

# Sepsisli Prematüre Bebeklerde Sefoperazon-Sulbaktam Kullanımı

THE EFFICACY OF CEPHAPERASONE-SULBACTAM IN PREMATURELY BORN INFANTS

Müjgan İBRAHİMHAKKIOĞLU\*, Resmîye ORAL\*\*, Ülkü TIRAŞ\*, Ali DİNÇOĞUZ\*\*\*, Sezin SÜMER\*\*, M.Emin GÖKSOY\*\*\*\*

\* Dr.,Dr.Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Başasist.,  
\*\* Dr.,Dr.Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Şef Yard.,  
\*\*\* Dr.,Dr.Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Asist.,  
\*\*\*\* Dr.,Dr.Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Şefi, İZMİR

## ÖZET

Bu çalışmada Yenidoğan Kliniği Prematüre Bölümünde klinik ve laboratuvar bulguları ile sepsis tanısı konmuş 30 olgunun (12 kız, 18 erkek) sefoperazon/sulbaktam sağaltımına yanıtı incelenmiştir. Olguların gestasyon yaşı 31-37 hafta, doğum ağırlığı 1300-2500 gram arasında değişmektedir. Olguların %76'sı yaşamının ilk günü hastaneye kabul edilmiştir. Olguların %54'ünde sepsis hastane kaynaklı olup, %46'sında toplumdan kazanılmıştır. İlk kan kültüründe %63 oranında üreme saptanmıştır. Üreme olan kan kültürlerinde en sık olarak (%46) Klebsiella pneumoniae izole edilmiştir; bunu sıklık sırasına göre Escherichia coli (%18), alfa hemolitik streptokok (%15), B grubu streptokok (%12) ve diğer bakteriler (%9) izlemiştir. Servisimizde sepsis tedavisinde rutin olarak uygulanan ampisilin/aminoglikozid kombinasyonu ile klinik ve laboratuvar bulguları kontrol altına alınamayan bu olgularda sefoperazon/sulbaktam tedavisi ile %67 olguda tam, %20 olguda kısmi iyileşme elde edilerek %87 oranında yanıt alınmıştır. Olguların 4'ü (%13) yanıt alınamayıp kaybedilmiştir. Ölen bu hastaların ikisi asfiktik doğum ve hyalen membran hastalığı gibi sepsis dışı nedenlerle öldüğü için gerçek tedavi başarısızlığı %6.5 olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışma ile konvansiyonel tedaviye dirençli prematüre sepsislerinde sefoperazon/sulbaktamın etkili bir seçenek olabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar KellmelenSepsis, Prematüre, Sefoperazon-sulbaktam

T Klin Pediatri 1996, 5:132-135

Prematüre doğan bebekler, anatomik, fizyolojik ve biyokimyasal işlevlerindeki yetersizlikler nedeniyle ekstraterin yaşamda birçok sorun yaşamaktadırlar. Neonatal sepsis de bu sorunların başında gelmektedir. Bir yandan prematürelerin immün direncinin düşük olması, öte yandan beslenmede güçlük, sıkça yapılan int-

Geliş Tarihi: 20.02.1995

Yazışma Adresi: Dr.Müjgan İBRAHİMHAKKIOĞLU  
Dr.Behçet Uz Çocuk Hastanesi  
Yenidoğan Servisi  
Alsancak, İZMİR

•f9-25 Haziran 1994 tarihleri arasında yapılan Ankem Kongresi'nde sunulmuştur.

## SUMMARY

The clinical and laboratory responses to cephaloperasone-sulbactam treatment of 30 premature septic infants (12 girl, 18 boys) were evaluated in this study. The gestational ages of the infants ranged between 31-37 weeks, and birth weights ranged between 1300-2500 grams. 76% of the cases was admitted on the first day of life. Infection was community acquired in 46%, and nosocomial in isolated in 46%, E.Coli in 18%, cc-hemolytic streptococcus in 15%, and Group B streptococcus in 12%, of the cultured specimens. Cephaloperasone/sulbactam was initiated in patients who failed to respond to conventional ampicillin+aminoglycoside treatment. With this treatment 67% achieved complete response and 20% partial response summing up to 87%, response rate. Four hypoxic ischemic encephalopathy and hyalen membrane disease, therefore, true treatment failure was 6.5%. We conclude that cephaloperasone/sulbactam may be an effective alternative in septic premature infants falling to respond to conventional antibiotherapy.

