

Yenidoğan Sepsislerinin Tedavisinde Ampisilin/Sefotaksim İle Ampisilin/Amikasin Etkinliklerinin Karşılaştırılması

THE COMPARISON OF AMPICILLINE/CEFOTAXIME AND AMPICILLINE/AMICASINE EFFICACY IN THE TREATMENT OF NEONATAL SEPSIS

Ömer CEVİT*, Ayça TÖREL ERGÜR*, M. Zahir BAKICI**, Dilara İÇAĞASIOĞLU***, Gülden KAFALI***, Asım GÜLTEKİN****, Fatoş TANZER****

* Yrd.Doç.Dr., Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,

** Doç.Dr., Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji AD,

*** Doç.Dr., Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,

**** Prof. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, SİVAS

Özet

Yenidoğan sepsislerinde mortalite oranı yoğun bakımdaki gelişmelere etkili ve uygun antibiyotiklerin kullanımına karşın hala yüksektir. Antibiyotik kombinasyonlarının etkinliğinin karşılaştırıldığı bu çalışmada, 1995 ile 1998 yılları arası, kan kültüründe üreme saptanan 121 yenidoğan sepsis olgusundan 59'unda ampisilin/sefotaksim ve 62'sinde ampisilin/amikasin kombinasyonu kullanıldı. *E.coli*, koagülaz negatif stafilokok ve enterobakterler en sık saptanan etkenler olup tüm izolatların %80'ini oluşturmaktaydı. Mortalite oranı tüm grupta %23.1 iken, ampisilin/sefotaksim alanlarda %20.3, ampisilin/amikasin alanlarda %25.8 idi ($p>0.05$). Elde edilen 121 izolattan 47 (%38.8)'i ampisilin/sefotaksim kombinasyonuna, 101 (%83.5)'i ampisilin/amikasin kombinasyonuna duyarlı idi ($p<0.01$). Mortaliteyi olumsuz yönde etkileyen risk faktörleri prematüre doğum, akut böbrek yetmezliği, hipoksik iskemik ensefalopati, mekonyum aspirasyon sendromu, konjenital anomali ve nekrotizan enterokolit idi.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan sepsisi, Mortalite oranı

T Klin Pediatr 1999, 8:139-142

Yenidoğan sepsisi yaşamı tehdit eden önemli bir hastalık olup, sıklığı bin canlı doğumda bir ile on

Geliş Tarihi: 23.12.1998

Yazışma Adresi: Dr.Ömer CEVİT
Mevlana mahallesi, Salih Aşık Caddesi
Sena sitesi C-Blok No:3
58040, SİVAS

T Kim J Pediatr 1999, 8

Summary

The mortality of neonatal sepsis remains high inspite of management with prompt administration of potent antibiotics and intensive supportive measures. In this study, we investigated the effectiveness of two antibiotic combinations in the treatment of 121 neonatal sepsis proven by blood culture, between 1995 and 1998. We used ampicilline/cefotaxime combination in 59 neonate and ampicilline/amicasine combination in 62 neonate. *E.coli*, coagulase negative staphylococcus and enterobacter were the most common identified organisms and accounted for almost 80% of all bacterial isolates. The overall mortality rate in neonatal sepsis was 23.1 percent. Mortality rate was not different in the group receiving ampicilline/cefotaxime combination compared with the group receiving ampicilline/amicasine combination (20.3 versus 25.8%). Forty-seven (38.8%) of 121 isolates had susceptibility to ampicilline/cefotaxime combination and one-hundred and one (83.5%) of 121 isolates had susceptibility to ampicilline/amicasine combination ($p<0.01$). Factors that adversely influenced the mortality rate were prematurity, acute renal failure, hypoxic ischemic encephalopathy, meconium aspiration syndrome, congenital anomaly and necrotizing enterocolitis.

Key Words: Neonatal sepsis, Mortality rate

T Klin J Pediatr 1999, 8:139-142

arası değişmektedir (1,2). Son yıllarda yenidoğan sepsisini tanımlama ve tedavi yöntemlerinde önemli gelişmeler sağlanmakla birlikte mortalite oranı %20-75 arasında bildirilmektedir (3,4). Hastalığın ilk belirtileri sıklıkla spesifik değildir ve klinik seyir hızla kötüleşebilir. Bu nedenle yenidoğan bir bebekte sepsisten şüphelenildiğinde gerekli kültürler (kan, beyin omurilik sıvısı (BOS), göbek, idrar

139

vs) alındıktan hemen sonra sonuçlar beklenmeden ampirik olarak antibiyotikler başlanır. En sık kullanılan antibiyotik kombinasyonu ampisilinle birlikte aminoglikozid ya da üçüncü kuşak sefalosporinlerdir (5,6).

