı} 392 hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların 203'ü premature iken 189'u matür olgulardı. Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları, dosyalarından retrospektif olarak değerlendirildi.Sepsis tanısı klinik olarak ve kan kültüründe üreme saptanması ile kondu.

Sepsis tanısı alan hastaların tanısı aşağıdaki laboratuvarlarla desteklendi:

- * Hemoglobin ,lökosit sayısı, trombosit coulter STKS cihazı ile değerlendirildi.
- * İmmatur / total nötrofil oranı periferik yayma ile değerlendirildi.
- * Sedimentasyon hızı mikrosedimentasyon yöntemi ile saptandı.
- * C reaktif proteini Beckman Array Protein cihazı ile nefelometrik yöntemle çalışıldı.

*İmmunglobulinler Orion Diagnostica Turbox cihazı ile nefelometrik olarak saptandı.

Normal olarak kabul edilen laboratuvar değerleri : ^{4,14,15}

- ** Hemoglobin düzeyi : 14.5-22.5 g/dl arası.
- ** Lökosit sayısı : 5000-20000 / mm³ arası.
- ** Absolü nötrofil sayısı : 2500-7800 / mm³ arası.
- ** İmmatür / total nötrofil oranı : 0.16 'dan düşük.
- ** Total immatür nötrofil sayısı : 400 / mm³ 'den düşük.
- ** Trombosit sayısı : 84000-478000 / mm³ arası.
- ** Sedimentasyon hızı : 0-10 mm/saat arası.
- ** C reaktif protein düzeyi : 0.6-12 mg/dl arası.
- ** Fibrinojen : 200-450 mg/dl arası.
- ** IGM : 5-30 mg/dl arası.
- ** IgG : 700-1480 mg/dl arası.
- ** IgA : 0-2.2 mg/dl arası.
- ** IgE : 0-10 IU/ml arası.
- ** IgD : 0-8 mg/dl arası.

Kan kültürü için aseptik koşullarda, kontaminasyona dikkat ederek ortalama 1.5 ml kan alındı. Kan KAB vasatımız BACTEC adı altında cusein-soja-pepton-bouillon-CO₂ vasatı olup, sıvı haldedir. Bu vasatın aerobik mikroorganizmalar için uygun olduğu belirtilmiştir.⁴⁶

Kültür vasatı kullanılmadan evvel 2-25 °C arasında kuru yerde tutuldu ve doğrudan güneş ışığına maruz bırakılmadı. Uygun bir üreme sağlanması için en az 0.5 ml kan alındı. Kan alındıktan sonra şişe hafifçe çalkalanarak içeriği homojen hale getirildi. Kan alındıktan sonra vasat bekletilmeden laboratuara gönderildi. Laboratuarda BACTEC Floreszens serisinden olan alet içine yerleştirildi. Her kültür şişesi içerisinde bakteri üreyip üremediğine göre artan CO₂'e hassas alan içermekteydi. Aletin dışındaki sinyalle hangi şişede üreme olduğu saptandı. Üremenin olduğu şişe aletten çıkarıldı. Üreme olmayanlar 5 gün bekletilip üreme olup olmadığı takip edildi. 5. günden sonra da üreme olmadığı durumlarda, o hastanın kan kültüründe üreme olmadığı bildirildi. Üremenin olduğu şişeden kanlı plağa ekim yapıldı. (Tek koloni düşecek şekilde) Gram(-) enfeksiyonu şüphesi olduğunda ayrıca EMB, meningokok şüphesi olduğunda ise çikolatalı agarada ekim yapıldı. Bu besiyerlerindeki koloni görünümüne göre üreyen bakteriye karar verildi. Karar verilemediği durumlarda 3 şekerli yatık besiyerine (TSİ Üreaz) ekim yapıldı, yine şüphede kalındığında oksidaz testi yapıldı. Her bir ekim yerinde 24 saat bekletildi. Oksidaz (-) olduğunda entotube II'ye ekildi. Oksidaz (+) olduğunda Oxi/Ferm Tm tube II' ye ekim yapıldı. Kan KAB 'de üreme olmadığında sonuç 21 gün sonunda bildirildi. Üreme durumunda daha erken sonuç alındı.

BULGULAR

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi yenidoğan ve prematüre bölümlerinde 01.01.1996 - 31.12.1997 tarihleri arasındaki iki yıllık sürede toplam 4669 olgu yatırılarak izlendi. Olguların 737 'ü prematüre , 3932 'i miadında doğan (MD) bebeklerdi. Hastaların 392 (% 8.61)'i sepsis tanısı aldı.

Tablo-5'de sepsisli hastaların maturite ve yıllara göre dağılımı görülmektedir.

Tablo-5 : Sepsisli hastaların maturite ve yıllara göre dağılımı.

| MATURİTE | 1996 | | 1997 | | TOPLAM | |
|-----------------------|----------------------|-----------------|----------------------|-----------------|----------------------|-----------------|
| | TOPLAM OLGU No | SEPSİS No(%) | TOPLAM OLGU No | SEPSİS No(%) | TOPLAM OLGU No | SEPSİS No(%) |
| | PREMATÜRE | 87 | 118(33) | 350 | 85(24) | 737 |
| MİADINDA DOĞAN | 2023 | 122(6.3) | 1909 | 65(3.4) | 3932 | 189(4.8) |

PREMATÜRE OLGULAR

OCAK 1996-ARALIK 1997 tarihleri arasında prematüre servisinde yatan toplam 737 olgunun 203 (% 27.5)'ü sepsis tanısı aldı.

Sepsis tanısı ile izlenen hastaların 91 (%44.8)'i kız, 112 (%55.2)'si erkekti.

Olguların hastaneye yatış yaşları ortalama $0,64 \pm 2,12$ gün ve sepsis tanısı aldıkları yaş ortalama $3,79 \pm 3,76$ gün olarak bulundu.

Sepsis saptanan prematüre olguların doğum kilolarına göre dağılımı Tablo-6' de verilmiştir.

Tablo-6: 203 sepsisli prematüre olgunun doğum kilolarına göre dağılımı.

| Doğum Kilosu | OLGU No | % |
|---------------|---------|------|
| < 1000 | 8 | 4.0 |
| 1000-2000 | 159 | 78.3 |
| >2000 | 36 | 17.7 |
| TOPLAM | 203 | 100 |

Sepsis tablosunun ortaya çıkış zamanına göre ilk 4 günde sepsis kliniği oluşan olgular erken başlangıçlı, 4 günden sonra kliniği oluşanlar geç başlangıçlı sepsis olarak kabul edildiler.

Olguların sepsis ortaya çıkış zamanına göre dağılımları Tablo-7 'de görülmektedir.

Tablo-7: Prematüre olguların sepsis ortaya çıkış zamanına göre dağılımı.

| SEPSİS ZAMANI | BAŞLAMA | OLGU No | % |
|---------------|---------|---------|------|
| ERKEN | | 105 | 51,7 |
| GEÇ | | 98 | 48,3 |
| TOPLAM | | 203 | 100 |

Sepsis klinik tablosu hastaneye yatışının 72. saatinden sonra ortaya çıkan olgular nazokomiyal enfeksiyon olarak kabul edildi.203 prematürenin 99 (%48) 'unda nazokomiyal enfeksiyon saptandı.

Doğum kiloları ile sepsis başlama zamanı arasındaki ilişki Tablo-8'de verilmiştir.Doğum kiloları ile sepsis başlama zamanı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (p >0.05)

Tablo-8: Doğum kilosu ile sepsis başlama zamanı arasındaki ilişki.

| Doğum Kilosu | Erken sepsis (%) | Geç sepsis (%) | P |
|--------------|------------------|----------------|--------|
| < 1000 | 4 (50) | 4 (50) | > 0.05 |
| 1000-2000 | 84 (52.8) | 75 (47.2) | |
| >2000 | 17 (47.2) | 19 (52.8) | |

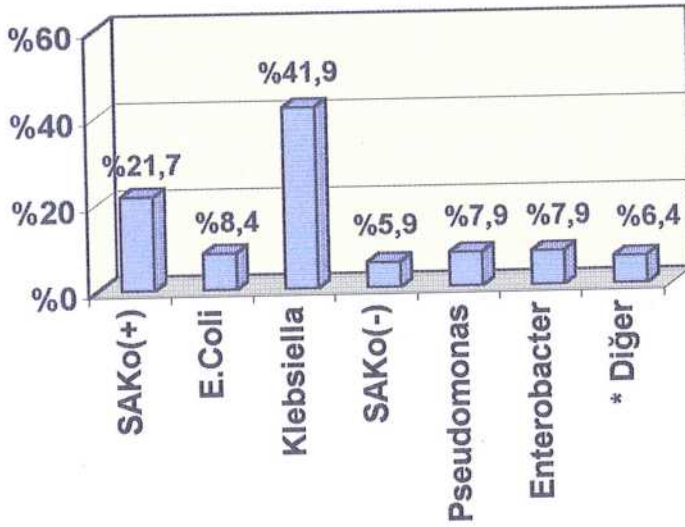
Sepsis tanısı almış prematüre hastaların kan kültürlerinde üreyen MO'lar değerlendirildi(Tablo-9 ve Grafik-1).

Tablo-9: Sepsisli prematürelere kan KAB'da üreyen MO'ların dağılımı.

| Üreyen MO | Olgu sayısı | Oran (%) |
|------------------------------|-------------|------------|
| Klebsiella | 85 | 41.9 |
| Stafilokokus Koagulaz (+) | 44 | 21.7 |
| E.Coli | 17 | 8.4 |
| Stafilokokus Koagulaz (-) | 12 | 5.9 |
| Pseudomonas | 16 | 7.9 |
| Enterobakter | 16 | 7.9 |
| * Diğerleri | 13 | 6.3 |
| TOPLAM | 203 | 100 |

En sık saptanan MO'lar % 41,9 ile Klebsiella olup % 21,7 ile SAKo(+) ve % 8,4 oranı ile E.Coli izlemiştir.

* Bu gruba birer olguda üreyen β hem.streptokok, acinetobakter, difteroid basil, corynobakterium, streptokokus pneumonia ve 3 olguda üreyen Serratia dahil edildi.



Grafik-1 : 203 sepsisli prematürede üreyen MO dağılımı.

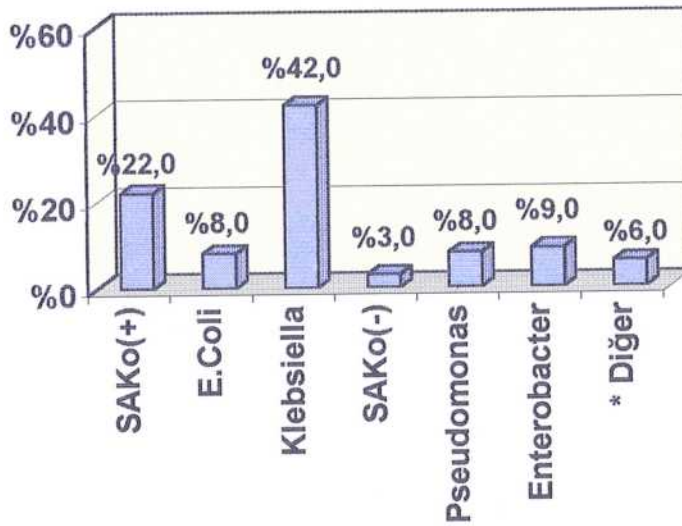
Sepsis klinik tipleri ile üreyen MO arasındaki ilişki Tablo-10'de verilmiştir.

Tablo-10: 203 sepsisli prematürede üreyen MO'ların sepsis klinik tiplerine göre dağılımı.

| Sepsis klinik tipleri | SAKo(+) n (%) | E.Coli n (%) | Klebsi. n (%) | SAKo (-) n (%) | Pseudom n (%) | Enterobac. n (%) | Diğer n (%) | Top. n (%) |
|-----------------------|---------------|--------------|---------------|----------------|---------------|------------------|-------------|------------|
| Erken | 20 (19) | 10 (9.5) | 46 (43.8) | 7 (6.6) | 6 (6) | 9 (8.5) | 7 (6.6) | 105 (100) |
| Geç | 24 (24.4) | 7 (7.1) | 39 (40) | 5 (5.1) | 10 (10.2) | 7 (7.1) | 6 (6.1) | 98 (100) |
| Nazokom | 23 (23.2) | 8 (8) | 42 (42.7) | 3 (3) | 8 (8) | 9 (9.1) | 6 (6) | 99 (100) |
| Non-nazokomiyal | 20 (19.8) | 9 (8.7) | 43 (41.7) | 9 (8.7) | 8 (7.7) | 7 (6.7) | 7 (6.7) | 103 (100) |

Erken başlangıçlı sepsiste sırasıyla Klebsiella, SAKo(+),E.Coli, geç başlangıçlı sepsiste , Klebsiella, SAKo(+),Pseudomonas üredi.Nazokomiyal sepsiste ise Klebsiella, SAKo(+),Enterobacter üremiştir.

Nazokomiyal sepsiste üreyen MO'ların dağılımı Grafik-2'te görülmektedir.



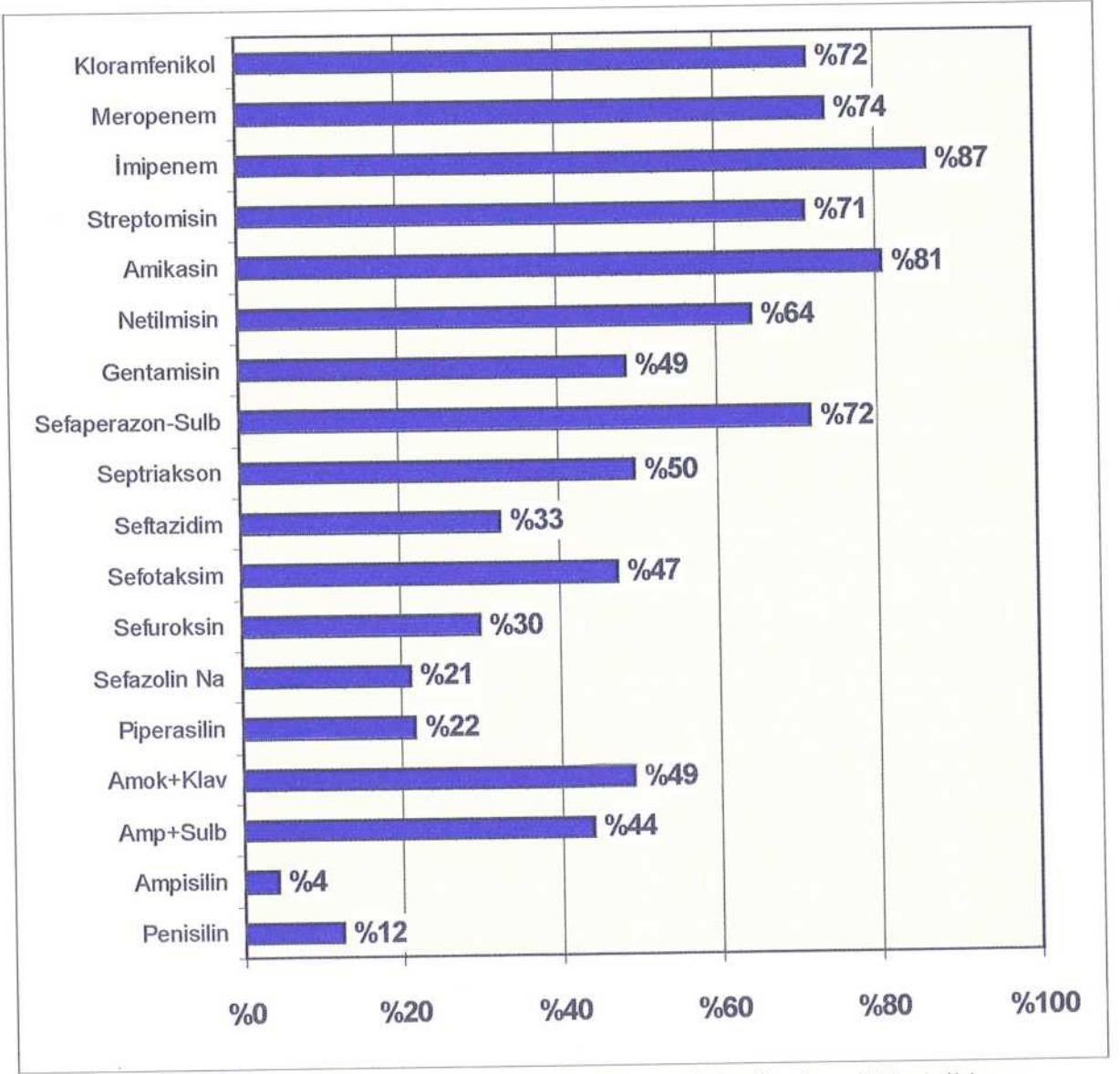
Grafik -2 : 99 prematüre olgu ile nazokomiyal sepsiste üreyen MO'ların dağılımı.

Sepsis klinik tipleri ile üreyen MO'lar arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.(p>0.05) Prematürelerin 14(% 6.9)'ünde bakteri yanı sıra MTM'da üredi.

Sepsis tanılı prematüre olguların kültürantibiogram sonuçları Tablo-11'de ve duyarlılık yüzdeleri Grafik-3'de görülmektedir.