Key Words: Septicemia, Prematurity, Cephaloperasone-sulbactam

T Klin J Pediatr 1996, 5:132-135

ravenöz girişim, mekanik ventilasyon ve "exchange" transfüzyon gibi uygulamalar enfeksiyona zemin hazırlamaktadır. Uzun süreli hospitalizasyon nedeniyle hastaneden kazanılmış enfeksiyon ajanları konvansiyonel antibiyotiklere dirençli olmakta ve bundan dolayı sepsis sağaltımı prematüre ünitelerinde sorun oluşturmaya devam etmektedir (1-3). Biz de bundan yola çıkarak yenidoğan kliniği prematüre ünitemizde konvansiyonel tedaviye dirençli 30 sepsisli olgunun sefoperazon-sulbaktama verdikleri yanıtı araştırdık.

## OLGULAR VE YÖNTEM

Yenidoğan Kliniği Prematüre Bölümü'nde 29/06/1993-31/12/1993 tarihleri arasında yatan 108 sepsisli olgudan 30 sepsis tanılı prematüre çalışma kap-

samına alınmıştır. Olguların 12'si (%40) kız, 18i (%60) erkektir. Doğum ağırlıkları 1995±317 gr (1300-2500), Ballard yöntemi ile saptanan gestasyon yaşı 34±2 (31-37) haftadır. Genel durum bozukluğu, beslenmede isteksizlik, kusma, yenidoğan reflekslerinde bozulma, apne, takipne, letarji gibi bulgular sepsisin klinik bulguları lehine değerlendirilmiş ve bu bulguları gösteren olgulardan hemen kan kültürü ve diğer laboratuvar tetkikleri alınmıştır. Beyaz küre sayısının 25.000/mm<sup>3</sup> üzerinde veya 3500/mm<sup>3</sup> altında olması, bant/nötrofil oranının 0.2'nin üzerinde bulunması, trombositopeni varlığı (100.000/mm<sup>3</sup>'ün altı), mikrosedimentasyon yüksekliği (15 mm/saat üzeri), CRP pozitifliği (0.8 mg/dl üzeri) ve kan kültüründe üreme olması kesin sepsis tanısını koydurmuştur (4-7).

Sepsisi destekleyen klinik ve laboratuvar bulguları olan olgulara kültür sonuçları çıkana kadar ampisilin 150 mg/kg/gün 3 dozda ve gentamisin 5-7.5 mg/kg/gün 2 dozda intravenöz başlanmıştır. Antibiyotik değişikliği kan kültür sonucuna, klinik ve diğer laboratuvar bulguları izlemine göre yapılmıştır. Ampisilin+aminoglikozid tedavisi almakta olan kuşkulu sepsisli olgulardan üç gün içinde klinik ve laboratuvar bulguları itibarıyla düzelmeye görülmeyen 30 olguya sefoperazon/sulbaktam 40/mg/kg dozda iki defa verilmek üzere IV olarak başlanmıştır. Olguların laboratuvar bulguları ile mortalite arasında ilişki araştırılmış ve tedaviye yanıt oranları belirlenmiştir. Olguların tedaviye klinik ve laboratuvar bulgularıyla hiç bir yanıt vermeyip ölmesi ya da ilaç değişikliği gerekmesi yanıtızsızlık, kısmen laboratuvar ve klinik düzelmeye göstermesine karşın kan kültüründe üreme olup ilaç değişikliği yapılması veya ek antibiyotik başlanması kısmi yanıt, mevcut tedavi ile tam düzelmeye elde edilmesi tam yanıt olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca endikasyon konulduğunda olgulara kan veya plazma transfüzyonu yapılmış, total parenteral beslenme uygulanmıştır. İstatistiksel değerlendirme student-t testi ve X<sup>2</sup> testi ile yapılmıştır.