Bu çalışmada 3 yıllık sürede yenidoğan sepsisi tanısı alan ve kan kültüründe üreme saptanan 121 bebekte ampisilin+sefotaksim ile ampisilin+amikasin tedavi kombinasyonlarının etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç-Yöntem

Çalışmaya Yenidoğan Ünitemizde Kasım 1995 ile Kasım 1998 tarihleri arası sepsis tanısı alan ve kan kültüründe üreme saptanan 121 bebek alındı. Töllner (7) tarafından tanımlanan, Oygür ve arkadaşlarının (8) modifiye ettikleri, sepsis kriterlerine göre sepsis tanısı konuldu. Sepsise neden olan patojenin belirlenmesi için kan kültürleri alındıktan sonra en az 7 gün tedavi uygulandı. Modifiye Töllner sepsis kriterlerine göre sepsis tanısı konulan ve ampirik antibiyotik tedavisi başlanan 121 yenidoğandan 59'una ampisilin (100mg/kg/gün, dört dozda intravenöz) ile sefotaksim (100mg/kg/gün, iki dozda intravenöz), 62'sine ampisilin aynı dozda ile amikasin (15 mg/kg/gün, üç dozda intravenöz) başlandı.

İstatiksel değerlendirmelerde khi-kare ve Student-t testi kullanıldı ve p<0.05 anlamlı kabul edildi. Elde edilen değerler ortalama±SD olarak verildi.

Bulgular

Yenidoğan sepsisi ön tanısı ile yatırılan ve kan kültürü alınan 265 olgunun 121'inin (%45.7) kan kültüründe üreme saptandı. Kan kültüründe üreme saptanan olguların gebelik yaşları 28-40 hafta (38.4±1.9 hafta), doğum ağırlıkları 1100-4750 g (2944±740 g) idi. Her iki tedavi grubu arasında gebelik haftası, prematüre doğum oranı, doğum ağırlığı ve cinsiyet dağılımı açısından farklılık saptanmadı (Tablo 1). Kan kültürlerinden elde edilen izolatların sıklıkları ve ampisilin+sefotaksim ve ampisilin+amikasin duyarlılıkları incelendi (Tablo 2 ve 3). Mortalite oranı ampisilin+sefotaksim tedavi grubunda %20.3 (n=12) iken, ampisilin+ amikasin tedavi grubunda %25.8 (n=16) idi (p>0.05). Mortaliteyi etkileyen ek risk faktörleri Tablo 4'de her iki tedavi grubunda karşılaştırıldı (p>0.05).

Tablo 1. Çalışma grubuna ait genel veriler

Parametre	tüm grup	Ampisilin/ Sefotaksim grup	Ampisilin/ Amikasin grup
Vücut ağırlığı	2944±740	2937±624	2950±841
Gebelik yaşı	38.4Ü.9	38.6±1.5	38.3±2.2
Prematüre/Matür	33/88	16/43	17/45
Cinsiyet E/K	82/39	39/20	43/19

Tablo 2. Kültürlerde üretilen etkenlerin sıklıklarına göre dağılımı

Etken	Sayı (%)
E. coli	64 (52.9)
KNS	21 (17.4)
Enterobacter	11 (9.1)
Serratia	9(7.3)
Klebsiella	6(5)
Proteus	2(1.7)
Pseudomonas	2(1.7)
Staph aureus	1 (0.8)
Enterococcus	1 (0.8)
Basillus suptilus	1 (0.8)
Salmonella	1 (0.8)
a-hem-strept.	1 (0.8)
Xanthomonas maltophilia	1 (0.8)

Tablo 3. Kan kültürü izolatlanmn antibiyotik kombinasyonlarına duyarlılıkları

Etken	Ampisilin+ sefotaksim	Ampisilin+ amikasin
E. coli	25/64(39.1)	52/64 (81.3)
KNS	12/21 (57.1)	18/21 (85.7)
Enterobacter	1/11(9.1)	9/11(81.8)
Serratia	0/9 (0)	8/9 (88.9)
Klebsiella	2/6 (33.3)	6/6 (100)
Proteus	2/2 (100)	2/2 (100)
Pseudomonas	2/2 (100)	2/2 (100)
Staph aureus	0/1 (0)	0/1 (0)
Enterococcus	0/1 (0)	0/1 (0)
Basillus suptilus	1/1 (100)	1/1 (100)
Salmonella	0/1 (0)	1/1 (100)
a-hem-strept.	1/1 (100)	1/1 (100)
Xanthomonas maltophilia	1/1(100)	1/1(100)
Toplam*	47/121 (38.8)	101/121 (83.5)