Tablo-11 : 203 sepsisli prematürenin kültür antibiyogram sonuçları .

| Antibiyotikler | Dirençli n (%) | Duyarlı n (%) | Toplam n (%) |
|----------------------|----------------|---------------|--------------|
| 1. Penisilin | 100 (87.7) | 14 (12.3) | 114 (100) |
| 2. Ampisilin | 114 (95.8) | 5 (4.2) | 119 (100) |
| 3. Amp+sulb. | 78 (56.1) | 61 (43.9) | 139 (100) |
| 4. Amok-klav. | 28 (50.9) | 27 (49.1) | 55 (100) |
| 5. Piperasilin | 65 (78.3) | 18 (21.7) | 83 (100) |
| 6. Sefazolin Na | 67 (78.8) | 18 (21.2) | 85 (100) |
| 7. Sefuroksim | 122 (70.1) | 52 (29.9) | 174 (100) |
| 8. Sefotaksim | 78 (52.7) | 70 (47.3) | 148 (100) |
| 9. Seftazidim | 99 (67.3) | 48 (32.7) | 147 (100) |
| 10. Seftriaksion | 65 (50.4) | 64 (49.6) | 129 (100) |
| 11.Sefaperazon-sulb. | 15 (28.3) | 38 (71.7) | 53 (100) |
| 12. Gentamisin | 59 (51.3) | 56 (48.7) | 115 (100) |
| 13. Netilmisin | 62 (35.6) | 112 (64.4) | 174 (100) |
| 14. Amikasin | 31 (19.1) | 131 (80.9) | 162 (100) |
| 15. Streptomisin | 30 (28.8) | 74 (71.2) | 104 (100) |
| 16. İmipenem | 13 (13.4) | 84 (86.6) | 97 (100) |
| 17. Meropenem | 17 (26.2) | 48 (73.8) | 65 (100) |
| 18. Kloramfenikol | 23 (28.4) | 58 (71.6) | 81 (100) |

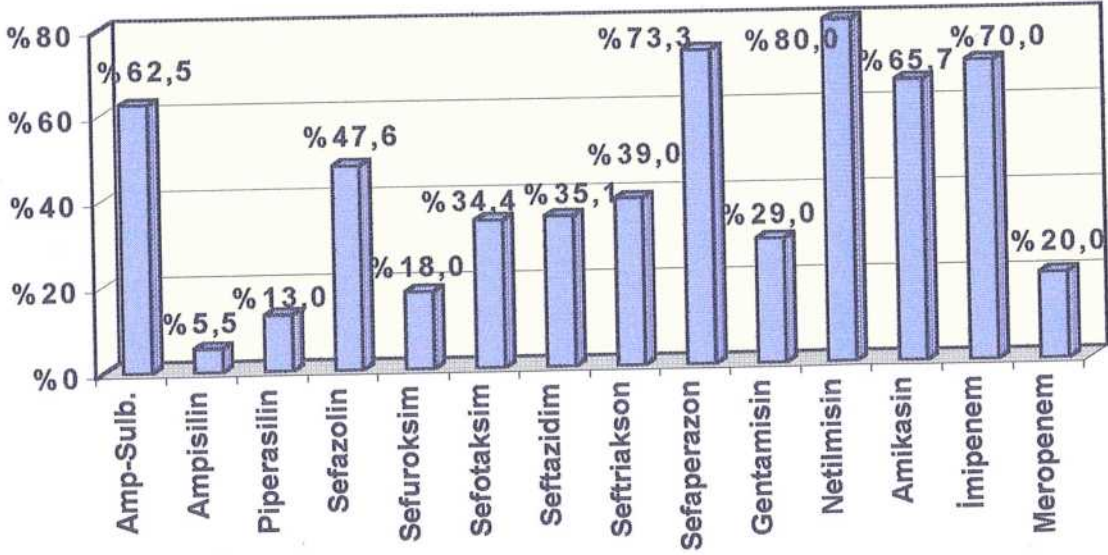


Grafik -3 : 203 sepsisli prematürenin antibiyotik duyarlılık dağılımı.

En dirençli antibiyotikler ampisilin (%95.8), penisilin (%87.7), sefazolin Na (%78.8), sefuroksim (%70.1), seftazidim (%67.3) ve aminoglikozidlerden % 51.3 ile gentamisindi.

En duyarlı antibiyotikler ise, karbapenemler(%74-%87), amikasin (%80.9) idi.3.Kuşak sefalosporinlerden enduyarlı olan sefaperazon-sulb.(%72) iken en duyarlı penisilin grubu antibiyotik ise ampisilin+sulb.(%44) idi.

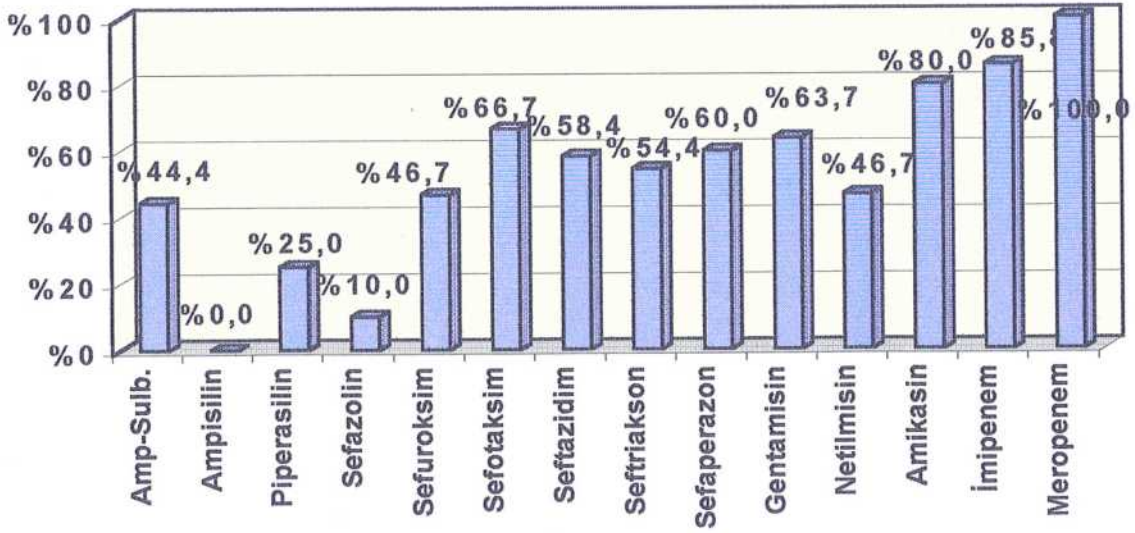
Sepsisli prematüre hastalarda üreyen MO duyarlılıkları her MO için ayrı ayrı değerlendirildi. SAKo(+) için saptanan antibiyotik duyarlılığı Grafik-4'de görülmektedir.



Grafik-4 : Stafilokokus aureus koagulaz (+) üreyen 44 prematüre olguda saptanan antibiyotik duyarlılığı.

SAKo(+) % 80 oranıyla netilmisine, % 73.3 ile sefaperazon-sulb. ve % 70 ile imipeneme duyarlı bulundu. Meropeneme direnç fazlaydı (% 80). Penisilin grubundan ampisilin sulb.'a duyarlılık (%62.5) iyi iken ampisiline % 94.4 oranıyla dirençliydi.

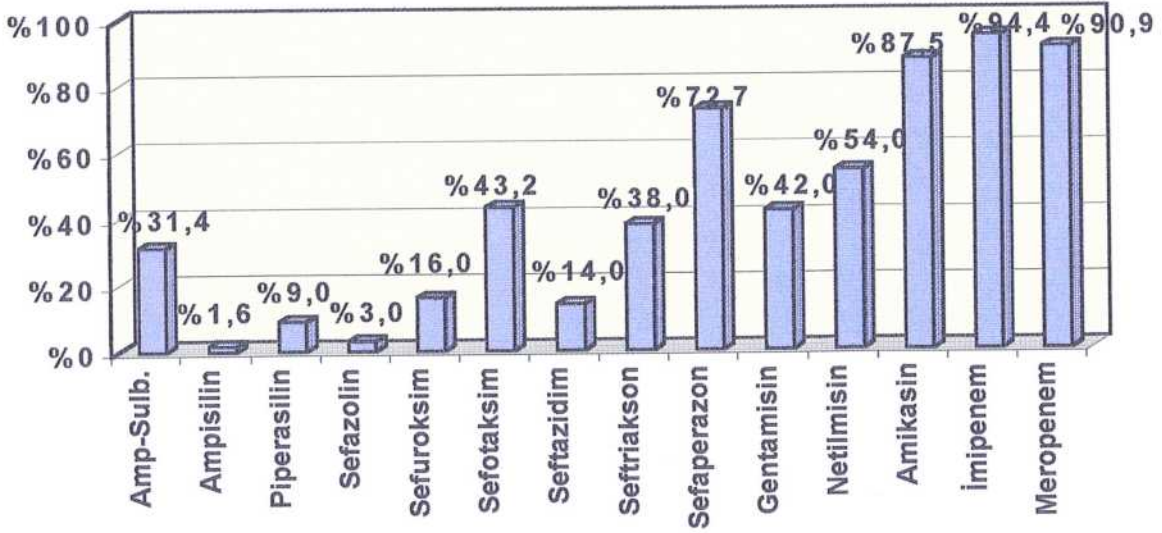
E.Coli için saptanan antibiyotik duyarlılığı Grafik-5'de görülmektedir.



Grafik-5 : E.Coli üreyen 17 prematüre olguda saptanan antibiyotik duyarlılığı.

E.Coli meropenem (% 100), imipenem (% 85.8) ve amikasin (% 80) yüksek oranda hassas bulundu. Penisilin grubundan ampisilin+sulbaktam % 44.4 oranında hassastı. 3. Kuşak sefalosparinlerden sefaperazon-sulb.a % 60, sefotaksime % 66.6 seftazidime % 58.3 duyarlı olduğu görüldü.En yüksek dirençlilik ampisilin(%100), sefazolin-Na (%90), piperasilin(%75) de saptandı.Aminoglikozidlerde en dirençli olan netilmisin(%54) idi.

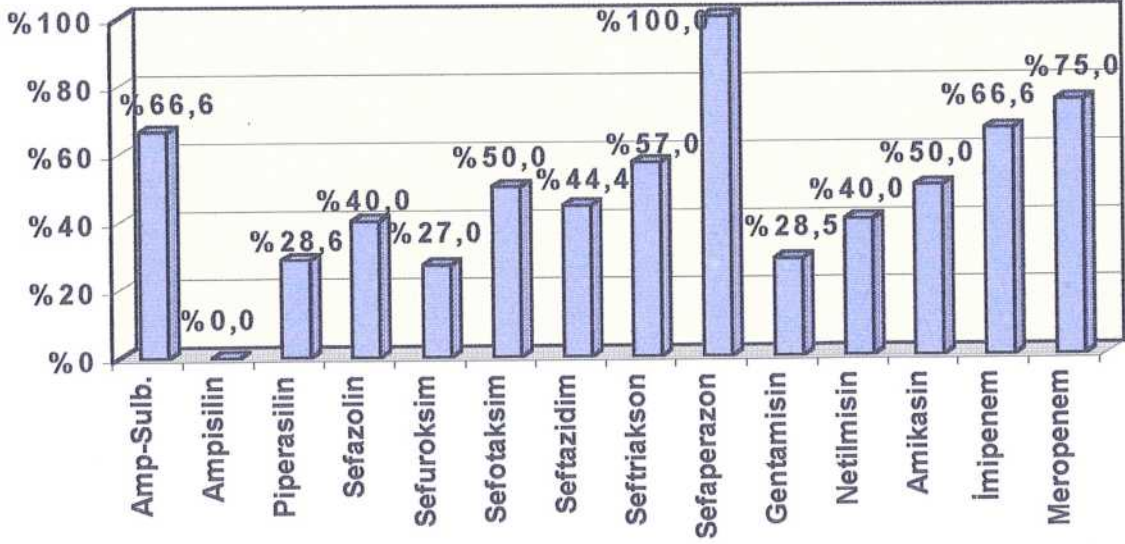
Klebsiella için saptanan antibiyotik duyarlılığı Grafik-6 'da görülmektedir.



Grafik-6 : Klebsiella üreyen 85 prematüre olguda saptanan antibiyotik duyarlılığı.

Klebsiella, meropeneme % 90.9, imipeneme % 94.4 duyarlı bulundu. Aminoglikozidlerden en duyarlı olan amikasin (% 87.5) idi. 3. Kuşak sefalosporinlerden en duyarlı olanı sefaperazon-sulb. (%72.7) idi. En dirençli antibiyotikler ise ampisilin (%98,4), sefazolin-Na (%97), piperasilin (%91) idi. 3. Kuşak sefalosporinlerden en dirençli olan seftazidim (%86) iken en dirençli aminoglikozid ise gentamisin (%58) idi.

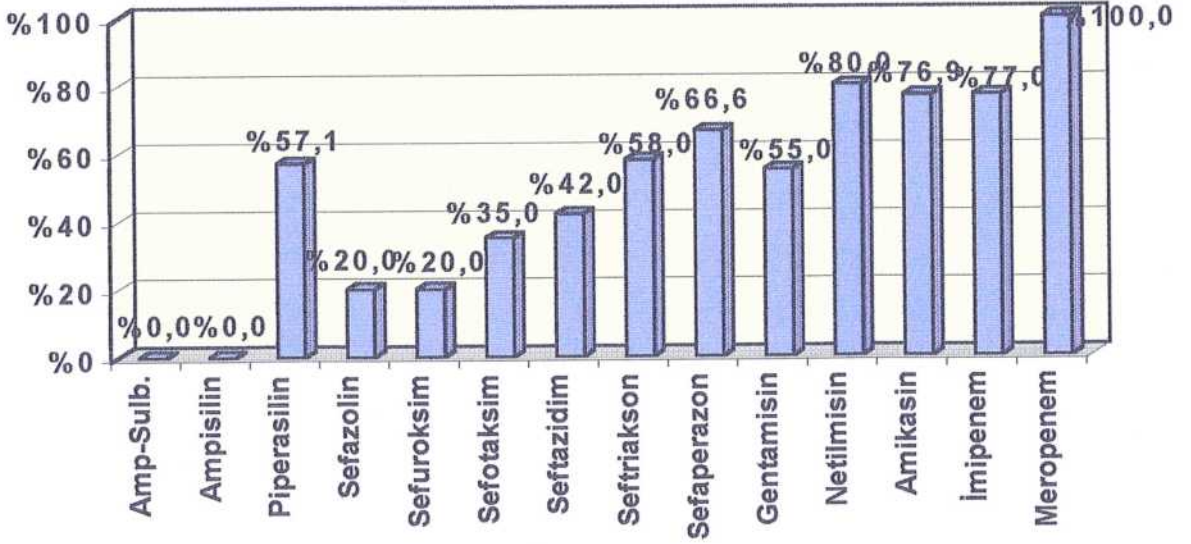
SAKo (-) için saptanan antibiyotik duyarlılığı Grafik-7 'de görülmektedir.



Grafik -7 : Stafilokokus aureus koagulaz (-) üreyen 12 prematüre olguda saptanan antibiyotik duyarlılığı.

En duyarlı antibiyotik %100 oranıyla sefaperazon-sulb. idi. Meropeneme % 75, imipeneme % 66.6 duyarlı olduğu görüldü. Aminoglikozitlerde ise amikasine % 50 ile en duyarlı, % 71.4 oranında ise gentamisine dirençli olduğu görüldü. Penisilin grubundan ampisilin+sulbaktama % 66.6 duyarlılık mevcut iken ampisiline % 100 dirençli bulundu.

Pseudomonas için saptanan antibiyotik duyarlılığı Grafik-8'de görülmektedir.

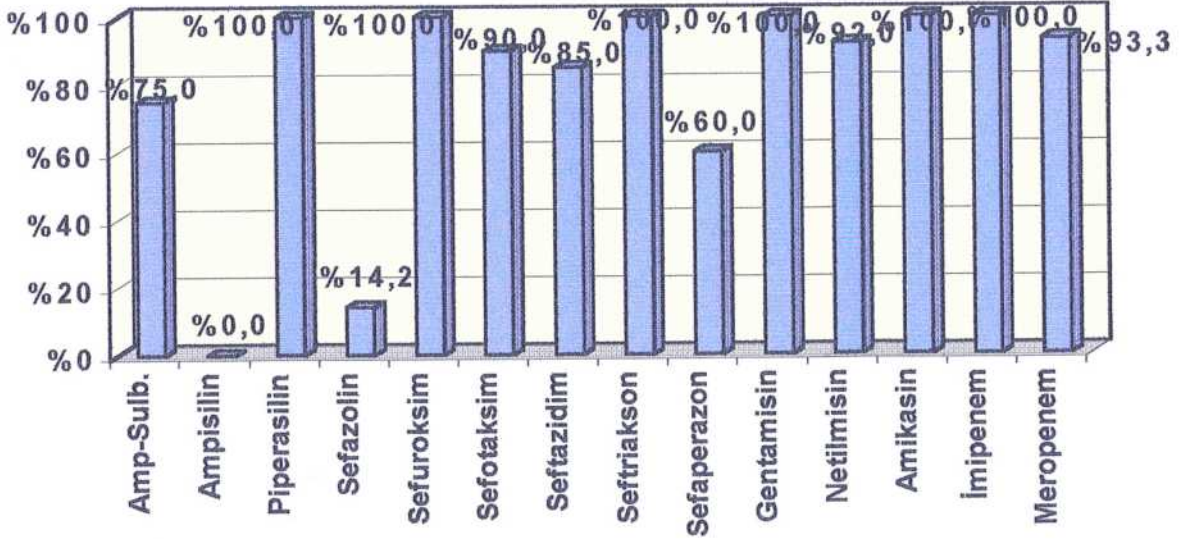


Grafik-8 : Pseudomonas üreyen 16 prematüre olguda saptanan antibiyotik duyarlılığı.

* : SAKo(-) üreyen bir hastada sefaperazon-sulb. çalışılmış

En duyarlı antibiyotik meropenem (%100) iken, imipeneme duyarlılık % 77.7 idi. amikasine % 76.9, netilmisine % 80 duyarlı bulundu. 3. Kuşak sefalosporinler ise orta derecede duyarlı olarak saptandı. En dirençli antibiyotikler ampisilin (%100) ve amp+sulb. (%100) idi. Bunları sefazolin (%80) ve sefuroksim (%80) izledi.