## BULGULAR

Olguların %76'sı (23 bebek) doğar doğmaz hastanemize kabul edilmiş, %24'ü (7 bebek) ise 2-8. günler arasında yatırılmıştır. İlk 3 gün içinde başlayan enfeksiyonlar doğumdan veya doğum odasından kazanılmış, erken sepsis olarak kabul edilmiş, 14 olgumuz (%46) erken sepsis olarak değerlendirilmiştir. 16 olguda ise (%54) enfeksiyon hastaneye yatıştan 4-20 (4.6+4) gün sonra ortaya çıkmış ve bu nedenle hastane enfeksiyonu olarak değerlendirilmiştir. Erken sepsis olarak değer-

lendirilen 14 prematüre olgunun 8 tanesinde erken sepsis risk faktörü erken membran rüptürü, 2 tanesinde ise korioamnionit olarak bulunmaktadır.

Yapılan laboratuvar tetkiklerinden beyaz küre sayısı 2400-31.200/mm<sup>3</sup> (15.662+7751) arasında değişmektedir. Beyaz küre sayısı ile mortalite arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Bant/PNL oranı 0.12-0.66 (0.31±0.17) arasında değişmektedir. Stab/PNL oranı ile mortalite arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Trombosit sayısı 60.000-421.000/mm<sup>3</sup> (115.490±23.000) arasında olup mortalite ile istatistiksel anlamlı bir ilişki göstermemiştir.

Mikrosedimentasyon hızı 4-30 mm/s (16±5), CRP ise 0.95/10.9 mg/dl (6.09+2.3) arasında değişmektedir. Sedimentasyon hızı ve CRP değerleri ile de mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Olgulardan alınan kan kültürlerinde sıklık sırasına göre Klebsiella pneumoniae (%46), Escherichia coli (%18), alfa hemolitik streptokok (%15), B grubu streptokok (%12) ve diğer bakteriler (%9) üremiştir. Alınan idrar kültürlerinden 3 tanesinde Escherichia coli, gaita kültürlerinin 7 tanesinde (%23) Salmonella grubu bakteri üremiştir. Antibiyogram sonuçları ve kan kültüründe üreyen bakterilerin antibiyotik dirençleri Tablo 1 ve 2'de verilmiştir. Görüldüğü gibi üreyen bakteriler, özellikle Klebsiella pneumoniae sefoperazon/sulbaktam, amikasin, netilmisin dışındaki antibiyotiklere yüksek direnç göstermektedir.

Tablo 1. Kan kültürü antibiyogram sonuçları

Antibiyotik	Direnç (%)	Orta duyarlı (%)	Duyarlı (%)
Penisilin	96.55	1.15	2.30
Piperasilin	84.71	10.59	4.71
Ampisilin	97.37	0	2.63
Gentamisin	80	6	14
Netilmisin	23.81	10.71	65.48
Tobramisin	50	13.64	36.66
Amikasin	18.57	15.71	65.71
Vankomisin	78.95	0	21.05
Seftazidim	66.67	4.60	28.74
Sefazolin	87.80	0	12.20
Seftriakson	29.17	70.83	0
Sefotaksim	75	0	25
Sefadroksil	58	6	36
Sefuroksim	50	50	0
Sefoperazon-sulbaktam	12.28	3.51	84.21

Tablo 2. Kan kültüründe üreyen organizmaların antibiyogram dirençleri (%)

	Seftazidim	Seftriakson	Sefotaksim	Amikasin	Netilmisin	Sefoperazon-sulbaktam
Klebsiella	72	64	70	23	39	10
E.coli	38	56	68	27	79	5
a hem strep.	19	10	27	19	41	9
B grubu strep.	67	55	41	23	42	8

