

Ünitemizde İzlenen Neonatal Sepsis Vakalarının Özellikleri ve Uygulanan Ampirik Tedavinin Etkinliği

Characteristics of Cases that Followed Up with Neonatal Sepsis in Our Neonatal Intensive Care Unit and Efficiency of Empirical Antimicrobial Therapy

Dr. Mehmet MUTLU,^a
Dr. Yakup ASLAN,^a
Dr. Yusuf GEDİK,^a
Dr. Gülçin BAYRAMOĞLU^b

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
^bMikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD,
Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Trabzon

Geliş Tarihi/Received: 24.06.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 22.10.2008

Bu çalışma 15. Ulusal Neonatoloji Kongresi (4-7 Nisan 2007)'nde sözel bildiri olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Yakup ASLAN
Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Trabzon
TÜRKİYE/TURKEY
dr.yakup@hotmail.com

ÖZET Amaç: Bu çalışma, ünitemizde izlenen neonatal sepsis olgularının özellikleri ve uygulanan ampirik tedavi protokollerinin etkinliğini incelemek amacıyla gerçekleştirildi. **Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışma, 1 Ocak 2006-31 Aralık 2006 tarihleri arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi (YYBÜ)'nde neonatal sepsis tanısı ile takip edilen 147 yenidoğanda (77 erkek, 70 kız) retrospektif olarak gerçekleştirildi. Olgulara sepsis tanısı konulup gerekli tetkikler alındıktan sonra, erken başlangıçlı sepsislere (EBS) ampisilin + gentamisin, geç başlangıçlı sepsislere (GBS) sefotaksim + glikopeptid, nozokomiyal bakteriyel sepsislere (NS) karbapenem + glikopeptid + aminoglikozid + profilaktik antifungal tedavileri uygulandı. **Bulgular:** Olguların %7'si (n= 10) EBS, %22'si (n= 32) GBS ve %71'i (n= 105) NS'li idi. EBS, GBS ve NS olgularının kan kültür pozitiflik oranı sırası ile %30, %63 ve %45 idi. Her üç sepsis türünde de en sık üreyen mikroorganizma *Staphylococcus epidermidis* idi. Ampirik tedaviye cevap oranı EBS'de %70, GBS'de %94 ve NS olgularında %87 idi. Mortalite oranı EBS'de %10, GBS'de %3 ve NS olgularında %11 idi. **Sonuç:** EBS ve GBS'de stafilokok türlerinin göz ardı edilmemesi, NS'de ampirik antibiyotik tedavisinin hastane ve servis mikroorganizma profiline göre belirlenmesi gerektiği kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan; sepsis; tedavi

ABSTRACT Objective: This study was carried out to evaluate the properties of the patients with neonatal sepsis and to examine the efficiency of the empirical antimicrobial therapy on neonatal sepsis at our neonatal intensive care unit. **Material and Methods:** This prospective study was carried out in 77 (52%) male and 70 (48%) female, totally 147 newborns with neonatal sepsis who were followed at Karadeniz Technical University, Medical Faculty, Neonatal Intensive Care Unit, between 1 January 2006-31 December. Patients with early onset neonatal sepsis (EOS) were empirically treated with ampicillin + gentamicin, patients with late onset neonatal sepsis (LOS) were empirically treated with cefotaxime + glycopeptide, patients with nosocomial sepsis (NS) were empirically treated with carbapenem + glycopeptide + aminoglycosid + prophylactic antifungal after the required investigations were performed. **Results:** Seven percent of these patients (n= 10) were EOS, 22% (n= 32) were LOS, 71% (n= 105) were NS. Positive blood culture rates were 30% in EOS, 63% in LOS and 45% in the NS. *Staphylococcus epidermidis* was the most common microorganism in the blood culture in all sepsis types. Positive response rates to the empirical treatment were 70% in EOS, 94% in LOS and 87% in NS. Mortality rates were 10% in EOS, 3% in LOS and 11% in the NS. **Conclusion:** We recommended that *Staphylococcus* species should not be ignored in EOS and LOS and every unit and hospital must determine empirical antimicrobial therapy at nosocomial sepsis according to their unit's microorganism profile.