Enterobacter için saptanan antibiyotik duyarlılığı Grafik-9'de görülmektedir.



Grafik-9 : Enterobacter üreyen 16 prematüre olguda saptanan antibiyotik duyarlılığı.

Enterobacter tüm antibiyotiklere %90-100 oranında duyarlı bulunmuştur. En dirençli antibiyotikler sırasıyla % 100 ile ampisilin ve % 85,7 ile sefazolin-Na bulunmuştur. Ardından % 40 dirençlilikle sefaperazon-sulb. gelmektedir.

Prematüre servisinde 2 yıllık hasta izlemindeki mortalite 304 hasta ile % 41.2 bulunmuştur.Ölen hastaların % 18.7'si sepsis tanısı alanlardı.Kan kültür antibiyogram müspetliği ile sepsis tanısı alan hastalar değerlendirildiğinde sepsis mortalitesi 57 hasta ile % 28 bulunmuştur.

Hastaların prognozu ile cinsiyet , sepsis klinik tipleri,doğum yeri,doğum kilosu arasındaki ilişki Tablo-12'de verilmiştir.

Tablo-12 : Sepsisli prematürelerin prognozu ile cinsiyet sepsis klinik tipleri,doğum yeri,doğum kilosu arasındaki ilişki.

| | | Prognoz | | | P |
|------------------------------|-------------|------------|-------------|-------------|-------|
| | | Sifa n(%) | Exitus n(%) | Topl. n (%) | |
| Cinsiyet | Erkek | 81 (72.4) | 31 (27.6) | 112 (100) | >0.05 |
| | Kız | 65 (71.5) | 26 (28.5) | 91 (100) | |
| Sepsis Klinik Tipleri | Erken | 65 (61.9) | 40 (38.1) | 105 (100) | <0.05 |
| | Geç | 81 (82.7) | 17 (17.3) | 98 (100) | |
| | Nazokom | 82 (82.8) | 17 (17.2) | 99 (100) | <0.05 |
| | Nonnazokom | 63 (61.2) | 40 (38.8) | 103 (100) | |
| Geliş Yeri | Ev | 3 (75) | 1 (25) | 4 (100) | >0.05 |
| | Devlet Hst. | 120 (70.2) | 51 (29.8) | 171 (100) | |
| | Özel Hst. | 23 (82.2) | 5 (17.8) | 28 (100) | |
| Doğum Kilosu | < 1000 | 3 (37.5) | 5 (62.5) | 8 (100) | <0.05 |
| | 1000-2000 | 108 (69.2) | 48 (30.8) | 159 (100) | |
| | >2000 | 33 (91.7) | 3 (8.3) | 36 (100) | |

Cinsiyet faktöründe her iki cinsde 2/3'si şifa ile taburcu olmuş. Erken başlangıçlı sepsiste ölüm oranı % 38.1, geç başlangıçlı sepsiste ise % 17.3 bulundu. Nazokomiyal sepsiste mortalite % 17.1 idi.Devlet hastanelerinde doğanların mortalitesi % 29.8 iken,özel hastanede doğanlarda ölüm sıklığı daha az saptandı.(%17.8) Maya Türü Mantar üremesi prognozu etkilemedi.

Doğum kilosu ile hastaların prognoz ilişkisine bakıldığında 1000 gramın altındaki 3 (% 37.5) olgu şifa bulmuş, 5 (%62.5)'i ölmüştür. 1000-2000 gram arasındakilerde 108 (%69.2)'i şifa ile, 48 (% 30.8)'i ölümle sonuçlanırken 2000 gramın üzerindeki olgulardan 33 (%91.7)'si şifa bulmuş, 3 (%8.3)'ü ölmüştür.

Yapılan kikare testinde cinsiyete, geliş yerine ve MTM üreyip ürememesine göre prognoz ile aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($P>0.05$). Erken-geç sepsisli oluşu ve prognoz ile arasındaki ilişki ise istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($P=0.00101$). Nazokomiyal veya non-nazokomiyal sepsis oluşu ve prognoz arasındaki ilişki de istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($P=0.00233$) Yine doğum kilosu ile prognoz arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($P=0.0222$)

Sepsis tanılı hastaların üreyen MO'lara göre prognozları Tablo-13 de gösterilmiştir.

Tablo-13: Üreyen MO'lara göre hastaların prognozu.

| Prognoz | SAKo(+) n (%) | E.Coli n (%) | Klebsiel. n (%) | SAKo (-) n (%) | Pseudom. n (%) | Enterobac. n (%) | Diğer n (%) |
|---------------|------------------|-----------------|--------------------|-------------------|-------------------|---------------------|----------------|
| Şifa | 38 (86.4) | 14 (82.4) | 59 (69.5) | 6 (50) | 8 (50) | 14 (87.5) | 7 (53.8) |
| Exitus | 6 (13.6) | 3 (17.6) | 26 (30.5) | 6 (50) | 8 (50) | 2 (12.5) | 6 (46.2) |
| TOPLAM | 44 (100) | 17 (100) | 85 (100) | 12 (100) | 16 (100) | 16 (100) | 13 (100) |

SAKo (-) (% 50)'da ve Pseudomonas (% 50) sepsisinde ölüm oranları diğer MO'lara göre fazla bulunmuştur. Üreyen MO ve prognoz arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($P=0.02046$)

MİADINDA YENİDOĞAN OLGULAR

OCAK 1996-ARALIK 1997 tarihleri arasında yenidoğan servisinde yatan 3932 olgunun 189 (% 4.8)'u sepsis tanısı almıştır.

Sepsis tanısı ile izlenen hastaların 65 (%34.4)'i kız, 124 (65.6)'ü erkek idi. Olguların hastaneye yatış yaşları ortalama 6.68 ± 7.23 gün ,sepsis tanısı aldıkları yaş ortalama 7.25 ± 6.97 gün olarak bulundu.

189 olgunun 68 (% 36)'inde erken sepsis 121 (%64)'inde geç sepsis saptandı. Olguların sepsis ortaya çıkış zamanına göre dağılımları Tablo-14'de görülmektedir.

Tablo-14 : Miadında doğan olguların sepsis ortaya çıkış zamanına göre dağılımları.

| Sepsis Başlama Zamanı | Olgu No | % |
|-----------------------|---------|-----|
| Erken | 68 | 36 |
| Geç | 121 | 64 |
| Toplam | 189 | 100 |

Hastaların 22 (%11.6)'sında nazokomiyal sepsis saptandı. Sepsisli hastaların 11 (%5.82)'inde sepsisle eş zamanlı olarak menenjit saptandı.

Menenjit ile sepsis arasındaki ilişki Tablo-15'de verilmiştir.

Tablo-15 : Menenjit ile sepsis klinik tipleri arasındaki ilişki.

| | Menenjit Yok n (%) | Menenjit Var n (%) | Toplam n (%) |
|----------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|
| Erken Sepsis | 64 (93.8) | 4 (6.2) | 68 (100) |
| Geç Sepsis | 114 (93.9) | 7 (6.1) | 121 (100) |
| Nazokomiyal | 22 (54.6) | 10 (45.4) | 22 (100) |
| Nonnazokomiyal | 166 (99.5) | 1 (0.5) | 167 (100) |

Menenjit birlikteliği olan sepsis olgularının 7 (%63.6)'sı geç sepsiste, 4 (%36.3)'ü erken sepsiste görülmüştür.

Menenjit olup olmaması ile geç-erken sepsis,nazokomiyal sepsis arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.(P>0.05)

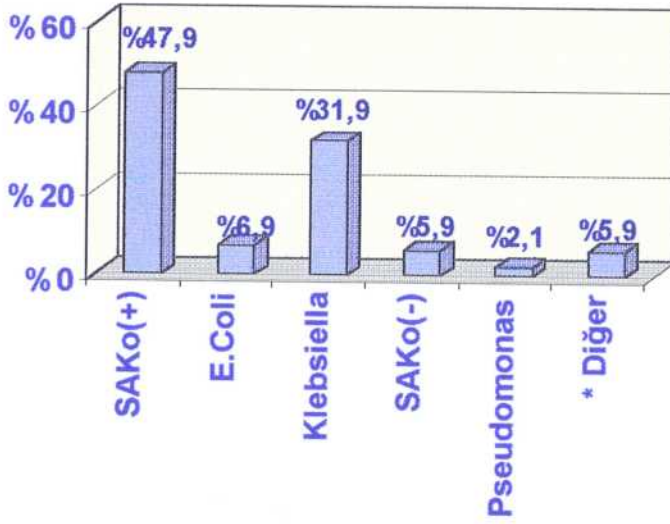
SAKo(+) enfeksiyonlarının 4 (%3.5)'ünde , Klebsiella enfeksiyonlarının 5 (%4.5)'inde ,Pseudomonas enfeksiyonlarının 1 (%7.7)'inde menenjit bulunmuştur.

Sepsisli yenidoğanların kan KAB 'da üreyen MO'ların dağılımı Tablo-16 ve Grafik -10'da görülmektedir.

Tablo-13 : 189 sepsisli matür yenidoğanın kan KAB'da üreyen MO'ların dağılımı.

| Üreyen MO | Olgu sayısı n | Oran (%) |
|---------------|---------------|------------|
| Klebsiella | 60 | 31.9 |
| SAKo(+) | 90 | 47.9 |
| E.Coli | 13 | 6.9 |
| SAKo(-) | 11 | 5.9 |
| Pseudomonas | 4 | 2.1 |
| * Diğerleri | 11 | 5.3 |
| TOPLAM | 189 | 100 |

Sepsisli yenidoğanların yapılan kan KAB'da en fazla stafilokokus koagulaz (+) (% 47.9) üredi. Onu Klebsiella (%31.9), E.Coli (%6.9) ve SAKo (-) (%5.9) takip etti. Sepsis tanılı yenidoğanların 6 (%3.17)'sında bakteri yanısıra MTM üredi.



Grafik-10 : 189 sepsisli matür yenidoğanda üreyen MO'ların grafik olarak dağılımı.

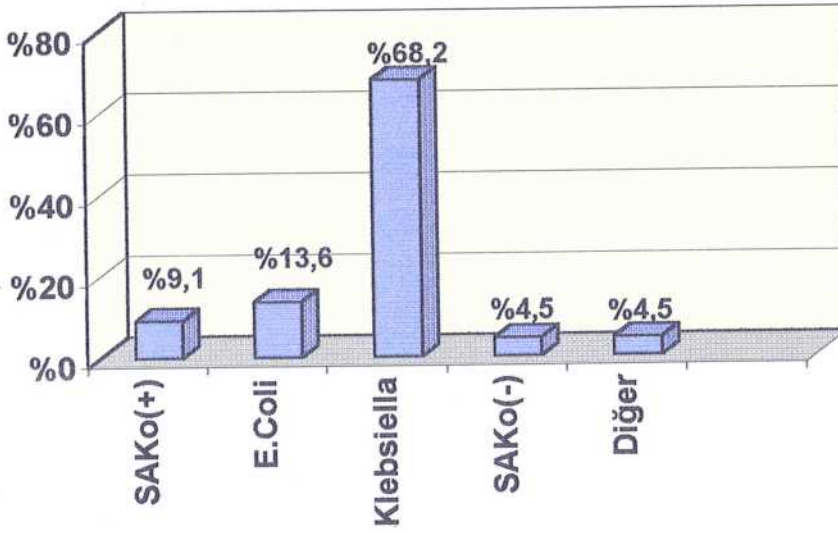
* : Bu gruba Cinetobacter, Proteus, Enterobacter, Serratia, Salmonella bakterileri dahil edildi. 1-2 hastada üredikleri için tek tek ele alınmadı.

Sepsis klinik tipleri ile üreyen MO'lar arasındaki ilişki Tablo-17'de görülmektedir.

Tablo-17 : Matür yenidoğanların sepsis başlama zamanına göre üreyen MO'ların dağılımı

| Sepsisin Klinik Tipleri | SAKo (+) n (%) | E.Coli n (%) | Klebsiella n (%) | SAKo (-) n (%) | Pseud n (%) | Diğer n (%) | TOPLAM n (%) |
|-------------------------|----------------------|--------------------|------------------------|----------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| Erken | 35 (51.5) | 2 (2.9) | 22 (32.4) | 4 (5.9) | 1 (1.5) | 4 (5.8) | 68 (100) |
| Geç | 55 (45.5) | 11 (9.1) | 38 (31.4) | 7 (5.8) | 3 (2.5) | 7 (5.8) | 121 (100) |
| Nazokom. | 2 (9.2) | 3 (13.6) | 15 (68.2) | 1 (4.5) | | 1 (4.5) | 22 (100) |
| Non-naz. | 88 (52.7) | 10 (6) | 45 (26.9) | 10 (6) | 4 (2.4) | 10 (6) | 167 (100) |

Erken başlangıçlı sepsiste sırasıyla SAKo(+) ,Klebsiella, SAKo(-), geç başlangıçlı sepsiste ise SAKo(+), Klebsiella E.Coli üredi.Nazokomiyal sepsiste ise Klebsiella, E.Coli ve SAKo(+) sıklıkla üredi.Erken-geç sepsis oluşuna göre MO cinsi ile aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (P>0.05)



Grafik-11 : 22 matür yenidoğan nazokomiyal sepsisinde üreyen MO'ların dağılımı.

Nazokomiyal sepsis ve üreyen MO arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (P=0.00101) Nazokomiyal sepsisteki üreyen MO dağılımı Grafik-11 ile gösterildi.

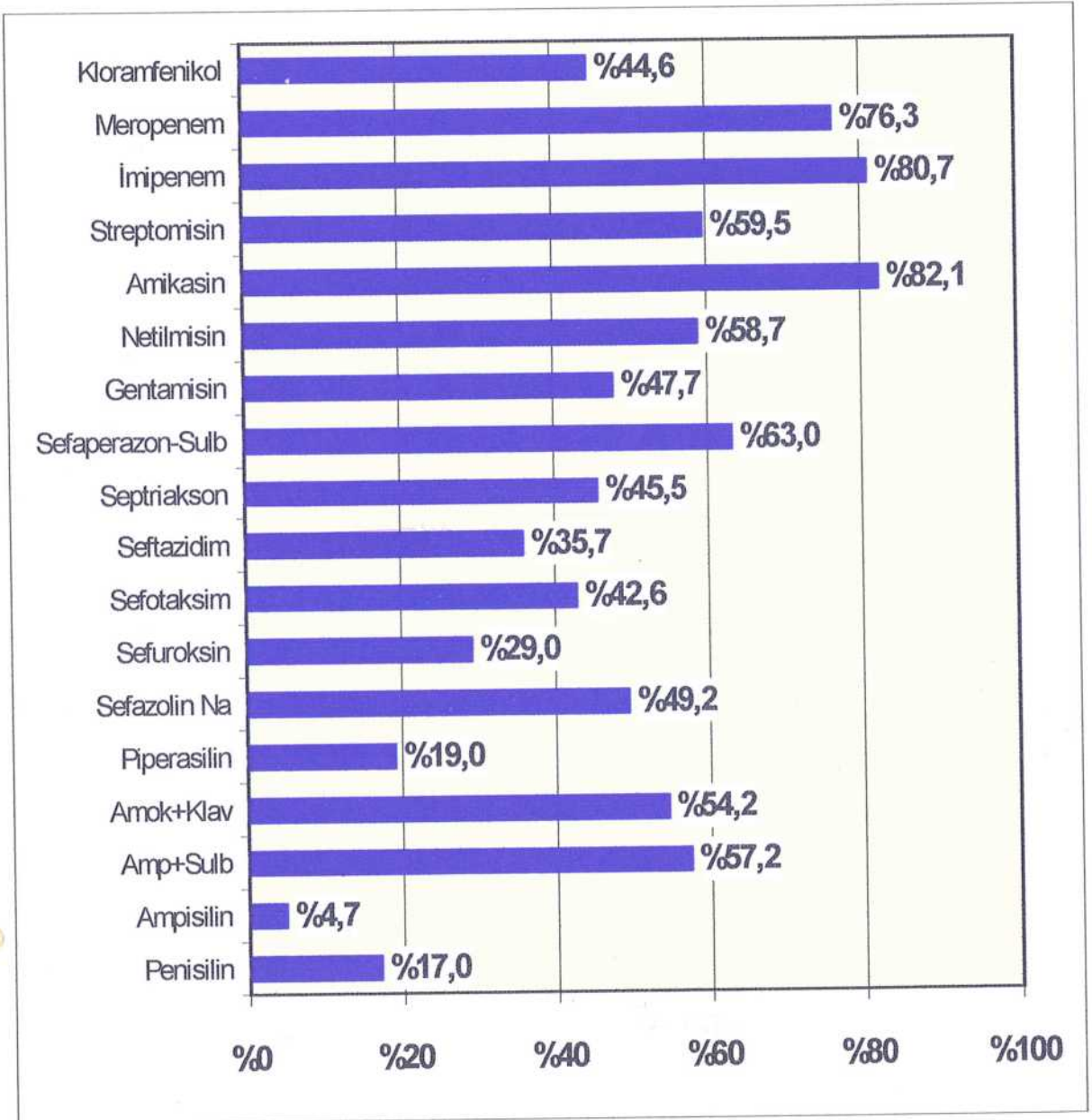
Sepsis tanılı miadında doğan olguların kültür antibiyogram sonuçları Tablo-18 ve duyarlılık yüzdeleri Grafik-12'de görülmektedir.