Sepsis tanısı konduktan sonra yapılan ponksiyonlarda 5 olguda menenjit bulgularına rastlanmış, ancak BOS kültüründe üreme olmamıştır. Menenjit saptanan olgularla, diğer olgular arasında mortalite sıklığı açısından istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $X^2$  testi,  $p>0.05$ ). Sefoperazon/sulbaktam uygulanan 30 olgunun %67'sinde (n:20) tam, %20'sinde (n:6) kısmi iyileşme saptanmış. 4 hastada (%13) yanıt alınamayıp kaybedilmişlerdir. Kaybedilen olguların tümünün kan kültüründe *Klebsiella pneumoniae* üremiştir. Ölen olguların kan kültüründe üreyen *Klebsiella pneumoniae* 2 olguda sefoperazon/sulbaktama duyarlı iken, ikisinde dirençlidir, iki olguda ayrıca asfiktik doğum ve hyalen membran hastalığı saptanmıştır ve klinik, laboratuvar izlemleriyle bu olguların primer hastalığa bağlı öldüğüne karar verilmiştir. Böylece gerçek tedavi başarısızlığı %6.5 olarak belirlenmiştir.

### TARTIŞMA

Son yıllarda prematüre izlemi ve yoğun bakım konularında oldukça fazla yol alınmış olmasına karşın sepsis, yenidoğan ve prematüre ünitelerinde sorun olmaya devam etmekte ve mortalite nedenlerinin başında gelmektedir. Sepsis sıklığı ülkeden ülkeye değişim göstermekle birlikte yenidoğanlarda 1/1000, prematürelere ise 1/250'dir (4,5). Bu oranlar predispozan faktörlerin varlığı ve bakımın kalitesi ile değişim göstermektedir.

Prematüre doğum, erken membran rüptürü, korioamniyotitis gibi birçok prenatal ve intrapartum obstetrik sorunlar yenidoğanda enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Prenatal dönemde maternal bakteriyemiye bağlı transplental geçiş söz konusu olabilmektedir (8). Enfekte amniyotik sıvısının aspirasyonu ile özellikle gram negatif enterik mikroorganizmalar, *Staphylococcus aureus*, B grubu streptokoklar, streptococcus fekalis, streptococcus pneumoniae ve anaerobik mikroorganizmalar sepsis etkeni olarak izole edilmektedir (9-11). Bu çalışmadaki kan kültüründe üreyen bakteri dağılımı sırasıyla *Klebsiella pneumoniae*, *E.Coli*, a hemolitik streptokok ve B grubu streptokoktur. B grubu streptokokların yeni keşfedilmiş kapsüller serotipi tip V yenidoğanda ağır enfeksiyonlara neden olmaktadır (12). Ascher'in yaptığı bir çalışmada grup B streptokokların neden olduğu akut korioamniyotisi olgularda intrapartum antibiyotik kullanımının doğumdan sonra bebeklerde görülen enfeksiyonu önleyemediğini ortaya koymuştur (8). Ancak Bosch ve arkadaşları tam tersi sonuç bildirmektedir (13).

Postnatal dönemde enfeksiyon etkeni doğum odasından veya havadan kontakt yolla alınabilir. Canlandırma gereçleri, respiratörler, inkübatörler, göbek kateterleri, hatta nazogastrik sondalar bulaşma kaynağı olabilir. Yapılan bir çalışmada özellikle 37 haftanın ve 2500 gramın altındaki yoğun bakım tedavisi gören olgularda hastane enfeksiyonu olarak *acinetobacter* grubunun daha sık etken olduğu ve mortalitenin yükseldiği ortaya konmuştur (14). Bizim çalışmamızda *Klebsiella pneumoniae* özellikle asfiksisi, respiratuvar dis-

tres gibi yoğun manipülasyon gerektiren olgularda üremiştir.

Sepsis tanı kriterlerinin en güvenilir olan kan kültürü sonuçlarımız incelendiğinde *K.pneumoniae*'nin %46 ile ilk sırayı aldığı, bunu *E.coli*, oc-hemolitik streptokok ve B grubu streptokokların izlediği görülmektedir. İspanya'da yapılan ve 1977-1991 yıllarını kapsayan retrospektif bir çalışmada kan kültürlerinde 1977-1984 yılları arasında *K.pneumoniae* en sık izole edilirken, daha sonraki yıllarda grup B streptokok ve *S.epidermidis* ön plana çıktığı saptanmıştır (15). Gökalp ve arkadaşlarının yaptıkları 73 yenidoğanı kapsayan bir başka çalışmada en sık stafilokok ürettiği bildirilmiştir (16). 36 sepsisli yenidoğanın kan kültürünün irdelendiği Aysev'in yaptığı bir başka çalışmada ise *Klebsiella türleri* birinci sıklıkta gösterilmiştir (17).