* p<0.01

Tablo 4. Mortaliteye katkıda bulunan faktörler

Mortalite nedeni	Ampisilin+sefotaksim	Ampisilin+amikasin	Toplam vaka sayısı
Prematürite, HMH*, İKK**	4	6	10
Anoksik doğum	7	6	13
Akut böbrek yetmezliği	3	3	6
Nekrotizan enterokolit	-	1	1
Mekonyum aspirasyon sendromu	1	4	5
Konjenital anomali (VSD, Yank damak, göğüs anomali)	1	2	3
Toplam	16	22	38

* Hyalen membran hastalığı

**Intrakraniyal kanama

Tartışma

Sepsis etkenleri coğrafik bölgeye ve özellikle zamana göre değişiklik gösterebilmektedir (9). Yapılan çalışmalarda A grubu streptokokların 1930Tu, E. coli'nin 1940'h ve 1960'lı, S. aureus'un 1950'li, B grubu streptokokların 1970'li, E. coli ve B grubu streptokokların 1980'li yıllarda en önemli ve sık sepsis etkeni oldukları saptanmışlardır (10). Ülkemizde yenidoğan sepsislerinde etyolojik ajanı belirlemeye yönelik çalışmalarda E.coli ve staphylococ'ların en sık görülen etkenler oldukları bildirilmiştir (8,11). Olgularımızda E.coli (%52.9) ilk sırada yer alırken, koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) (%17.4) ve enterobakterler (%9.1) bunu izlemişlerdir. Laboratuvar üretme teknik imkanlarımızın yetersizliği nedeniyle yenidoğan sepsis etkenleri arasında B grubu streptokokların oranı konusunda yorum yapmak mümkün olmamıştır.

Güvenli ve etkili bir antimikrobiyal ilaç kombinasyonu yenidoğan sepsisine bağlı mortaliteyi belirgin biçimde azaltacaktır. Yenidoğan sepsisinde ampirik olarak kullanılacak ideal bir antibiyotik ya da antibiyotik kombinasyonunun olası bakteriyel ajanlara karşı etkisi tam olmalı ve yan etkisi olmamalıdır. Yenidoğan bebekler bakteriyel enfeksiyonlara oldukça duyarlı olduklarından, sepsisten şüphelenildiğinde bile antibiyotik başlanmalıdır (10). Yenidoğan sepsisinin ampirik tedavisinde ampisilin ile birlikte aminoglikozidler veya 3. kuşak sefalosporinler rutin olarak çok sık olarak kullanılmaktadır (5,10,12-14). Yenidoğan sepsisinde ampirik antibiyotik tedavisi olarak sefotaksim kullanılan yoğun bakım ünitelerinde sefotaksime dirençli bakterilerin oranının arttığı bildirilmektedir

(6). Ayrıca sefotaksimi ampirik yenidoğan sepsis tedavisinde kullanan ünitelerde yenidoğan sepsis etkenlerinden enterobakter türlerinin daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir (15). Çalışma süresince kan kültürlerinde elde edilen izolatların invitro duyarlılığı ampisilin+sefotaksim kombinasyonunda %38.8, ampisilin+amikasin kombinasyonunda %83.5 idi. Bu durum ampisilin+ amikasin kombinasyonunun, ampisilin+sefotaksim kombinasyonuna invitro olarak üstün olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda sepsis etkenleri içerisinde enterobakterlerin oranının %9.1 olarak bulunması, yenidoğan ünitemizde sepsisin ampirik tedavisinde sefotaksimi sık kullanmamızın bir sonucu olabilir.

Yenidoğan sepsisinde mortalite oranı tedavide antibiyotiklerin kullanılmadığı dönemlerde %90'ın üzerinde seyrederken antibiyotiklerin kullanılmasından sonra düşmüştür (14). Bununla birlikte mortalite oranı % 13-50 arası değişmekle birlikte hala yüksektir. Özellikle ek bir risk faktörünün varlığında mortalite oranı oldukça yüksek seyretmektedir (4,9,13,16-18). Çalışmamızda mortalite oranı ampisilin+sefotaksim kombinasyonunda %20.3, ampisilin+amikasin kombinasyonunda %25.8 olup gruplar arası fark anlamsız idi. Tüm grupta bulduğumuz %23.1'lik mortalite oranı Wiese'in (19) bulduğu %8'lik mortalite oranından oldukça yüksek, Freedman ve arkadaşlarının (20) buldukları %26'lık mortalite oranıyla benzer, Samancı ve arkadaşlarının (11) buldukları %44.2'lik mortalite oranından düşüktür. Mortalite oranını etkileyen en önemli risk faktörlerinin prematüre doğum, anoksik doğum, mekonyum aspi-