Tablo-18 : 189 sepsisli matür yenidoğanda kültür antibiyogram sonuçları.

| Antibiyotikler | Dirençli n (%) | Duyarlı n (%) | Toplam n (%) |
|-----------------------|---------------------------|--------------------------|-------------------------|
| 1. Penisilin | 91 (82) | 19 (17.3) | 110 |
| 2. Ampisilin | 82 (95.3) | 4 (4.7) | 86 |
| 3. Amp+sulb | 62 (42.8) | 83 (57.2) | 145 |
| 4. Amok-klav. | 27 (45.8) | 32 (54.2) | 59 |
| 5. Piperasilin | 81 (81) | 19 (19) | 100 |
| 6. Sefazolin-Na | 33 (50.8) | 32 (49.2) | 65 |
| 7. Sefuroksim | 120 (71) | 49 (29) | 169 |
| 8. Sefotaksim | 66 (57.4) | 49 (42.6) | 115 |
| 9. Seftazidim | 101 (64.3) | 56 (35.7) | 157 |
| 10. Seftriaksion | 72 (54.5) | 60 (45.5) | 132 |
| 11. Sefaperazon-sulb. | 20 (37) | 34 (63) | 54 |
| 12. Gentamisin | 45 (52.3) | 41 (47.7) | 86 |
| 13. Netilmisin | 64 (41.3) | 91 (58.7) | 155 |
| 14. Amikasin | 25 (17.9) | 115 (82.1) | 140 |
| 15. Streptomisin | 30 (40.5) | 44 (59.5) | 74 |
| 16. İmipenem | 17 (19.3) | 71 (80.7) | 88 |
| 17. Meropenem | 9 (23.7) | 29 (76.3) | 38 |
| 18. Kloramfenikol | 41 (55.4) | 33 (44.6) | 74 |

En dirençli antibiyotikler ampisilin (%95.3), penisilin (%82) ,piperasilin (%81) sefuroksim (%71) idi. 3.Kuşak sefalosporinlerden seftazidim (%64.3), aminoglikozidlerden gentamisin (%52.3) daha dirençli bulundu.

En duyarlı antibiyotikler ise amikasin (%82.1) ,imipenem (%80.7), meropenem (%76.3), sefaperazon-sulb. (%63) olarak saptandı.



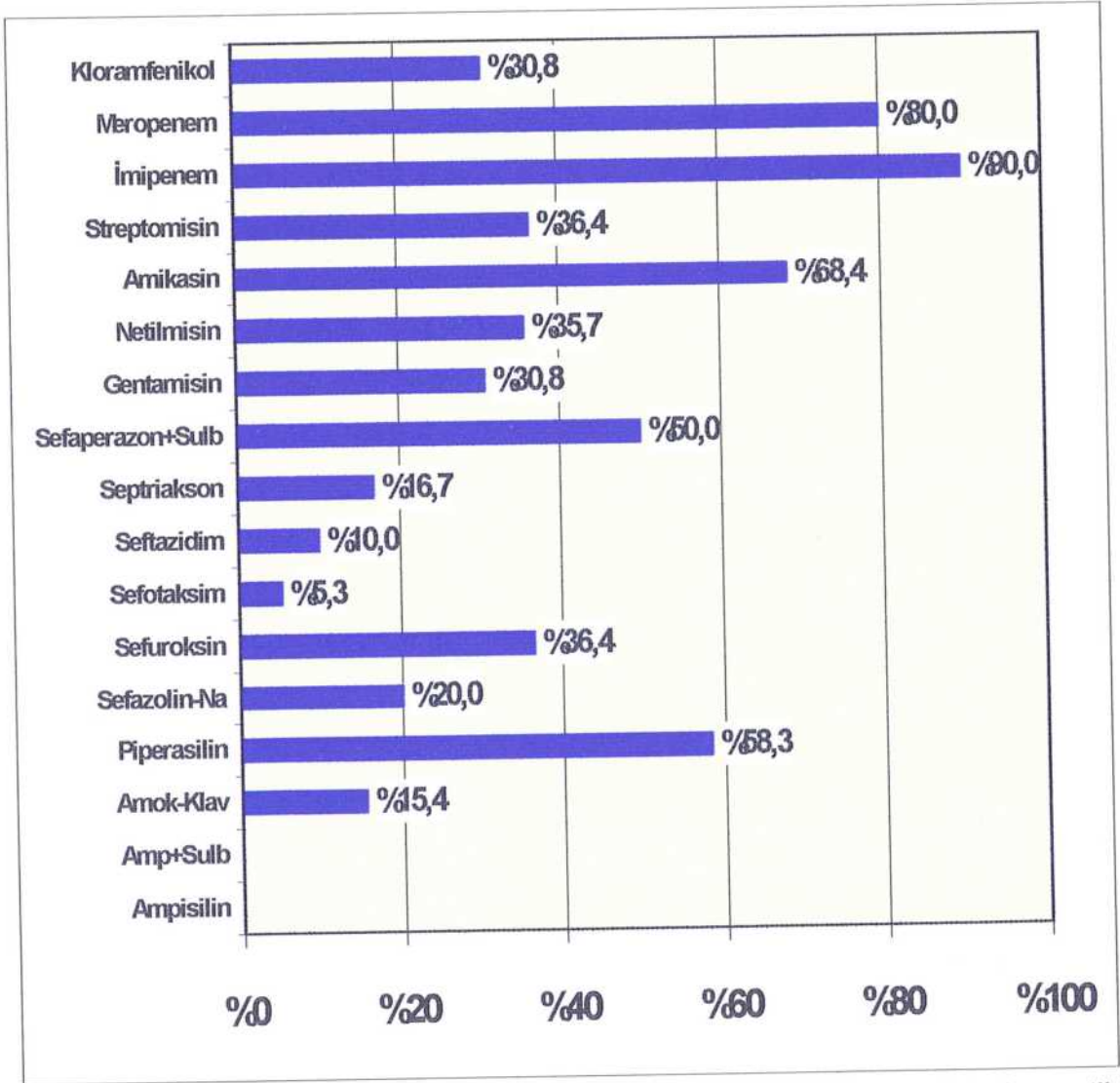
Grafik-12: 189 matür yenidoğanda antibiyotik duyarlılık dağılımları

Nazokomiyal sepsiste kültür antibiyogram dağılımları Tablo-19 ve duyarlılık yüzdeleri Grafik-13'da görülmektedir.

Tablo-19 : 22 olgu ile yenidoğan nazokomiyal sepsisinde antibiyotik duyarlılık dirençlilik dağılımları

| ANTİBİYOTİK | Dirençli n (%) | Duyarlı n (%) | Toplam n (%) |
|--------------------|-----------------------|----------------------|---------------------|
| Penisilin | 16 (100) | - | 16 (100) |
| Ampisilin | 17 (100) | - | 17 (100) |
| Amp-sulb | 11 (84.6) | 2 (15.4) | 13 (100) |
| Amok-klov | 5 (41.7) | 7 (58.3) | 12 (100) |
| Piperasilin | 12 (80) | 3 (20) | 15 (100) |
| Sefazolin-Na | 7 (63.6) | 4 (36.4) | 11 (100) |
| Sefuroksim | 18 (94.7) | 1 (5.3) | 19 (100) |
| Sefotaksim | 9 (90) | 1 (10) | 10 (100) |
| Seftazidim | 15 (83.3) | 3 (16.7) | 18 (100) |
| Seftriaksion | 10 (83.3) | 2 (16.7) | 12 (100) |
| Sefaperazon-sulb. | 2 (50) | 2 (50) | 4 (100) |
| Gentamisin | 9 (69.2) | 4 (30.8) | 13 (100) |
| Netilmisin | 9 (64.3) | 5 (35.7) | 14 (100) |
| Amikasin | 6 (31.6) | 13 (68.4) | 19 (100) |
| Streptomisin | 7 (63.6) | 4 (36.4) | 11 (100) |
| İmipenem | 1 (10) | 9 (90) | 10 (100) |
| meropenem | 1 (20) | 4 (80) | 5 (100) |
| Kloramfenikol | 9 (69.2) | 4 (30.8) | 13 (100) |

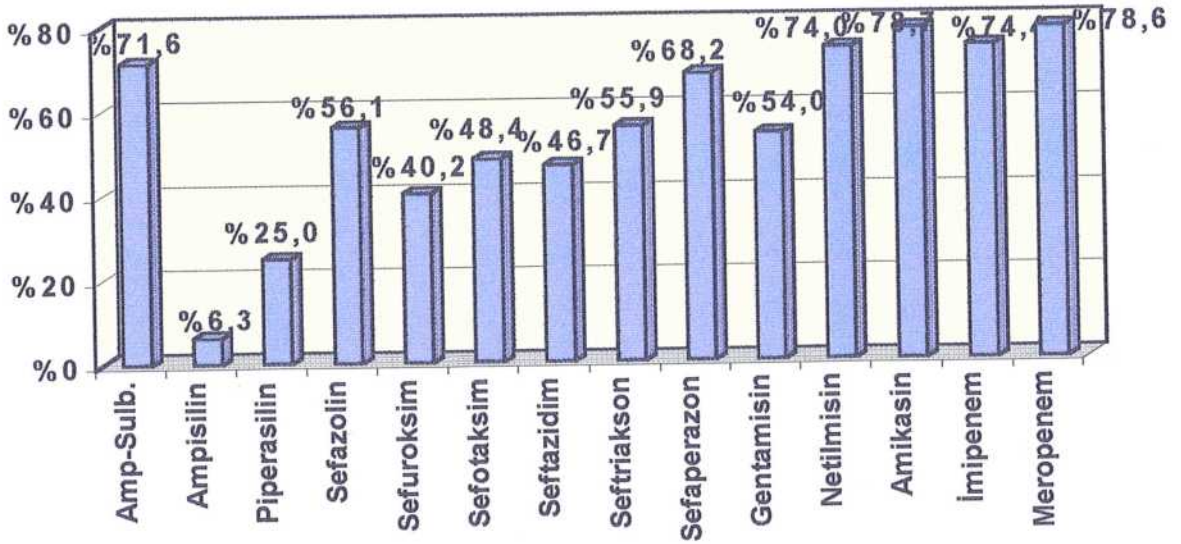
Nazokomiyal sepsiste antibiyotik duyarlılık ve dirençlilikleri belirlendiğinde genel olarak dirençlilik oranları yüksek bulundu. En duyarlı antibiyotikler kloramfenikol, imipenem, meropenem, amikasin ve piperasilin idi. En dirençli antibiyotikler ise penisilin ve ampisilin, amp-sulb., sefotaksim, seftazidim ve gentamisin idi.



Grafik-13 : 22 olgu ile yenidoğan nazokomiyal sepsisinde antibiyotik duyarlılıklarının dağılımı.

Amp+sulb, penisilin, sefataksim, seftriakson, sefuroksim amikasinin nazokomiyal ve non-nazokomiyal olanlardaki antibiyogramları karşılaştırıldığında aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($P < 0.05$). Diğer antibiyotikler ile yapılan nazokomiyal – non nazokomiyal antibiyogram ilişkileri ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($P > 0.05$)

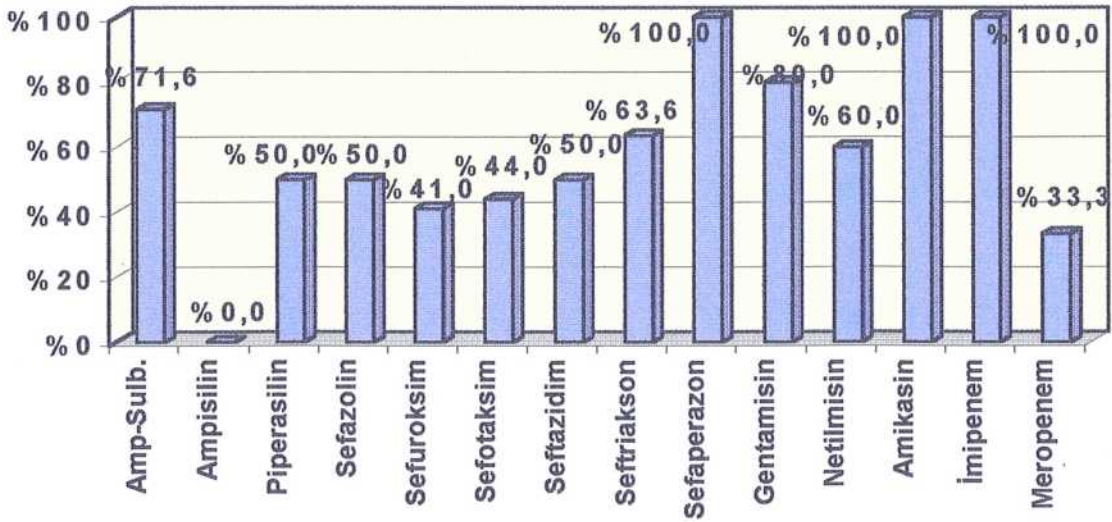
Miadında doğan olguların SAKo(+) için saptanan antibiyotik duyarlılığı Grafik-21'de görülmektedir.



Grafik-21: Stafilokokus aureus koagulans (+) üreyen 90 yenidoğan olguda saptanan antibiyotik duyarlılığı.

Stafilokokus koagulans (+)'ın karbapenemlere (imipenem % 74.4 , meropeneme % 78.6) ve aminoglikozitlere (amikasine % 78.7, netilmisine % 74) duyarlılıkları yüksek bulunmuştur. penisilin grubundan ampisilin + sulbaktama % 71.6 oranında duyarlı bulunmuştur. En dirençli antibiyotikler ampisilin (%9.4), piperasilin (%75) olarak saptandı.

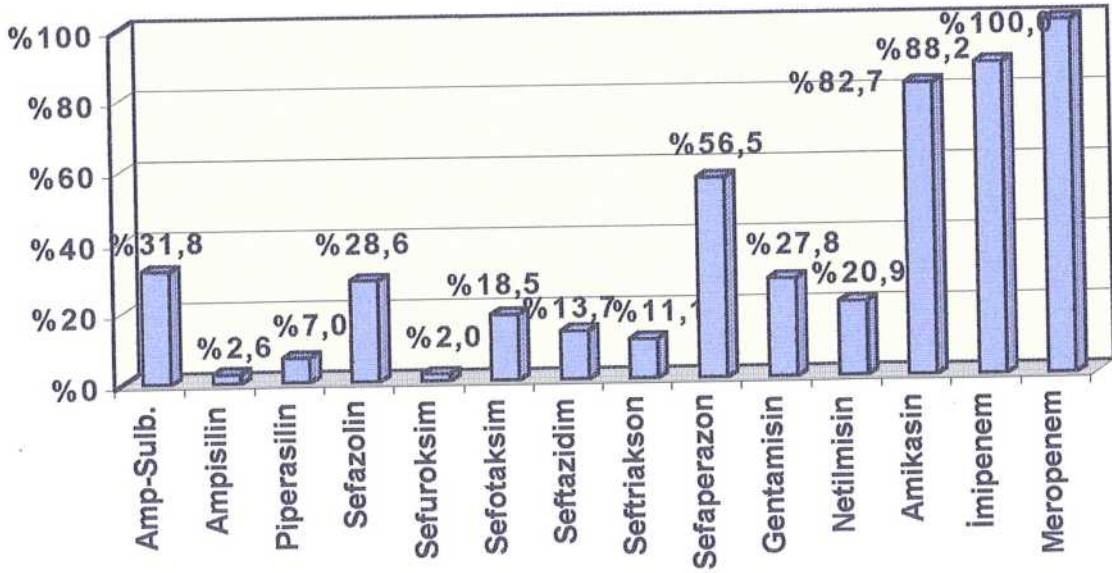
E.Coli için saptanan antibiyotik duyarlılığı Grafik-22'de görülmektedir.



Grafik-22 : E.Coli üreyen 13 yenidoğan olguda saptanan antibiyotik duyarlılığı.

E.Coli ise amikasin, imipenem, sefaperazon-sulb.'a % 100 duyarlılık göstermekte, 3. Kuşak sefalosporinlere orta derecede duyarlılık mevcut olup ampisilin + sulbaktam'a % 71.6 duyarlı bulunmuştur. en dirençli antibiyotikler ampisilin (%100), meropenem (%66.7), sefuroksim (%59), sefotaksim (%56) olarak saptandı.

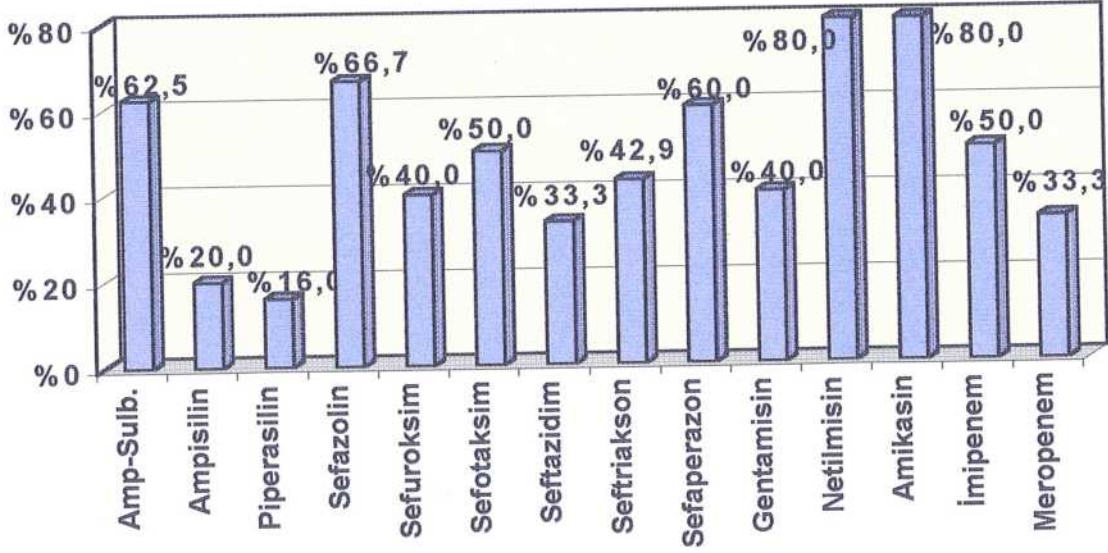
Klebsiella için saptanan antibiyotik duyarlılığı Grafik-23'de görülmektedir.