Nozokomiyal enfeksiyon diye adlandırılan hastaneden kazanılmış enfeksiyon ajanları birçok antibiyotik kombinasyonuna direnç göstermektedir (Tablo 1). Kültürsay'ın yaptığı 5 yıllık araştırmayı kapsayan bir çalışmada, *Klebsiella* hastane enfeksiyonlarından sorumlu ajanların başında gelmektedir ve ampisilin, netilmisin, gentamisin gibi ilaçlara direnç bildirilmektedir (1). Satar ve arkadaşlarının Çukurova Üniversitesi'nde yaptığı 2.5 yıllık çalışmanın sonuçları da bu verileri destekler niteliktedir (2). Buna karşın Ondokuz Mayıs Üniversitesi'nde yapılan ve benzer yılları kapsayan retrospektif bir çalışmada ise hastane enfeksiyonlarında *Enterobacter* en başta gelmekte, *Klebsiella*'nın adı bile geçmemektedir (3). Bu durum yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki floranın zamana ve ortama göre değişim gösterdiği, ilaç seçiminde o hastanede yapılan çalışmaların göz önünde tutulması gerçeğini bir kez daha vurgulamaktadır. Son yıllarda p-laktamaz üreten mikroorganizmalar ile oluşan yenidoğan sepsislerinde konvansiyonel tedavide kullanılan ampisilin/aminoglikozid kombinasyonu etkisiz kalmaktadır. Antibiyotiklere karşı gelişen bu direnç mortalite ve morbiditesi zaten yüksek olan sepsis gibi bir tablonun prognozunu daha da kötüye götürmektedir. Üçüncü kuşak sefalosporinlerle oldukça iyi sonuçlar rapor edilmiş olmasına karşın (18), p-laktamaz üreten mikroorganizmaların 3.kuşak sefalosporinlere gün geçtikçe artan direnç geliştirdiği invivo ve invitro çalışmalarla ortaya konmaktadır (16,19). Bizim çalışmamızda da kan kültüründe üreyen mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı direnci incelendiğinde (Tablo 2) özellikle *K.pneumoniae*'nin 3.kuşak sefalosporinlere karşı direnç kazandığı görülmektedir. Bu nedenle yoğun bakım ünitelerinde sorun oluşturan *Klebsiella* sepsislerinin tedavisi gün geçtikçe zorlaşmaktadır. Bu durumda beraberinde yeni tedavi arayışları konusunu gündeme getirmektedir (20).

Bu bilgilerin ışığı altında, sefoperazon-sulbaktam kullandığımız sepsisli prematüre olguların %67'sinde tam, %20'sinde kısmi iyileşme elde edilerek %87 oranında yanıt alınmıştır. Dört olguda (%13) yanıt alınamayıp kaybedilmişlerdir. Ancak bu hastalardan 2'si asfiktik doğum ve hyalen membran hastalığı gibi sepsis dışı ne-

derilerden ölmüştür, bu nedenle gerçek tedavi başarısızlığı %6.5'tur.

Bu sonuçlarla tedaviye dirençli sepsisli prematüre olgularda sefoperazon-sulbaktamın başvurulabilecek bir seçenek olduğu düşünülmüştür.