Key Words: Infant, newborn; sepsis; therapy

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2009;18(1):12-8

Son yıllarda meydana gelen teknolojik gelişmeler, prematüre bebeklere antenatal steroid ve sürfaktan tedavi uygulamasının yaygınlaşması, solunum yetmezliğine bağlı morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde

azaltırken, enfeksiyonlar önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya başlamıştır.¹⁻⁵ Neonatal sepsis başlama zamanına ve geliştiği yere göre erken başlangıçlı, geç başlangıçlı ve nozokomiyal olarak üçe ayrılabilir. Sepsisin hangi türü olursa olsun erken tanı ve uygun ampirik tedavi, mortalite ve komplikasyonları önemli derecede azaltır.^{6,7} Bu tanımlamalarda halen kesin ve net sınırlar bulunmadığı gibi, hangi ampirik tedavinin en uygun olduğu konusunda da fikir birliği yoktur. Bu çalışma, ünitemizde neonatal sepsis tanısı alan olguların özelliklerini ve uygulanan ampirik antibiyotik tedavi protokollerinin etkinliğini incelemek amacı ile gerçekleştirildi.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, 1 Ocak 2006 - 31 Aralık 2006 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, YYBÜ'de neonatal sepsis tanısı ile takip edilen 147 yenidoğanda retrospektif olarak gerçekleştirildi. Töllner sepsis skoru 5'in üzerinde ve akut faz reaktanları (AFR)'ndan en az birinin [C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin] pozitif olması veya AFR negatif olduğunda Töllner sepsis skorunun 10'un üzerinde olması halinde olgular sepsis olarak değerlendirildi.⁸ Hastanede yatmayan veya özel bir risk faktörü bulunmayan ve yaşamın ilk dört günü içinde meydana gelen sepsisler EBS, dört günden sonra meydana gelen sepsisler GBS ve herhangi bir nedenle YYBÜ'ye yatırılan, başlangıçta olmayan ve 72 saat sonra ortaya çıkan, transplasental kazanılmamış enfeksiyonlar NS olarak kabul edildi.^{9,10}

Ampirik antibiyotik tedavisinin etkinliğini değerlendirmede; ilk 24 saatten sonra Töllner sepsis skorunda ve ilk 48 saatten sonra AFR'lerde azalmanın gözlenmesi ve daha sonra AFR'lerin giderek negatifleşmesi ve Töllner sepsis skorunun 0'a inmesi, kültürü pozitif olan olgularda yukarıdakilere ilave olarak, üreyen mikroorganizmanın, uygulanan ampirik tedaviye hassas olması kriterleri esas alındı. Antibiyotik tedavisi ile klinik iyileşme ve AFR'lerinde azalma gözlenen hastanın klinik tablosunun zamanla tekrar bozulması ve/veya AFR'nin tekrar artması durumunda nozokomiyal fungal sepsis (NFS) veya sekonder bakteriyel enfeksiyon geliştiği düşünüldü.

Sepsis düşünülen tüm olgulardan ampirik antibiyotik tedavisine başlanmadan önce kan, idrar, mide sıvısı, entübe olanlarda trakeal aspirat, göbek sürüntüsü ve genel durumu müsait olanlardan beyin omurilik sıvısı (BOS) kültürleri alındı. Kan ve BOS kültürleri BACTEC aerobik ve anaerobik kültür vasatına ekildi. Kan kültüründe iki kez veya kan kültürü ile birlikte BOS, trakeal aspirat veya idrar kültüründe stafilocok üremesi halinde, stafilocoklar sepsis etkeni olarak kabul edildi.