Grafik-23 : Klebsiella üreyen 60 yenidoğan olguda saptanan antibiyotik duyarlılığı.

Klebsiella meropeneme % 100 duyarlı bulunmuştur. Ardından imipeneme (%88.2) ve amikasına (%82.7) duyarlı bulunmuştur. 3.Kuşak sefalosporinlere ise dirençlilik yüksektir. Sefotaksime (%81.5), seftazidime (%86.3), seftriaksona (%88.9) dirençlilik yüksek bulundu. Tüm antibiyotiklere dirençlilik yüksek olarak saptandı.

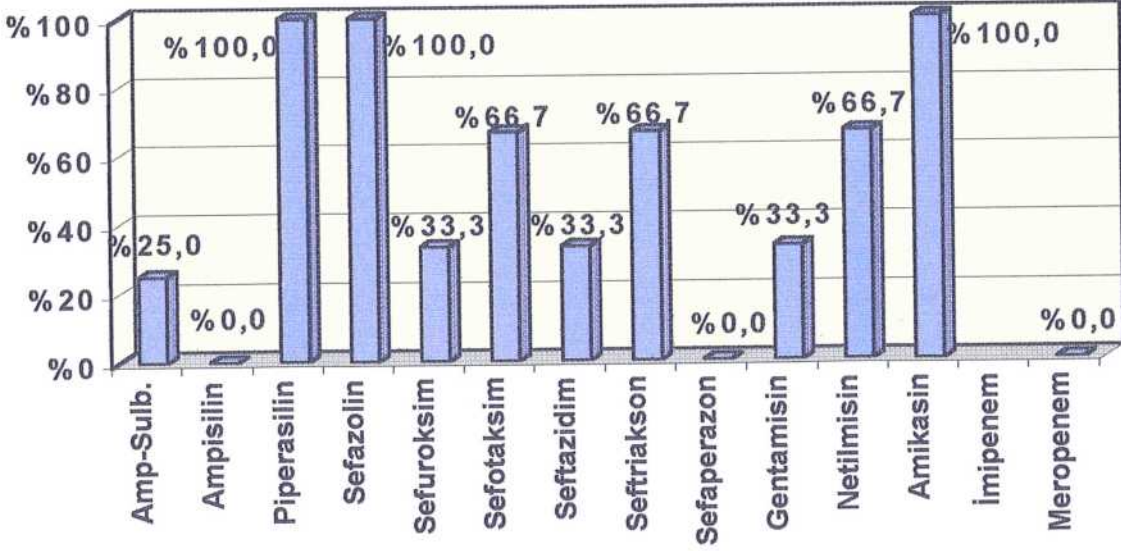
SAKo(-) için saptanan antibiyotik duyarlılığı Grafik-24'de görülmektedir.



Grafik-24 : SA Ko(-)üreyen 11 yenidoğan olguda saptanan antibiyotik duyarlılığı.

SA Ko(-)'in amikasin ve netilmisine duyarlılığı eşit (% 80) bulundu, sefazoline % 66.7 duyarlı bulundu. Ampisiline (%20), meropenem (%33.3), imipeneme (%50) yüksek direnç saptandı.

Pseudomonas için saptanan antibiyotik duyarlılığı Grafik-25'de görülmektedir.



Grafik-25 : Pseudomonas üreyen 4 yenidoğan olguda saptanan antibiyotik duyarlılığı.

Pseudomonas netilmisin (%66.7), amikasin (%100) ve piperasilin (%100)'e yüksek oranlarda duyarlıydı. Tek hasta da meropenemin antibiyogramı yapılmış ve o da dirençli bulunmuştur. İmipenem ise Pseudomonas üreyen hastada kullanılmadığı için grafikte belirtilmedi.

Miadında doğanların 2 yıllık hasta mortalitesi % 9.2 bulunmuştur.Sepsis mortalitesi ise 75 hasta ile % 39.6 bulundu.

Hastaların cinsiyeti, sepsis klinik tipleri, doğum yeri, menenjit saptanmasına göre prognozları değerlendirildi ve **Tablo-20**'de gösterildi.

Tablo-20 : Sepsisli MD'ların prognozları ile cinsiyeti, sepsis klinik tipleri, geliş yeri, menenjit arasındaki ilişki.

| | | Prognoz | | | P |
|-----------------------|-------------|------------|-------------|-------------|--------|
| | | Sifa n (%) | Exitus n(%) | Topl. n (%) | |
| Cinsiyet | Erkek | 81 (65.3) | 43 (34.7) | 124 (65.6) | > 0.05 |
| | Kız | 33 (50.8) | 32 (49.2) | 65 (100) | |
| Sepsis Klinik Tipleri | Erken | 38 (55.9) | 30 (44.1) | 68 (100) | > 0.05 |
| | Geç | 76 (62.8) | 45 (37.2) | 121 (100) | |
| | Nazokom | 18 (81.8) | 4 (18.2) | 22 (100) | < 0.05 |
| | Nonnazokom | 96 (57.5) | 71 (42.5) | 167 (100) | |
| Geliş Yeri | Ev | 26 (66.7) | 13 (33.3) | 39 (100) | > 0.05 |
| | Devlet Hst. | 82 (58.2) | 59 (41.8) | 141 (100) | |
| | Özel Hst. | 6 (66.7) | 3 (33.3) | 9 (100) | |
| Menenjit | Var | 9 (81.8) | 2 (18.2) | 11 (100) | > 0.05 |
| | Yok | 105 (59) | 73 (41) | 178 (100) | |

Kızlarda ölüm oranı % 49.2 , erkeklerde % 34.7 bulundu.Erken sepsis mortalitesi % 44.1 , geç sepsiste % 37.2 olarak saptandı.Nazokomiyal sepsis mortalitesi ise % 18.2 olarak saptandı.

Geliş yerine göre prognozları benzerdi (% 35-40). Menenjit saptanan hastalarda ölüm oranı ise % 18.2 bulundu. Maya Türü Mantar üremesi prognozu etkilemedi.

Yapılan Ki-Kare testinde hastaların cinsiyetleri sepsis zamanı, geliş yeri, menenjit ve May Türü Mantar olup olmamasına göre prognozları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($P>0.05$). Nazokomiyal enfeksiyon olup olmaması ile prognoz arasındaki ilişki ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($P=0,02832$)

Üreyen etken MO'ya göre hastaların prognozları Tablo-21 'de görülmektedir.

Tablo-21 : Yenidoğanların üreyen MO'ya göre prognozlarının dağılımları.

| Prognoz | SAKo (+) n (%) | E.Coli n (%) | Klebsiella n (%) | SAKo(-) n (%) | Pseudom. n (%) |
|---------------|-------------------|-----------------|---------------------|------------------|-------------------|
| Şifa | 56 (62,2) | 9 (69.2) | 36 (61.6) | 5 (45.4) | 1 (25) |
| Exitus | 34 (37.8) | 4 (30.8) | 23 (38.4) | 6 (54.6) | 3 (75) |
| Toplam | 90 (100) | 13 (100) | 60 (100) | 11 (100) | 4 (100) |

Üreyen mikroorganizmaya göre prognozları değerlendirildiğinde mortalite Pseudomonas (% 75) ve SAKo(-) (% 55) sepsisinde diğer MO'dan yüksek bulundu. Üreyen MO ile prognozları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p< 0.05$)

Miadında doğanlar ve prematürelere ampirik olarak tedavi başlanmıştır. Antibiyotik olarak tercih edilen antibiyotiklerin dağılımı Tablo-22'de görülmektedir. Her iki grupta da ampisilin-sulb. ve bir aminoglikozit grubu en sık tercih edilen antibiyotikler olmuştur.

Tablo-22 : Ampirik tedavide tercih edilen antibiyotiklerin matüriteye göre dağılımları.

| | Amp. Amino- glikozid | Amp+sul Amino- glikozid | Piper. Amino- glikozid | 3.K.Saf. Amino- glikozid | Sefura | İmip + Amino- glikozid 3.K.sef. | Diğer |
|-----------------|-------------------------------------|--|---------------------------------------|---|---------------|--|--------------|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| Prematür | 15 (7.4) | 96 (47.5) | 19 (9.5) | 30 (14.9) | 15 (7.4) | 9 (4.5) | 18 (8.9) |
| Matür | 61 (32.4) | 63 (33.5) | 1 (5) | 24 (12.8) | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 35 (16.6) |

Antibiyotik değişikliği yapılırken prematürelere % 48 MD ise % 37 oranıyla karbapenemler kullanılmıştır.Karbapenemler ya tek başına veya kullanılan bir aminoglikozide veya bir 3.Kuşak sefalosporine ilave edilerek kullanılmıştır.Sepsisli olgularımızın çoğunluğunda antibiyotik değişikliği yapılmıştır. Bunlar antibiyogram sonucuna göre veya klinik gidişe göre olmuştur.

Yıllara göre üreyen MO'lar prematüre ve miadında doğanlar için ayrı olarak değerlendirildi.Prematüre hastalarda üreyen MO'ların yıllara göre dağılımı Tablo-23'de görülmektedir.

Tablo-23: 203 prematüre hastada üreyen MO'ların yıllara göre dağılımı .

| Üreyen MO | 1996 n (%) | 1997 n (%) | P |
|---------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| SAKo(+) | 2.5 (21.2) | 19 (%22.4) | < 0.05 |
| E.Coli | 12 (%10.2) | 5 (%5.9) | |
| Klebsiella | 52 (%44.1) | 33 (%38.8) | |
| SAKo(-) | 9 (%7.6) | 3 (%3.5) | |
| Pseudomonas | 9 (%7.6) | 7 (%8.2) | |
| Enterobacter | 6 (%5.1) | 10 (%11.8) | |
| Diğer | 5 (%4.2) | 8 (%9.4) | |
| Toplam | 118 (%100) | 85 (%100) | |

Görüldüğü gibi 1996'da ilk sırada Klebsiella % 44.1 oranında üredi.Bunu SAKo(+) %21.2 oranı ve E.Coli %10.2 ile takip etti.

1997'de ise yine ilk sırada Klebsiella % 38.8 oranı ile bulunurken ,bunu SAKo(+) %22.4 oranı ve Enterobacter % 11.8 oranı ile takip etti.1997 yılında E.Coli üreme oranı % 5.9 ile 5.sırada saptandı.Prematürelerde yıllara göre üreyen MO'lar arasındaki ilişki istatikselsel olarak anlamlı bulunmuştur.(p< 0.05)

Miadında doğan hastalarda üreyen MO'ların yıllara göre dağılımı Tablo-24'de görülmektedir.

Tablo-24: Miadında doğan 189 hastada üreyen MO'ların yıllara göre dağılımı .

| Üreyen MO | 1996 n (%) | 1997 n (%) | P |
|-------------|------------|------------|--------|
| SAKo(+) | 42 (34.4) | 48 (%72.7) | < 0.05 |
| E.Coli | 8 (%6.6) | 5 (%7.6) | |
| Klebsiella | 57 (%46.7) | 3 (%4.5) | |
| SAKo(-) | 6 (%4.9) | 5 (%7.6) | |
| Pseudomonas | 3 (%2.5) | 1 (%1.5) | |
| Diğer | 6 (%4.9) | 4 (%6) | |
| Toplam | 122 (%100) | 67 (%100) | |

Buna göre 1996 yılında ilk sırada Klebsiella % 46.7 oranında ürerken ,bunu SAKo(+) % 34.4 'lük oranıyla takip etmekte.1997 yılında ise SAKo(+) ilk sırada olup % 72.7 oranında ürediği saptanmıştır.Miadında doğanlarda yıllara göre üreyen MO'lar arasındaki ilişki istatikselsel olarak anlamlı bulunmuştur.(p< 0.05)

Antibiyotiklerin duyarlılıkları yıllara göre değerlendirilmiştir.Tablo-25'de görüldüğü gibi, 1997 yılında 1996 yılına göre duyarlılığında artış saptanan antibiyotikler ; streptomisin, sefuroksim, sefotaksim, seftazidim, seftriakson, netilmisin, imipenem, gentamisin, amp+sulb.,amikasindir.Direnç gelişiminde artış saptananlar ise sefazolin, sefuroksim ve meropenem idi.

Tablo-25: 203 sepsisli olgu için antibiyotik duyarlılıklarının 1996-1997 yılları arası karşılaştırılması.

| ANTİBİYOTİKLER | 1996 YILI n (%) | 1997 YILI n (%) | P |
|-------------------------|------------------------|------------------------|----------|
| PENİSİLİN | 17 (19.5) | 16 (11.7) | 0.10567 |
| AMPİSİLİN | 5 (3.6) | 4 (5.9) | 0.46256 |
| AMP. + SULB. | 78 (42.4) | 66 (66) | 0.00014 |
| AMOK. + KLAV. | 52 (50.5) | 7 (63.6) | 0.40671 |
| PİPERASİLİN | 28 (18.3) | 9 (30) | 0.14460 |
| SEFAZOLİN | 16 (27.6) | 34 (37) | 0.23580 |
| SEFUROKSİM | 40 (19.3) | 61 (44.9) | 0.00010 |
| SEFTAZİDİM | 60 (30.2) | 44 (41.9) | 0.03997 |
| SEFOTAKSİM | 50 (35.5) | 69 (56.6) | 0.00061 |
| SEFTRİAKSON | 64 (40.3) | 60 (58.8) | 0.03370 |
| SEFAPERAZ.-SULB. | 69 (68.3) | 3 (50) | 0.35282 |
| GENTAMİSİN | 23 (32.9) | 74 (56.5) | 0.01400 |
| NETİLMİSİN | 85 (45.7) | 118 (82.5) | 0.00010 |
| AMİKASİN | 162 (77.9) | 84 (89.4) | 0.01750 |
| STREPTOMİSİN | 36 (54.5) | 82 (73.2) | 0.01093 |
| İMİPENEM | 108 (80.6) | 47 (92.2) | 0.05664 |
| MEROPENEM | 34 (91.9) | 43 (65.2) | 0.00272 |
| KLORAMFENİKOL | 14 (29.8) | 77 (71.3) | 0.00010 |

Antibiyotik duyarlılıkları ile yıllar arasındaki ilişkinin istatistiksel anlamı yukarıdaki tabloda görülmektedir.

Nazokomiyal sepsiste antibiyotiklerin duyarlılıkları yıllara göre değerlendirildi. Tablo-26'da görüldüğü gibi, 1997 yılında 1996 yılına göre duyarlılığında artış saptanan antibiyotikler ; netilmisin, imipenem, amp+sulb., sefotaksim ve amikasin idi. Direnç gelişiminde artış saptananlar ise seftazidim, seftriakson, sefaperazon-sulb. ve meropenem idi.

Tablo-26 : 121 nazokomiyal sepsis olgusunda antibiyotik duyarlılıklarının 1996-1997 yılları arası karşılaştırılması.

| ANTİBİYOTİKLER | 1996 YILI n (%) | 1997 YILI n (%) | P |
|----------------------------|------------------------|------------------------|----------|
| PENİSİLİN | 5 (17.2) | 1 (2.4) | 0.02691 |
| AMPİSİLİN | 1 (2.2) | 1 (3.6) | 0.71919 |
| AMP. + SULB. | 21 (36.2) | 12 (57.1) | 0.09555 |
| AMOK. + KLAV. | 21 (52.5) | - | 0.29954 |
| PİPERASİLİN | 10 (22.7) | 1 (16.7) | 0.73673 |
| SEFAZOLİN | 5 (20) | 4 (13.3) | 0.50576 |
| SEFUROKSİM | 14 (21.2) | 12 (33.3) | 0.17947 |
| SEFTAZİDİM | 23 (38.3) | 6 (22.2) | 0.14027 |
| SEFOTAKSİM | 17 (37.0) | 21 (56.8) | 0.07191 |
| SEFTRİAKSON | 24 (46.2) | 8 (36.4) | 0.43716 |
| SEFAPERASİLİN-SULB. | 21 (72.4) | 1 (50) | 0.49941 |
| GENTAMİSİN | 10 (37) | 21 (48.8) | 0.33331 |
| NETİLMİSİN | 25 (44.6) | 33 (75) | 0.00226 |
| AMİKASİN | 45 (70.3) | 30 (90.9) | 0.02173 |
| STREPTOMİSİN | 13 (48.1) | 32 (80) | 0.00647 |
| İMİPENEM | 34 (85) | 15 (93) | 0.37109 |
| MEROPENEM | 13 (92.9) | 17 (63) | 0.04050 |
| KLORAMFENİKOL | 5 (31.3) | 29 (80.6) | 0.00056 |

Nazokomiyal sepsiste antibiyotik duyarlılıkları ile yıllar arasındaki ilişkinin istatistiksel anlamları yukarıdaki tabloda görülmektedir.

TARTIŞMA

Yenidoğan sepsisi yaşamın ilk dört haftası içinde görülen akut, ağır sistemik bir enfeksiyondur.^{1,3,4} Yenidoğan bebek mikroorganizmaların hızla invazyonuna, kolonizasyonuna ve septisemiye adaydır. Yenidoğan kendine özgü immun yapısı ile kendine yönelik bakteriyel enfeksiyonlara karşı koymaya çalışır. Sepsis, lokal yada sistemik enfeksiyonun patofizyolojik etkileri sonucu ortaya çıkar. Epidemiyoloji konusunda farklı değerler bildirilmektedir. Etken bölgesel, dönemsel hatta hastaneler arası farklılık gösterebilmektedir. Antimikrobiyal tedavideki ilerlemelere karşın mortalitesi hala yüksek olan yenidoğan sepsisinin semptom ve muayene bulgularının hastalığa özgü olmaması, bir çok enfektif ve nonenfektif klinik durumlarda da görülebilmesi, tanıda güçlüğü neden olmaktadır. Ancak kültürle sonuçlar en erken 48 saatte alınabildiği için bu kritik süre için hastalarda sepsis şüphesi varsa ampirik tedaviye başlama zorunluluğu doğar.