#### KAYNAKLAR

1. Kültürsay N. Yenidoğan hastane enfeksiyonları. XXX.Türk Pediatri ve II.Ulusal Neonatoloji Kongresi, 14-18 Haziran, 1993, İstanbul.
2. Satar M, Atıcı A, Yılmaz M. Yenidoğan ünitesinde hastane enfeksiyonları. XXX.Türk Pediatri ve II.Ulusal Neonatoloji Kongresi, 14-18 Haziran, 1993, İstanbul.
3. Gürses N. Yenidoğan dönemi hastane enfeksiyonları. XXX.Pediatri ve Ulusal Neonatoloji Kongresi, 14-18 Haziran 1993, İstanbul.
4. Fanaroff AA, Martin RJ. Postnatal bacterial Infections in neonatal-perinatal medicine. In: Fanaroff AA, Martin RJ, eds. Neonatal Perinatal Medicine. St Louis: Mosby Year Book, 1992:619-31.
5. Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG. Sepsis neonatorum. In: Freij BJ, McCracken HG, eds. Textbook of Neonatology. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1994:1088-96.
6. Trevisanuto D, Dani C, Chiodin E, Cantarutti F. The micro-ESR with capillary tube inclined to 45 degrees in the "sepsis screen" of neonatal infection due to beta hemolytic B-group Streptococcus. *Pediatr Med Chir* 1992; 14(5):507-8.
7. Grzywna W, Stempniewicz K, Bodzek P. Evaluating the usefulness of qualitative analysis of latex C-reactive protein for diagnosing neonatal sepsis. *Gynecol Pol* 1992; 63(9):447-50.
8. Asher DP, Becker JA, Yoder BA, Weisse M. Failure of intrapartum antibiotics to prevent culture-proved neonatal group B streptococcal sepsis. *J Perinatal* 1993; 13(3):212-6.
9. McDuffie RS Jr, McGregor JA, Gibbs RS. Adverse perinatal outcome and resistant Enterobacteriaceae after antibiotic usage for premature rupture of the membranes and group B streptococcus carriage. *Obstet Gynecol* 1993; 82(4):487-9.
10. Devaux AM, Barre V, Bianchi T, Nouvellon M. Neonatal septicemia due to pneumococcus resistant to beta-lactam antibiotics. *Arch Fr Pediatr* 1993; 50(2):131-3.
11. Kaplan M, Rudensky B, Beck A. Perinatal infections with Streptococcus pneumoniae. *Am J Perinatal* 1993; 10(1):1-4.
12. Rench MA, Bakers CJ. Neonatal sepsis caused by a new group B streptococcal serotype. *J Pediatr* 1993; 122(4):638-40.
13. Bosch J, Ros R, Amoros M, Olivares R, Alvarez E. Perinatal Streptococcus agalactiae infections. Clinical epidemiological study and evaluation of prevention program. *Infec Microbiol Clin* 1993; 11(2):70-9.
14. Vivanco G, Figueroa A. Intrahospital septicemia due to Acinetobacter calcoaceticus var. anitratus in neonatal intensive care unit. *Rev Child Pediatr* 1991; 62(5):297-301.
15. Hervas JA, Alomar A, Salva F, Rejina J. Neonatal sepsis and meningitis in Mallorca, Spain, 1977-1991. *Clin Infect Dis* 1993; 16(5):719-24.
16. Gökalp AS, Oğuz A, Gültekin A, Içağasioğlu D. Neonatal sepsis in Turkey: comparison between penicillin plus aminoglycoside and ampicillin plus third-generation cephalosporin chemotherapies. *Mater Med Pol* 1991; 23(5):226-8.
17. Aysev AD. Yenidoğan sepsislerinde hastane enfeksiyonlarının önemi. 4.Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 27-30 Nisan, 1993, İzmir.
18. Öneş Ü, Salman N. Yenidoğan sepsis ve menenjitlerinin tedavisinde sefoperazon. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Araştırma Dergisi (Cefoperazon Özel Sayısı)* 1986: 64-6.
19. Chandrasekar PH, Sluchak JA. Invitro susceptibility of cefoperazone susceptible and resistant gram negative rods to cefoperazon plus sulbactam, other beta lactam, aminoglycosides and quinalone. *Infection* 1991; 19(1):53-7.
20. Oral R, İbrahimhakkioğlu M, Dinçoğuz A, Tıraş Ü, Can D. Sepsisli prematüre bebeklerde sulbaktam/ampisilin kullanımı. *Klinik Bilimler Pediatride Yönelişler* 1996; 2(7):1-4.