rasyon sendromu, akut böbrek yetmezliği ve ek konjenital anomaliler olduğu bildirilmektedir (4,6,11,13). Çalışmamızda her iki tedavi grubunda da tek başına yenidoğan sepsisinin mortaliteye önemli katkıda bulunmadığı gözlemlendi. Bununla birlikte yaptığımız çalışma ek risk faktörlerin varlığında sepsis mortalitesinin yüksek olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak yenidoğan sepsislerinde E.coli, KNS ve enterobakter'ler en sık görülen etkenleri oluşturmaktadırlar. Yenidoğan sepsislerinde mortalite oranı hala yüksek olup ek risk faktörlerinin varlığı bu oranı artırmaktadır. Yenidoğan sepsislerinin ampirik tedavisinde kullanılan her iki antibiyotik kombinasyonu (ampisilin+sefotaksim ve ampisilin+amikasin) benzer oranlarda yüksek başarı ve tolerasyon sağlanmıştır. Bununla birlikte ampisilin+sefotaksim kombinasyonuna invitro olarak belirgin direnç gelişimi gözönünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

- Ovalı F, Dağoğlu T. Yenidoğan sepsisinin tedavisinde yeni yaklaşımlar. Çocuk Sağ Hast Derg 1996; 39: 363-70.
- Sklavunu-Tsurutsoglu S, Gatzola-Karaveli M, Hatzioannidis K, Tsurutsoglu G. Efficacy of aztreonam in the treatment of neonatal sepsis. Rev Infect Dis 1991; 13: 591-3.
- Katz S, Dolfen T, Eliakim A. The prevention and treatment of perinatal sepsis in a neonatal intensive care unit. Pediatr Surg Int 1994; 9: 467-470.
- Siegel JD, McCracken GH. Sepsis neonatorum. N Engl J Med 1981; 304: 642-7.
- Simon C, Schroder H, Beyer C, Zerbst T. Neonatal sepsis in an intensive care unit and results of treatment. Infection 1991; 19: 146-9.
- Hall MA, Beech RC, Seal DV. The use of cefotaxime for treating suspected neonatal sepsis: 2 years experience. J Hosp Infect 1986; 8: 57-63.
- Töllner U. Early diagnosis of septicemia in the newborn. Eur J Pediatr 1982; 138: 331-7.
- Oygür N, Öztürk E, Yeğin O, Ertuğ H, Bircan I, Gür Güven A. Yenidoğan sepsisinin modifiye Töllner metodu ile değerlendirilmesi. Çocuk Sağ Hast Derg 1991; 34: 193-204.
- Haque KN, Chagia AH, Shaheed MM. Half a decade of neonatal sepsis, Riyadh, Saudi Arabia. J Trop Pediatr 1990; 36: 20-3.
- Yu V Y H. Neonatal sepsis and infection control policies in Australia. J Paediatr Child Health 1990; 26: 252-6.
- Samancı N, Ovalı F, Akdoğan Z, Dağoğlu T. Neonatal septicemia in a neonatal intensive care unit. Turk J Pediatr 1997; 39: 185-93.
- Paul VK, Singh M. Diagnosis and treatment of neonatal sepsis. Indian Pediatr 1986; 23: 1023-35.
- Geme JWS, Polin RA. Neonatal sepsis: progress in diagnosis and management. Drugs 1988; 36: 784-800.
- Starr SE. Antimicrobial therapy of bacterial sepsis in the newborn infant. J Pediatr 1985; 106: 1043-48.
- Spritzer R, Kamp HJVD, Dzoljic G, Sauer PJJ. Five years of cefotaxime use in a neonatal intensive care unit. Pediatr Infect Dis J 1990; 9: 92-6.
- Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the national institute of child health and human development neonatal research network. J Pediatr 1996; 129: 63-71.
- EM S, Gering B, Bartmann P, Högl J, Pohlandt F. C-reactive protein is a useful marker for guiding duration of antibiotic therapy in suspected neonatal bacterial infection. Pediatrics 1997; 99: 216-21.
- Ünüvar E, Çelenk Çoban A. Yenidoğan sepsisinde hematolojik bulgular, İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası 1996; 59: 60-3.
- Wiese G. Treatment of neonatal sepsis with ceftriaxone/gentamicin and with azlocillin/gentamicin: a clinical comparison of efficacy and tolerability. Chemotherapy 1988; 34: 158-63.
- Freedman RM, Ingram DL, Gross I, Ehrenkranz RA, Warshaw JB, Baltimore RS. A half century of neonatal sepsis at Yale. Am J Dis Child 1981; 135: 140-4.