Çeşitli merkezlerde farklılık göstermekle birlikte yenidoğan sepsis insidansı 1000 canlı doğumda 1-10 arasındadır. Bu oran İspanya'daki bir çalışmada 4.9, Almanya'da 8.46, İsveç'te ise 2.8 olarak verilmiştir.^{18,47,48}

Çalışmamızda OCAK 1996-ARALIK 1997 tarihleri arasındaki sürede yenidoğan ve prematüre servislerinde yatan 4669 hasta retrospektif incelendi. Sepsis tanısı alan 392 hasta değerlendirilmeye alındı. Servisimize yatan hastalar içinde sepsis görülme oranı % 8.3 idi. 1-27.5 bulundu.

Bu hastaların 3932 (% 84.6)'sı miad, 737 (% 15.4)'ü ise prematüre idi. Miad bebeklerde sepsis görülme oranı % 4.8 ,prematürede ise % 27.5 bulundu. Erkek/kız oranımız ise prematürelere 1.23, miadında doğanda 1.90 bulundu.

Ülkemizde yapılan çalışmalardaki sepsis oranları şöyledir;

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde 3 yıllık taramada E/K : 1.25, sepsis sıklığı % 14.2, Ankara Hastanesi'ndeki çalışmada E/K: 1.5, İstanbul'daki Çocuk Hastanesinde 1 yıllık sepsis taramalarında ise sepsis sıklığı % 7.05 , E/K : 1.33, Marmara Üniversitesinde yapılan çalışmada sepsis sıklığı % 19.61 bulunmuştur.^{49,50,52,53}

Hastanemize başvuran ve sepsis tanısı alan hastaların % 89'u hastanede,% 11'i evde doğmuştu. Prematürelerin % 1.87'si evde doğarken, MD'da ise % 20.63'ü evde doğmuştu.

Sepsis tanısı almış MD olguların % 36'sı erken, % 64'ü geç, % 11.6 sı nazokomiyal sepsis tanısı aldı. Prematürelere ise % 48.3 'ü erken, % 51.7 'si geç, % 48 gibi büyük bir kısmı nazokomiyal sepsis tanısı aldılar.

Bakırköy Doğumevi'nde % 63.2 oranı,Marmara Üniversitesi'nde % 66 oranı ile geç sepsis sıklığı çalışmamızdaki verilerle benzerlik içermektedir. ^{51,53} Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde % 55 oranı ve İstanbul Çocuk Hastanesi'nde erken / geç sepsis oranı 2.44 olup , erken sepsis daha sık olarak görülmüştür. ^{51,52} İspanyadaki bir çalışmada, erken sepsis oranı % 57.8, geç sepsis oranı ise % 42.2 bulunmuştur. ¹⁸

Prematürelerdeki nazokomiyal sepsis fazlalığının nedeni prematürelerin uzun süre hospitalize olmaları, izlemleri sırasında takip amacıyla sık girişim yapılmasına bağlanmıştır. Yenidoğanın nazokomiyal enfeksiyon oranı ise % 11.6 olarak literatürle (% 0.5-15) uyumlu bulundu.

Bizim çalışmamızda ise % 5.8 oranında menenjit saptandı. Bunun 4 (% 36.3)'ü erken sepsis, 7 (% 63.7)'si geç sepsisli hastalarda idi. Literatürle uyumlu olarak geç sepsis ile menenjit birlikteliği daha fazla bulundu. Menenjitli hastaların % 36.3 (4)si SAKo (-), % 45.4 (5) inde Klebsiella, % 9.3 (1) de ise Pseudomonas sepsisi ile birlikte saptanmıştır. Olgularımızın hiç birinde GBS ürememiştir.

İspanyadaki bir çalışmada ise hastalarının % 13.1'inde menenjit tespit edilmiştir.Menenjitli hastalarda % 34 'ünde GBS, % 16'sında Klebsiella pneumonia, % 11'inde E.Coli, % 9'da Listeria species, % 5'inde ise Stafilokokus aureus, % 5'de Serrata, % 5'inde de Enterokok saptamışlardır. ¹⁸

Her ne kadar tüm merkezlerde öncelikle klinikle sepsis tanısı alınsa da, kan kültürü negatif olgular insidans çalışmalarına dahil edilmemektedir. ¹⁸

Çalışmamıza alınan olgulardan miadında doğanlarda sıklıkla üreyen mikroorganizmalar SAKo (+) % 47.9, Klebsiella % 31.9, E Coli % 6.9, SAKo (-) % 5,9, Pseudomonas % 2.1 olarak bulundu.

Prematürelere ise saptanan etkenler; Klebsiella % 41.9, SAKo (+) 21.7, E.Coli % 8.4, Pseudomonas % 7.9, Enterobacter % 7.9 olarak saptandı. Klebsiella sepsisinin fazlalığı nazokomiyal enfeksiyon ile paralellik göstermektedir. MD da erken ve geç sepsiste SAKo (+) ilk sırada, nazokomiyal enfeksiyon da ise Klebsiella ilk sırada üremiştir.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda saptanan etkenler, bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde Klebsiella, İstanbul Doğumevi'nde ise SAKo (-), Klebsiella, SAKo (+), Enterokoklar ve Candida ; İstanbul Çocuk Hastanesi'nde ise etken olarak Klebsiella, SAKo (+), SAKo (-) ; Marmara Üniversitesi'nde yapılan çalışmada da Klebsiella, Pseudomonas ve Stafilokoklar tespit edilmiştir. ^{50,51,52,53} Ankara'daki bir çalışmada erken sepsiste Klebsiella ve Enterobacter, geç sepsiste Enterokok ve S.aureus sıklıkla saptanmıştır. ⁴⁹

İspanyada yapılan geniş bir çalışmada , erken sepsiste en sık GBS, Klebsiella, E.Coli, geç sepsiste ise S.epidermidis, Klebsiella, S.aureus sıklıkla saptanmış iki hastalarında (% 0.6) mantar enfeksiyonu eşlik etmiştir. ¹⁸ Berlin'deki çalışmada sıklık sırasına göre E.Coli, GBS, S.aureus, Klebsiella, P.aurigenosa, SAKo (-) sepsis etkenleri olarak bulunmuştur. ²⁸ İsveç'deki bir çalışmada ise sepsis etkeni olarak sıklıkla GBS, S.aureus ve gram(-) bakterileri saptanmış. Erken sepsiste GBS geç sepsiste ise gram (-) bakteriler etken olarak bulunmuştur. ²⁹ Mondal G.P. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada SAKo (-), Klebsiella ve Acinetobacter sık rastladıkları etken patojen olmuştur. ⁶²

Ülkemizde son yıllarda neonatal sepsis etkeni olarak Klebsiella birinci sıraya yerleşmiştir. Pek çok ilaca çoklu direnç gösteren Klebsiella suşlarıyla oluşan sepsis atakları oldukça zor kontrol altına alınmaktadır. ⁸

Olgularımızda SA ve Klebsiella enfeksiyonunun yüksek oranlarda görülmesi, SA taşıyıcılığının fazlalığını gündeme getirmekte ve servis içi bulaşın fazlalığını düşündürmektedir. Yenidoğan ünitelerinde her hastadan sonra el yıkama alışkanlığının oluşturulması, portörlerin tedavi edilmesi gerekliliği söz konusudur. SA taşıyıcılığının özellikle doğum evlerinde de önlenmesi gerekmektedir. Bebeklerin kalabalık aile ortamında bulundurulmamaları da önemlidir.

Bize başvuran çok sayıda sosyoekonomik düzeyi düşük hasta bulunmakta ve genelde kalabalık olarak yaşamaktalar. Enfeksiyona her açıdan açık olan yenidoğan kolayca infekte olabilmektedir.

Tüm mikroorganizmalar için saptanan antibiyotik duyarlılık, dirençliliği değerlendirildiğinde; penisilin grubu en dirençli antibiyotik grubuydu. En duyarlı olanı ise ampisilin+sulb. idi. Aminoglikozitlerden en duyarlı olanlar, amikasin, netilmisin iken en dirençli olan ise gentamisin idi. 3. Kuşak sefalosporinlerden en duyarlı olanlar sefaperazon+sulb. ve seftriakson iken , dirençli olanlar ise sefotaksim, seftazidim idi. Karbapenemlere yüksek oranda(% 75-85) duyarlılık tespit edildi.

Bir çalışmada sepsisli hastaların da seftazidim ile cevap alamadıkları bildirilmiştir. ⁶⁵ Van Reempts ve arkadaşları ise seftriakson tedavisi ile sepsislerde iyi yanıt aldıklarını yazmışlar ve güvenle kullanılabileceğini belirtmişlerdir. ⁶³ Çalışmamız göstermektedir ki, penisilin ampisilin, sefuroksim ampirik tedavide tercih edilmemelidir. Literatürde de dirençli antibiyotiğin kullanımına 6 ay ara verilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. ⁸ Aminoglikozitlerden en duyarlı olan amikasin, sonra netilmisin gelmektedir. Yan etkilerinin fazlalığı nedeniyle kullanılmayan streptomisin ve kloramfenikole yüksek oranda duyarlılık tespit edilmiştir.

Yenidoğanda kullanıma yeni girmiş olan Karbapenemlere ise yüksek oranda duyarlılık tespit edildi. Literatürde ise bu grup β laktam antibiyotiklerle ilgili çalışmalar mevcut olup halen güvenilirliği ile ilgili çalışmaların sürdüğü belirtilmektedir. ²⁷

İngilterede yapılan bir çalışmada meropenemin tek veya amikasinle yada bir antianaerob antibiyotik ile kullanıldığında sefotaksim kadar etkili bulunmuş ve yan etki saptanmamıştır. Meropenem ile yapılan monoterapi ile % 98 başarı elde ettiklerini bildirmişlerdir. ⁵⁴ İngilteredeki başka bir çalışmada ise imipenem ve meropenemle tedavi edilmiş hastalardaki sonuçları sefalosporinlerdeki kadar etkili ve güvenli bulmuşlardır. ⁵⁵ Blummer J. ve arkadaşları da ampirik olarak meropenem ile klinik etkinliği % 98, sefotaksim ile % 95 bulmuşlardır. ⁴³ Amerika'daki bir çalışmada ise imipenem-silastin ile yüksek dozda tedavinin nörolojik yan etki yapabilme riski nedeniyle max. 2 gr/gün önerilmekte. Buna karşın meropenemin yüksek dozda da kullanılabilirliğine dikkat çekilmektedir. ⁵⁶

Sıklıkla karşılaştığımız sepsis etkenlerinin her biri için antibiyogram sonuçları değerlendirildi. SAKo (+) sepsisinde endüyarlı antibiyotikler, karbapenemler, amikasin, netilmisin, sefaperazon-sulb., ve ampisilin-sulb. olarak bulundu. Ampisilin, penisilin, gentamisine yüksek oranlarda direnç tespit edildi. SAKo(+) sepsisinde bahse konu dirençli antibiyotikler kullanılmamalıdır. Ziccardi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada en sık nazokomiyal enfeksiyon etkeni olarak S.aureus saptanmış ve vankomisin ile iyi cevap aldıklarını bildirmişlerdir.⁶⁶

E.Coli sepsisinde ampisilin+sulbaktam duyarlılığı yenidoğanda daha fazla (% 71.6) iken prematüre de % 44.4 olarak düşük düzeyde duyarlı bulunmuştur. Sefaperazon-sulb.'a MD'lar % 100 duyarlı iken prematürelere % 63.6 duyarlılık saptandı. Diğer 3.Kuşak sefalosporinlere ise orta derecede duyarlılık saptanmıştır. Amikasin her iki grupta oldukça iyi duyarlı (% 80-100), netilmisine ise her iki grupta da dirençlilik oranı fazla (% 40-54) bulundu. Karbapenemlere bakıldığında ise miadında doğanlarda, imipenem % 100, prematürelere ise meropenem % 100 duyarlı bulundu. Miadında doğanlarda ise meropenem % 66.7 oranında dirençlilik saptandı. Bu kadar çok fark olması bize mikroorganizma suşlarının farklı olacağını düşündürmektedir.

Avustralyadaki bir çalışmada GBS ve E.Coli sıklıkla saptanmış ve penisilin + gentamisin kombinasyonu kullanılmıştır. Nazokomiyal enfeksiyonda S.epidermidis ve S.aureus sıklıkla izole edilmiş ve vankomisin+sefotaksim kombinasyonunu kullanmışlardır.⁵⁷

K.L.Fisk'in yaptığı bir çalışmada gram(-) ajanların etken olduğu yenidoğan sepsisi tedavisinde gentamisin'in önemli bir yeri olduğu belirtilmiştir.⁶⁴

Klebsiella sepsisleri değerlendirildiğinde ampisilin grubunun hepsine, 3.Kuşak sefalosporinlere yüksek oranda direnç saptandı. Miadında doğanlarda sefaperazon-sulb. dışındakilere ortalama % 85 direnç söz konusudur. sefaperazon-sulb.a duyarlılık ise % 56.5 bulunmuştur. Prematürelere ise en dirençli olan % 85.2 oranda seftazidimdir. Sefotaksim ve seftriaksona orta derecede direnç varken sefaperazon-sulb.'a direnç en azdır. Bunun nedeninde sefaperazon-sulb.un ampirik tedavide daha az kullanılmış olmasıdır. Karbapenem grubuna her iki hasta grubunda da yüksek oranda duyarlılık saptanmıştır.

Vaidya V. ve arkadaşları ise en sık Klebsiella sepsisi saptamışlardır. Penisiline % 11, ampisiline % 18, gentamisine % 74 ve sefotaksime % 79 duyarlılık saptamışlar.
59

SAKo (-) sepsisi antibiyogram sonuçları prematüre ve miadında doğanlarda biraz farklılık göstermektedir. Ampisilin+sulbaktam duyarlılığı benzerdi (% 64). Sefaperazon-sulb.a ise miadında doğanlarda % 60, prematürelere % 100 duyarlılık saptandı. Diğer sefalosporinlere orta derecede duyarlı bulundular. Prematürelere amikasine % 50, netilmisine % 60 dirençli bulundu. Prematürelere imipenem (% 66.6), meropenem (% 75) duyarlılığı iyi iken miadında doğanlarda dirençlilik fazlaydı. 2.grupta imipeneme % 50, meropeneme % 66.7 dirençlilik tespit edildi.

Anand N.K. ve arkadaşları ise 7 yıllık çalışmalarında SAKo (-) kan kültürü pozitifliğini % 3.4 bulmuşlar, sadece % 1.34'ünü rutinde kullanılan antibiyotiklere dirençli bulmuşlardır. Bizim olgulardaki yüksek antibiyotik dirençliliği yüksek mortaliteyi beraberinde getirmiştir. Çalışmalarında 3.Kuşak sefalosporinlere ve amikasine duyarlılıkları yüksek bulunmuştur.⁶⁰

Baumgort S. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada % 12 oranında SAKo (-) sepsisi saptamışlar, bunun hepsi de vankomisine duyarlı bulunmuş, % 24'ü penisiline rezistans bulunmuştur.⁵⁸ Hastanemizde vankomisin diski kan kültür antibiyogramlarında kullanılmamakta, fakat tüm stafilokokların vankomisine duyarlı olduğu kabul edilmektedir. Vankomisini rutinde kullanmayıp, en sona bırakmaktayız, bu nedenle direnç beklememekteyiz. E.Eshali ve arkadaşları ise sepsis etkenini en sık SAKo (-) olarak tespit etmişlerdir.⁴⁵

Pseudomonas sepsisi değerlendirildiğinde ise her iki grupta da karbapenem, amikasin, netilmisin ve piperasilin en duyarlı antibiyotikler olarak Miadında doğanlarda tek vaka ile meropeneme dirençlilik varken, prematürelere 3 vaka ile % 100 duyarlılık bulunmuştur. Literatürde de meropenemin Pseudomonasa imipenemden daha duyarlı olduğu belirtilmektedir.⁵⁶

Prematüreleredeki sonuç bununla uyumlu bulunmuştur. Her iki grupta Pseudomonas sepsislerinde seftriaksona duyarlılığın fazla olduğu görüldü.

Prematüre sepsislerinin 16 olgusunda üreyen Enterokoklar tüm antibiyotiklere oldukça duyarlı bulundu. Bu mikro organizmanın en dirençli olduğu antibiyotik ise

sefaperazon-sulb. (%40) dur. Enterokok sepsislerindeki düşük mortaliteyi (% 12.5) bu antibiyogram sonucu açıklamaktadır. Enterobacter türlerinin % 50'si 3.generasyon sefalosporinlere direçli bulunmuş, Karbapenemlere ise duyarlı bulunmuş, bizim çalışmamızda seftriaksona duyarlılığı bu çalışma ile benzer olup, diğerlerine oldukça iyi oranda duyarlı bulunmuştur.

Her iki grupta da nazokomiyal enfeksiyondaki antibiyogram sonuçları Klebsiella sepsisi antibiyogramına benzer bulunmuştur.Nazokomiyal enfeksiyonda penisilin (% 100), ampisilin (% 100), amp-sulb. (% 84.6), piperasilin (% 80) , sefuroksim (% 94), sefotaksim (% 90), seftazidim (% 83), seftriakson (% 83), gentamisin (% 69.2), netilmisin (% 64.3) 'e yüksek direnç saptandı.En duyarlı antibiyotikler; sefaperazon-sulb. (% 50) ve karbapenemler (% 80-90) olarak bulundu.

İspanya'da yapılan bir çalışmada ; ampisilin kullanımından sonra Klebsiella, sefalosporin kullanımından sonra Enterokok ürediği tespit edilmiştir. Erken sepsiste ampisilin+gentamisin, geç sepsiste ise ampisilin + sefotaksim kullandıkları belirtilmiş ve enfeksiyon etiolojisinin antibiyotik rejiminden bağımsız olduğu kanısına varmışlar. Bizim çalışmamızda da nazokomiyal enfeksiyonda dirençli suşların ortaya çıktığı görülmüştür. ¹⁸

Berlin'deki çalışmada ; S.aureus sepsisinde, antibiyotik duyarlılığı iyi bulunmuş, Klebsiella ampisiline direçli bulunmuş, ampirik tedavide ampisilin kullanımına ara verdikleri belirtilmiştir. ²⁸

Hastanemizde sepsise eşlik eden mantar enfeksiyonu sıklığı % 5 olarak bulundu. Bu oranın düşük bulmamızın nedeni uzun süre hastanede yatan ve fazla ilaç kullanmış yenidoğanlarda mantar enfeksiyonundan şüphelendiğimiz anda antifungal tedavi başlamamızdır. Böylece hastalar ileri morbidite ve mortalite nedeni olabilen mantar sepsisinden korunmuş olmaktadır.

Klasik bilgilerde de olduğu gibi sepsis şüphesi ve / veya riski olan infantlara ampirik olarak tedavi başlandı. Genel olarak aminoglikozitin yanına bir penisilin grubu seçildi. Prematürelde % 47.5 oranında ampisilin+sulbaktam ve Aminoglikozit başladı. Antibiyogram sonuçları, ampirik tedavide ampisilin kullanımına ara verilmesi gerekliliğini hatırlatmaktadır. Tedavinin devamında çoğu kez kültüraltibiyograma göre ve / veya klinik gidişe göre antibiyotik değişikliği yapılmaktadır. Bu durumda en çok

tercih edilen karbapenemler olmuştur. Ayrıca 2.kullanımda pek çok değişik kombinasyonlar kullanılmıştır, meropenem imipeneme göre daha az tercih edilmiştir. Oysa meropenemin kullanımının daha güvenli olduğu belirtilmektedir. Nazokomiyal, erken, geç sepsiste ise farklı bir antibiyotik grubu seçilmemiştir. 2.kullanımdaki aminoglikozit genelde amikasin olarak seçmemiz yüksek duyarlılığı nedeniyle uygun olmuştur.

Ziccard ve arkadaşları , yenidoğan nazokomiyal enfeksiyon etkeni olarak sıklıkla MRSA saptadıkları için , yeni meydana gelen nazokomiyal enfeksiyonda ampirik tedavileri buna yönelik olmuştur.Enfeksiyon gelişiminde azalma saptamışlar,ayrıca asepsi antisepsiyeye daha fazla önem verdiklerini belirtmişlerdir.⁶⁶

Tedavide tercih edilen 3.Kuşak sefalosporinler en sık seftriakson, sonra sefotaksim olmuştur.

İncelediğimiz tüm sepsisli hastalar için sepsis mortalitesi % 33.6 bulundu.Miadında doğanlarda bu oran % 39.6 , prematürelere ise % 28.8 bulundu. MD'da sepsis mortalitesinin yüksek bulunması, referans hastane olmamız nedeniyle perifer hastanelerden ve çevreden sepsis tablosu ilerlemiş olarak pek çok hasta gelmesi ve dirençli mikroorganizmaların üremesine bağlanmıştır.Bu durumla uyumlu olarak , geç sepsis mortalitemiz fazla olduğundan genel mortalitemiz yükselmektedir.Sepsis mortalitemiz literatür ile uyumlu bulunmuştur. Prematüre sepsis mortalitesini ise erken sepsis mortalitesi belirlemektedir. Bu durumun ise prematürelere düşük kilolu ve immünitelerinin yetersiz olmasından kaynaklandığı değerlendirilmektedir.

Ghiorgis B. ve arkadaşları sepsis mortalitesini % 37 bulmuştur.⁶¹

İspanyadaki bir çalışmada Avrupa ülkelerinde sepsis mortalitesi % 12-13 iken kendileri % 7.5 bulmuşlar, bunun nedeni olarak ise çalışmalarında az sayıda prematüre olgu bulunmasını göstermişlerdir.¹⁸

Berlin'deki bir çalışmada sepsis mortalitesi % 45.9⁴⁷ bulunmuştur.

Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda saptanan sepsis mortaliteleri ise şöyledir;

- Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde % 38 ,⁵⁰
- Ankara Hastanesi'ndeki çalışmada sepsis mortalitesi % 38,⁴⁹
- Bakırköy Doğumevi'nde % 33.7 ,⁵¹

- Marmara Üniversitesi Hastanesi'nde ise % 7.5 bulunmuştur.⁵³

MD'da mortalite erken sepsis de % 44.1, geç sepsiste % 37.2, nazokomiyal enfeksiyonda % 18.2 bulundu. Prematürelerdeki mortalite ise erken sepsiste % 38.1, geç sepsiste % 17.3, nazokomiyal enfeksiyonda ise % 17.1 bulundu. MD'da prematüreye göre geç sepsis mortalitesinin yüksek olması ise , hastaların bize geç ve ağır tabloda başvurması ile ilişkili bulundu.

Ankara Hastanesi'ndeki çalışmada erken sepsis mortalitesi % 56, geç sepsis mortalitesi % 15 bulunmuştur.⁵³

Evde doğanların sepsis mortalitesi % 33 bulundu. Hastanede doğanlarınkine (% 37'si) yakın bir değerdi. Hastalarımızın geliş yeri ile prognozları arasında istatistiksel bir anlam bulunmadı. Literatürde hastanede doğanlarda sepsis mortalitesi % 10 olmasına karşın evde doğanlarda bu oran % 32 bulunmuştur.³⁰ Hastanemizdeki verilere göre hastane doğumlu olgularımızdaki mortalite bu çalışmaya göre daha fazla bulundu.Bu da bize hastanelerdeki koşulların iyi olmadığını gösteriyor.

Doğum kilolarına göre saptadığımız sepsis mortalitesi;< 1000'da % 62.5, 1001-2000 arası % 30.8, > 2001'de ise % 8.3 olarak bulundu. Maturasyon arttıkça literatürle uyumlu olarak mortalite de azaldı. İstatistiksel olarak da anlamlı bulundu.

İsveç'de yapılan 11 yıllık retrospektif çalışmada ise < 1500 gramdaki prematürelere sepsis mortalitesi % 36, 1501-2500 gram arası prematürelere % 23, > 2501 gram da ise bu oran % 6 olarak bulunmuştur. Maturasyon arttıkça mortalitenin azaldığı görülmüştür.⁴⁸

MD da ve prematürelere üreyen etkene göre prognoz değerlendirildiğinde her iki grupta da Pseudomonas (% 50-75) ve SAKo(-) (% 50) sepsislerinde mortalite fazla bulunmuştur. Bu iki mikroorganizma sepsisindeki mortalitenin fazlalığı, kullanılan antibiyotiklere yüksek oranda dirençli olmaları ile açıklanmaktadır.

Üreyen MO'lar yenidoğan ve prematürede yıllara göre değerlendirildi. Prematürelere 1996'da sıklık sırasına göre Klebsiella 52 (% 44.1) SAKo(+) 25 (% 21.5) E.Coli 12 (% 10.2) hastada, 1997 de ise Klebsiella 33 (% 38.8), SAKo(+) 19 (% 22.4) ve Enterobacter 10 (% 11.8) hasta ile üremiştir. Miadında doğan hastalarda ise 1996 da Klebisella 57 (% 46.7), SAKo (+) 10 (% 34.4), E.Coli 8 (% 6,6) hasta da

ürerken 1997'de ise SAKo(+) 48 (% 72.7) hasta da SAKo(-) 5 (% 7.6), E.Coli 5 (% 7.6) hastada üremiştir. 1996-1997 sonuçları prematürelere 3. sıklıkta üreyen MO haricinde benzer bulunmuştur. 1997'de daha selim seyirle olan Enterobacterler de artış olmuştur ve E.Coli üremesi azalmıştır. 1997 yılında sepsis tanısı olan miadında doğan hasta sayımız yarı yarıya azalmıştır. Ve bununla birlikte Klebsiella üreyen hasta sayısı 57 (% 46.7) den 3 (% 4.5)'e düşmüştür SAKo(+) 1997'de göreceli olarak artmış görünsede hasta sayısı benzer kalmıştır. Antibiyotiklere dirençliği yüksek olan Klebsiella sepsisinin miadında doğanlarda azalmış olması sevindiricidir. Genelde nazokomiyal enfeksiyon etkeni olan Klebsiellanın azalmasında asepsi-antisepsi kurallarına daha çok dikkat edilmesinin de rolü vardır.

Berlin'de yapılan bir çalışmada sepsis tanısı alan hastaların 6 yıllık taraması yapılmış olup, çalışmalarının 3. Yılında E.Coli, Serratia mercescens ve Klebsiella enfeksiyonunda artış saptamışlardır. Aynı yılda tüm hastalar içerisinde sepsis oranı da % 22 olarak fazla saptanmıştır.⁴⁷

1996 ve 1997 yılları arası antibiyotik duyarlılıkları tüm hastalar için ve nazokomiyal enfeksiyon için değerlendirildi. Her iki yılda da tüm hastalar için duyarlılığında anlamlı olarak artış saptanan antibiyotikler; gentamisin, netilmisin, amikasin olarak bulundu. Duyarlılığında anlamlı olarak azalma saptanan antibiyotikler ise seftazidim ve meropenem idi. Sefoperazon-sulb. duyarlılığı azalmış olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

1996-1997 yılları arasında nazokomiyal enfeksiyonda hemen hemen tüm antibiyotiklere yüksek oranlarda direnç mevcut olup, duyarlılığında anlamlı olarak artış saptananlar netilmisin, amikasin, streptomisin ve kloramfenikol idi. Duyarlılığında anlamlı olarak azalma saptanan antibiyotik meropenem iken diğer direnç artışı olan fakat istatistiksel anlamı olmayan antibiyotikler ise seftazidim, seftriakson ve sefoperazon-sulb. idi.

SONUÇLAR

Bu çalışmada Dr.Behçet Uz Çocuk Hastanesi Yenidoğan Bölümü'nde izlenen kan KAB'da üreme saptanan 392 hastanın sepsis etkenleri ve kan kültürantibiyoqram sonuçları incelendi.Olguların % 51.7'si prematüre, % 48.3'ü ise miad yenidoğanlardı.Çalışmada elde edilen sonuçlar aşağıda belirtilmiştir.

1. Yenidoğan ve prematüre servisi sepsis görülme oranı ortalama olarak % 8.61 idi.Prematüre olguların sepsis sıklığı % 27.5 iken, matür yenidoğanlarda bu oran % 4.8 olarak bulundu.

Yıllara göre sepsis oranları ise prematürede 1996'da % 33 iken ,1997'de % 24 bulundu.Matür yenidoğanlarda ise 1996'da % 6.3 iken, 1997'de % 3.4 bulundu.Her iki grupta da sepsis sıklığında anlamlı olarak azalma saptandı.

2. Hastanemizde, prematürelerde sıklık sırasına göre Klebsiells (% 41.9), SAKo(+) (% 21.7) E.Coli (%8.4) etken olarak saptandı.

Miadında doğan hastalarımızda ise sıklık sırasına göre SAKo(+) (% 47.9), Klebsiella (% 31.9), E.Coli (% 6.9) etken olarak saptandı.MD'da 1996'da Klebsiella, SAKo(+) , E.Coli sıklıkla ürerken, 1997 yılında SAKo(+) %72.7 oranı ile ilk sıraya çıktığı saptandı. Klebsiella sepsis sıklığının % 46.7'den % 4.5'a düştüğü görüldü.

1997 yılında miad yenidoğanlarda Klebsiella sepsisinin kontrol altına alındığı görüldü.

3. Ampirik ve ileriki tedavimizde , yönlendirici olması açısından ;her hastane çevresel ve yöresel farklılıklar gösteren sepsis etkenlerini saptanması ve kan KAB sonuçlarının değerlendirilmesi önemlidir. Tüm hastalar için,kullanılan antibiyotik duyarlılıkları değerlendirildiğinde ; en dirençli antibiyotikler , penisilin (% 85-90) ,ampisilin (% 95), piperasilin (% 80), sefuroksim (% 70), olarak bulundu.

3.Kuşak sefalosporinlerden en dirençli antibiyotik ise seftazidim (% 65) idi.Diğerlerinde ise direnç orta dereceliydi (% 40-50).En dirençli aminoglikozit ise, gentamisin (%50-55) idi.

Tüm hastalar için en duyarlı antibiyotikler , karbapenemler (% 75-80), amikasin (% 80), netilmisin (% 65) , sefaperazon-sulb. (% 65-70) ve ampisilin-sulb. (% 57) olarak bulundu.Yenidoğan ve prematüre sonuçları benzerdi.

4. Nazokomiyal sepsisteki kültürantibiyoqram sonuçları değerdendirildiğinde dirençliliğın daha yüksek olduğu ve bu enfeksiyon ile mücadelenin zorluğu ortaya çıkmaktadır.

Nazokomiyal sepsiste ampisilin ve penisiline (% 100), ampisilin-sulb.'a (% 84.6), piperasilin (% 80), sefotaksim (% 85), seftazidim (% 85), seftriakson (% 85), oldukça dirençli iken sefaperazon-sulb. (% 50) orta derecede dirençli bulundu.

Aminoglikozitlerden en dirençli olanlar gentamisin (%70) ve netilmisin (% 65) idi.Nazokomiyal sepsiste ise en duyarlı antibiyotikler karbapenemler (% 80-90), amikasin (% 68.4) olarak saptandı.Nazokomiyal enfeksiyon tedavisinde amikasin ve karbapenemler tercih edilecek antibiyotikler olarak saptandı.

5. Her MO için kan KAB sonucunun bilinmesi, tedavimizde yardımcı olacaktır.Bu nedenle her MO için kan KAB sonuçları ayrı ayrı değerdendirildi.

SAKo(+) için en duyarlı antibiyotikler prematüre ve miadında doğanlarda ; karbapenemler (% 70-80) ,amikasin (% 80) ,netilmisin (% 70-80) , sefaperazon-sulb. (% 65-75), ampisilin-sulb. (% 60-70) olarak bulundu.Miad yenidoğanlarda ve prematürelerde sonuçlar benzerdi.Tek fark ise prematürelerde meropeneme % 80 direnç bulunmasıydı.

6. E.Coli için saptanan antibiyogramda ise prematürelerdeki ; en duyarlı antibiyotikler karbapenemler (% 85-100),amikasin (% 80),sefotaksim (% 66) olarak bulundu.

Miadında doğanlarda en duyarlı antibiyotikler imipenem (% 100) , amikasin (% 100) , sefaperazon-sulb. (% 100) , gentamisin (% 80) ve amp.-sulb. (% 75) olarak bulundu.

7. Klebsiella için saptanan antibiyogramda ise miad yenidoğan ve prematüre için sonuçlar benzer bulundu.En duyarlı antibiyotikler , karbapenemler (% 90-100), amikasin (% 88-95), sefaperazon-sulb.(% 55-70) idi.Diğer antibiyotiklere yüksek oranda direnç mevcuttu

8. SAKo(-) için saptanan antibiyogramda ise prematürelerdeki en duyarlı antibiyotikler , sefaperazon-sulb. (% 100), karbapenemler (% 65-75), ampisilin-sulb.(% 65), seftriakson (% 57) olarak saptandı.

Miadında doğanlarda ise en duyarlı olanlar amikasin (% 80), netilmisin (% 80),

sefazolin Na (% 66), ampisilin-sulb. (% 62), sefaperazon-sulb.(% 60) olarak bulundu.

9. Pseudomonas için saptanan kültürantibiyoqram sonucunda, prematürede en duyarlı antibiyotikler ; meropenem (% 100), imipenem (% 77), amikasin ve netilmisin (% 75-80), piperasilin (% 57), sefazolin-sulb. (% 66), seftriakson (% 58) olarak bulundu.

Miadında doğanlarda ise en duyarlı antibiyotikler piperasilin, sefazolin-Na ve amikasin (% 100) idi.Bunları netilmisin (% 67), seftriakson (% 67), sefotaksim (% 67) takip etti.

10. 1996-1997 yılları arası kültürantibiyoqram sonuçları, tüm hastalar için değerlendirildiğinde ise ,anlamli olarak duyarlılığında artış olan antibiyotikler ; ampisilin-sulb. , sefotaksim, seftriakson, netilmisin , amikasin idi. Meropenemde ise anlamli olarak direnç geliştiği görüldü.

11. Nazokomiyal enfeksiyonda 1996-1997 arasında tüm antibiyotiklere yüksek direnç mevcut olup duyarlılığında anlamli artış olan antibiyotikler netilmisin ve amikasin idi.Anlamli olarak direnç gelişen antibiyotik ise meropenem idi.

12. Prematürelde total sepsis mortalite oranı % 28 , erken sepsis mortalite oranı % 38, geç ve nazokomiyal sepsis mortalitesi % 17 oranında görüldü.Prematürede erken sepsis mortalitesi mortaliteyi belirledi.Bu da prematürelikle açıklanabilmektedir.Matür yenidoğanlarda sepsis mortalitesi % 39 bulundu.Erken sepsis mortalitesi % 44, geç sepsis mortalitesi % 37.2 iken nazokomiyal sepsis mortalitesi % 18.2 bulundu.Matür yenidoğan mortalitesinin yüksek oluşu , servise kliniği kötüşmiş olarak ve gecikmiş olarak gelen sepsisli hastalardan kaynaklanmaktaydı.Nazokomiyal sepsisi kontrol altına almak daha olası olmaktadır.

13. Tüm bulgularımızı genel olarak değerlendirdiğimizde , sepsis etkenimiz sıklıkla SAKo(+) ve Klebsiella olup ampirik tedavimiz özellikle bu iki etken ajana yönelik olmalıdır.Kan KAB sonuçlarımız değerlendirildiğinde , ampirik tedavide ampisilin-sulb. ve amikasin veya netilmisin olmak üzere bir aminoglikozit seçilmesi önerilir. Aminoglikozit tosisitesi açısından, risk faktörü taşıyan hastalara ise ampisilin-sulb. ve seftriakson kombinasyonu önerilir.

Aminoglikozit toksisitesi için risk faktörleri :

- Ailede konjenital ya da gecikmiş çocukluk çağı sensorinöral işitme kaybının varlığı.
- Baş ve boyun bölgesine ait konjenital malformasyonlar.
- Sensorinöral işitme kaybının eşlik ettiği sendromların varlığı (Usher, Waardenburg Send.'ları gibi).
- Çok düşük doğum tartılı bebekler (<1500 g).
- Perinatal asfiksi ve asidoz.
- 5 günden daha uzun süre mekanik ventilasyon uygulanan bebekler.
- Bakteriyal menenjit.
- Kan değişimi gerektiren düzeyde hiperbilirübinemi.
- Aminoglikozitleri de içeren ototosik ilaçların 7 günden fazla kullanılması veya diüretiklerle kombinasyonu.
- Sensorinöral işitme kaybı ile ilişkili olabilecek konjenital enfeksiyonlar (TORCH).

Daha geniş spektrumlu antibiyotikler olan Karbapenemler ve sefaperazon-sulb. ampirik tedavi yerine alternatif tedavide kullanılmalıdır.

ÖZET

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Neonatoloji Ünitesi'nde Ocak 1996-Aralık 1997 tarihleri arasında bakım ve tedavi gören tüm yenidoğanların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Klinik, laboratuvar ve hemokültür ile sepsis tanısı konan olgular çalışmaya alındı. Olguların sepsis sıklığı, tipi, prognozu tedavileri saptandı. Prematüre ve matür olgularda sonuçlar ayrı ayrı saptanıp karşılaştırıldı.

E/K oranı 1,5 bulundu. Sepsis sıklığı prematürelere % 27.5, MD'da % 4.8 olarak ortalama % 8.6 saptandı.MD'da nazokomiyal sepsis oranı % 11.6 iken , prematürelere uz hospitalizasyona bağlı olarak nazokomiyal sepsis oranı % 48.7 bulundu. Matür yenidoğanlarda sıklık sırasıyla S.Aureus (% 47.9) , Klebsiella (% 31.9), E.Coli (% 6.9) saptanırken, prematürelere Klebsiella (% 41.9), S.Aureus (% 21.7) ,E.Coli (% 8.4) etken olarak saptandı.Nazokomiyal sepsis de her iki grupta da Klebsiella en sık görülen etkeni.

Tüm mikroorganizmalar için kan kültürantibiyoqram sonuçları ile değerlendirildiğinde en dirençli antibiyotikler , ampisilin , penisilin , piperasilin , seftazidim iken en duyarlı antibiyotikler, karbapenemler ,amikasin , netilmisin , sefaperazon-sulb. , ampisilin-sulb. idi. 1997 yılında , miadında doğan hastalarda 1996 ' ya oranla Klebsiella sepsisinde belirgin azalma görüldü. 1997 yılında miadında doğan hastalarda, SAKo(+) enfeksiyon sayısında nispi olarak artış görüldü.

1996-1997 yılları arasında kan kültürantibiyoqramları karşılaştırıldığında meropenem duyarlılığında anlamlı olarak azalma görüldü.Amikasin (p=0.0001), netilmisin (p=0.0175) , seftriakson (p=0.03370) ve sefotaksime(p=0.0061) duyarlılığın anlamlı olarak arttığı gözlemlendi.

Yenidoğan sepsis mortalitesi , prematürelere % 28, MD'larda % 39.6 olmak üzere ortalama % 33.6 olarak bulundu. Prematürelere mortaliteyi erken sepsis mortalitesinin yüksekliği (% 38.1) belirlerken, matür yenidoğan mortalitesini periferden geç dönemde hastalığı ilerlemiş olarak gelen , geç sepsisli hastalarımızın mortalitesi belirledi.

KAYNAKLAR

1. Faranoff, A.A., Martin, R.J. : Neonatal Septicemia. In: Neonatal-Perinatal Medicine, diseases of the fetus and infant. 5th ed. Mosby Year Book, vol: 1, pp:619-631, 1992.
2. Siegel, J.D. : Sepsis Neonatorum. In: Oski, F.A., De Angelis, C.D., Feigin, R.D, Mc Millan, J.A., Warshaw, J.B. Principles and Practice of Pediatrics. JB Lippincott Comp. Philadelphia, pp: 516-525, 1994.
3. Çoban, A. : Neonatal Sepsis (Etyoloji, Klinik Tanı) In: Neonatolojide güncel sorunlar. 1. Ulusal Neonatoloji Kongresi, pp:201-208, 1990.
4. Gotoff, S.P. Neonatal Sepsis. In : Behrman, R.E., Kleigman, R.M., Nelson, W.E., Vaughan, V.C. Textbook of Pediatrics. 14th ed. Philadelphia ; W.B. Saunders Company, pp: 501-504, 1992.
5. Mahmoud, M.M., McCracken, G.H.: Perinatal Bacterial Diseases. In : Feign, R.D., Cherry, J.D. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 3rd ed. Saunders Company, pp: 896-905, 1992.
6. Gotoff, S.P.: Sepsis in newborn. In : Krugman, S., Katz, S.L., Gershon, A.A., Wilfret, C.M. Infectious Diseases of Children. 9th ed. Ch. 24 St.Louis ; Mosby Year Book, pp:402-418, 1992.
7. Baron, E.J., Lance, R., Peterson, M.D. , Sydney, M., Finegold.: Hospital Epidemiology Diagnostic Microbiology. 9th ed. Copyright , Mosby Year Book, pp: 41-48, 1994.
8. Kültürsay, N.: Neonatal Nazokomiyal Enfeksiyonlar. III. Çapa Neonatoloji Günleri Kongre Kitabı , İstanbul, p: 80-89, 1995.
9. Regelman, W.E., Mills, E.L., Queine, P.G.: Immunology of the newborn. In : Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 2nd ed. Feigin RD, Cherry JD, WB Saunders Company, Philadelphia, pp: 940-948, 1987.
10. Wilson, C.B.: Immunologic basis for increased susceptibility of the neonate to infection. J. Pediatrics, 108:1-5, 1986.
11. Hercent, T. , Schimidt, S.: Characteristics and uses of natural killer cells. Immunology Today, 9:291-293, 1988.

12. Klein, R.B., Fischer, T.J., Gard, S.E.: Decreased mononuclear and polymorphonuclear chemotaxis in human newborns, infants and young children. *Pediatrics*, 60:467-471, 1977.
13. Cairo, M.S.: Neonatal neutrophil host defence. *AJDC*, 143:40-44, 1989.
14. Oygür, N., Öztürk, E., Yeğin, O. ve ark.: Yenidoğan sepsisinin modifiye Töllner metodu ile değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 34:193-204, 1991.
15. Cairo, M., Suen, Y., Knoppel, E.: Decreased stimulated GM-CSF receptors in human term newborns compared with adults. *Ped. Research*, 4:362-7, 1991.
16. Baley, J.: Neonatal sepsis : The potential for immunotherapy. *Clinics in perinatology*. 15:755-71, 1988.
17. Speen, C.P., Gahr, M., Schroter, W. : Early diagnosis of neonatal infection. *Monatschr. Kinderheilkunde*, 133(9), 665-8, Sep. 1985 .
18. Hervas, J.A., Alomar, A., Salva, F., et al.: Neonatal sepsis and meningitis in Mallorca, Spain, 1977-1991. *Clin. Infect. Dis.*, 16(5), 719-24, May 1993.
19. Sayek, İ.: Sepsis ve septik şok .In: Kanra G, Akalın E. Enfeksiyon Hastalıkları. Güneş Kitabevi, p:208-216, 1993.
20. Belanti, J.A., Boner, A., Valletta, E.: Immunology of the fetus and newborn. In: *Neonatology*. 3rd ed., Avery GB Lippincot Comp., Philadelphia, pp:850-61, 1987.
21. Baker, C.J., Barret, F.F.: Transmission of group B streptococci among parturient women and their neonates. *J. Pediatr.*, 83:919, 1973.
22. Küçüköyük, Ş. : Sepsis. In: Yenidoğan ve Hastalıkları, p:607-615, 1994.
23. Franciosi, R.A., Knotsman, J.D., Zimmerman, R.R.: Group B streptococcal neonatal and infant infections. *J. Pediatr.*, 82:707, 1973.
24. Baker, C.J., Barret, F.F., Gordon, R.C., et al: Suppurative meningitis due to streptococci of Lancefield group B : A study of 33 infants. *J. Pediatr.*, 82:724, 1973.
25. Isaacman, S.H., Heroman, W.M., Lightsey, A.L. : Purpura fulminans following late-onset group B β hemolytic streptococcal sepsis. *Am. J. Dis. Child.* 138:915, 1984.
26. Christensen, R.D., Harper, T.E., Rholstein, G.: Granulocyte macrophage progenitor cells in term and preterm neonates . *J. Pediatr.*, 109:1047-1051, 1986.

27. Ovalı, F., Dağoğlu, T.: Yenidoğan Sepsisinin Tedavisinde Yeni Yaklaşımlar.In: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 39:363-370 ,1996.
28. Boyer, K.M., Papierniak, C.K.,Gadzala, C.A., et al:Transplacental passage og IgG antibody to group B streptococcus serotype Ia.J.Pediatr.,104:618, 1984.
29. Christensen, K.K., Christensen, P.,Duc, G., et al:Correlation between serum antibody-levels against group B streptococci and gestational age in newborns. Eur.J.Pediatr. , 142:86, 1984.
30. Dillon, H.C.,Khane, S.,Garry, B.M. : Group B streptococcal carriage and disease:A 6-year prospective study.J.Pediatr.,110:31,1987.
31. Melish, M.E.,Glasgow, L.A. : Staphylococcal scalded skin syndrome:The expanded clinical syndrome.J.Pediatr. ,78:958, 1971.
32. Sarff, L.D.,McCracken, G.H.,Schiffer, M.S. : Epidemiology of E.Coli K1 in healthy and diseased newborns.Lancet , 1:1099,1975.
33. Bilgehan, H.:Enterobacter in Clinic Microbiology , Fakülteler Kitabevi, p:64-65 , 1995.
34. Robertson, N.R.C. :Infection in newborn. In:Robertson, N.R.C. Textbook of Neonatology.2nd ed.Longman Group, U.K.Ltd., pp:947-955 ,1992.
35. Segal, G.B.,Oski, F.A. : Hematology of the newborn.In:Williams, W.J., Beutler, E.,Erslev, A.J.,Litchman, M.A.Hematology.4th ed. McGraw Hill Publishing Co., pp:100-109 ,1991.
36. Sabel, K.G.,Hanson, L.A. : The clinical usefulness of C-reactive protein (CRP) determinations in bacterial meningitis and septicemia in infancy.Acta Pediatr.Scand., 63:381 ,1974.
37. Lanser, M.E.,Saba, T.M. : Obsonic fibronectin deficiency and sepsis : cause or effect ? Ann.Surg.,195:340-345 ,1982.
38. Kafetzis, D.A.,Brater, D.C.,Kapiki, A.N. : Treatment of sever neonatal infections with cefotaxime:Efficacy and pharmacokinetics. J.Pediatr., 100:483,1982.
39. Mustafa, M.M.,McCracken, G.H. : Antimicrobial agents in pediatrics. Infec. Dis. Clin. North Am., 3:491,1989.
40. Umana, M.A.,Odio, C.M. , Salas, J.L. : Comparative evaluation of aztreonam / ampicillin versus amicasin / ampicillin in neonates with bacterial infections.

Presented at the 27th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy , New York , October 1987.

- 41.Christensen, R.D.,Rothstein, G.,Anstall, H.B. : Granulocyte transfusions in neonates with bacterial infection , neutropenia and depletion of mature marrow neutrophils . Pediatrics, 70:1,1982.
- 42.Yurdakök, M.,Coşkun, T. : Atibiyotikler.In:Pediatri Yeni Bilgiler,Yeni Görüşler, Güneş Kitabevi , pp:631 ,1995.
- 43.Blumer, J.L. : Carbapenems in Pediatrics.Scan.Infect.Dis.Suppl. 96 p:36-44 , 1995:.
- 44.Jeffrey, L., Blumer, P.H.D. : Pharmacokinetic determinants of carbapenem therapy in neonates and children .In: Ped.Infect.Dis.Journal ,15(8):733-737 , 1996.
- 45.Eshali, N., Ringertz, S.,Nyström, S.,Faxelius, G. : Septicemia with Coagulase Negative Staphylococci in a Neonatal Intensive Care Unit , Acta Pediatr. Scand. Suppl. , 360:127-134, 127-131 , 1989.
- 46.Applebaum, P.C. : Enhanced detection of bacteremia with a new BACTEC resin blood culture medium.J.Clin.Microbio. ,17:48-51 ,1983.
- 47.Grauel, E.L. , Halle, E., Bollmann, R.,Buchholz, P.,Buttenberg, S. : Neonatal Septicemia-Incidence , Etiology and Outcome , Acta Pediatr.Scand.Suppl., 360:113-119, 1989 .
- 48.Tessin, I., Trollfors, B., Thiringer, K. : Incidence and Etiology of Neonatal Septicemia and Meningitis in Western Sweden, 1975-1986. Acta Pediatr.Scand. 79:1023-1030, 1990 .
- 49.Tezcan, N., Tıraş, Ü., Dallar, Y., Tanyer, G., Arıkan, T.,Yıldırım, Y. : Yenidoğan sepsisli 45 olgunun değerlendirilmesi. 8th Ulusal Neonatoloji Kongresi Kitabı, İzmir , p:101 ,1997.
- 50.İlkkın, B. ,Vural, M. ,Özbek, S. ,Yardımcı, D. , Nasıroğlu, Ö. ,Perk Y,İlter, Ö. : Yenidoğan ünitesinde sepsis olgularının değerlendirilmesi. 8th Ulusal Neonatoloji Kongresi Kitabı, İzmir ,100 ,1997.

51. Akçay, T. , Akçagil, Ö. , Aldemir, H., Gemici, H. , Yavuz, C. , Öztürk, H. : Prematürelde Sepsis: 3 yıllık deneyim. 8th Ulusal Neonataloji Kongresi Kitabı, İzmir, 102 ,1997.
52. Gültekin, E. , Güven, F. , Özahi, İ. , Say, A. : Zeynep Kamil Hastanesi Y.Y.B.Ü.'nde izlenen 126 Neonatal Sepsis Olgusu. 8th Ulusal Neonataloji Kongresi Kitabı, İzmir, 103 ,1997.
53. Örs, R. , Bilgen, H. , Özek, E. , Özdemir, C., Korten V, : Y.Y.B.Ü'de Kültür Pozitif Enfeksiyon Oranlarımız. 8th Ulusal Neonataloji Kongresi Kitabı, İzmir ,104 , 1997.
54. Schuler, D. : Safety and efficacy of meropenem in hospitalized children, randomised comparison with cefotaxime, alone and combined with metronizadol or amicasin, meropenem. J.Antimicro.Chemotherapy , 36th suppl. p:99-108 ,Jul 1995.
55. Norrby, S.R. , Newell, P.A. , Faulkner, K.L. , Lesky, W. : Safety profile of meropenem: International experience based on the first 3125 patients treated with meropenem. J.Antimicro.Chemotherapy , 36th suppl. 207-223 ,Jul 1995.
56. Norrby SR. Carbapenems. Med.Clin.North Am., Jul 1995. 745-759.
57. Yu, V.Y. : Neonatal sepsis and infection control policies in Australia . J.Pediatr.Child.Health. 26(5), 252-6 , Oct 1990.
58. Baumgart, S. , Hall, S.E. , Campos, J.M. , Polin, R.A. : Sepsis with coagulase-negative staphylococci in critically ill newborns. Am.J.Dis.Child., 137:5,461-3 , May 1983.
59. Vaidya, U. , Bhave, S. , Hedge, V., Pandit, A.N. : Neonatal septicernia:a reappraisal with special reference to the use of cefotaxime. Indian Pediatr., 28(11) 1265-70 , Nov. 1991.
60. Anand, N.K. , Gupta, A.K. , Mohan, M. , Lamba, I.M. ,Gupta, R. , Srivasta, L. : Coagulase-negative staphylococcal septicemia in newborns. Indian Pediatr., 28(11), 1241-8 , Nov. 1991.
61. Ghiorgis, B. : Neonatal sepsis. Ethiop.Med.J. ,29(4), p:167-73 , Oct.1991.
62. Mondal, G.P. , Raghavan, M. , Bhat, B.V. , Srinivasan, S. : Neonatal septicemia among inborn and outborn babies in a referral hospital . Indian Pediatr. 58(4), 529-33 , Jul-Aug 1991.

63. Van-Reempts, P.J., Van Uvermeire, B., Mahieu, L.M., Vanacker KU :
Clinical experience with ceftriaxone treatment in the neonate.
Chemotherapy, 41(4), 316-22, Jul-Aug 1995.
64. Fisk, K.L.: A review of gentamicin use in neonates. *Neonatal-Netw.*, 12(7),
24-8, Oct 1993
65. Haruta, I., uhkura, K., Kuroki, S., Yamamoto, H., Yoshioka, M., Kobayashi,
Y.: Clinical evaluation of ceftazidime in infections in neonates and
premature infants. *Jpn-J-antibiot.*, 39(8), 2163-70, Aug 1986
66. Ziccardi, M.R., Marca, L., Console, V. : Epidemics Of *Staphylococcus*
aureus in a neonatal care units. *Pediatr-Med-Chil.*, 8(6), 877-80, Nov-Dec
1986