Sepsis tanısı konulduğu anda tüm olgulardan kültürlerle ilave olarak tam kan sayımı, periferik yayma, immatür/total nötrofil (I/T) oranı, kan gazları, PT, aPTT, D-Dimer, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler, AFR (CRP ve prokalsitonin) düzeyleri belirlendi. AFR ve tam kan sayımları tedavinin 48. saatinde, tedavinin kesilmesi planlandığı günlerde, klinik düzelme olmayan veya hastanın kötüleşmesi durumunda tekrar ölçüldü.

Ampirik antibiyotik olarak EBS'de ampicilin + gentamisin, GBS'de sefotaksim + vankomisin/teikoplanin, NS'de imipenem/meropenem (sepsis menenjit eşlik ediyorsa) + vankomisin/teikoplanin + amikasin/netilmisin + oral alamıyorsa, profilaktik dozda flukonazol/oral alabiliyorsa nistatin başlandı. Böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu ve hipokalemi gibi herhangi bir risk faktörü bulunmayan NFS olgularına konvansiyonel amfoterisin B, başlangıçta bu risk faktörleri bulunan veya konvansiyonel amfoterisin B kullanırken yan etki gelişen, klinik durumunda düzelme olmayan ve/veya AFR'de artışı devam eden olgulara lipozomal amfoterisin B tedavisi başlandı. Uygulanan antimikrobiyal tedavi dozları postnatal yaşa ve gestasyonel haftaya göre belirlendi.¹¹ Yan etki gelişimi dışındaki nedenlerle antibiyotik veya antifungal değişikliği planlanan olgularda ilaç değişikliği öncesinde kültürler tekrar edildi.

Tüm sepsis tiplerinde kan kültüründe gram-pozitif mikroorganizma üretilmiş, menenjit gibi lokalize başka bir enfeksiyon yoksa, klinik ve laboratuvar olarak tam düzelme var ise tedavi süresi 10 güne; menenjit eşlik ediyor, kontrol BOS bulguları normal, klinik ve laboratuvar olarak tam

düzelme var ise tedavi süresi 14 güne tamamlandı. Gram-negatif mikroorganizma üretilmiş ve birlikte menenjit yok, klinik ve laboratuvar olarak tam düzelme varsa tedavi süresi 14 güne; menenjit eşlik ediyorsa, kontrol BOS bulguları normal, klinik ve laboratuvar olarak tam düzelme varsa tedavi süresi 21 güne tamamlandı. Kan kültüründe üreme olmayan olgularda klinik ve laboratuvar olarak tam düzelme olana kadar tedaviye devam edildi. Ampirik tedaviye dirençli mikroorganizma üreyen olgularda kültür antibiyograma uygun antibiyotik değişikliği yapıldı. Klinik ve laboratuvar olarak iyileşme gözlenen olgularda ampirik antibiyotik tedavisine aynen devam edildi. Kan kültüründe gram-negatif mikroorganizma üreyenlerde, kan kültür sonucu belli olunca glikopeptid türü antibiyotikler, gram-pozitif mikroorganizma üreyenlerde ise, gram-negatif mikroorganizmaya etkili olan antibiyotikler (karbapenem, 3. kuşak sefalosporin, aminoglikozid) kesildi.

BULGULAR

2006 yılı içinde hastanemizin YYBÜ'sinde yatırılarak tedavi edilen 719 hastanın 147 (%20)'si sepsis tanısı aldı. Sepsisli 147 olgunun %7 (n= 10)'si EBS, %22 (n= 32)'si GBS ve %71 (n= 105)'i NS'li idi. NS'li olguların 72 (%69)'si çevre hastanelerden ünitemize gönderilen hastalardı. Ünitemizde, başka nedenlerle yatmakta olan hastalarda 5.9/1000 hasta günü sıklığında NS geliştiği gözlemlendi. EBS'li olguların %50 (n=5)'si önceden antibiyotik almış olup, bu antibiyotikler ampisilin ve gentamisin idi. GBS'li olguların %22 (n=7)'si önceden antibiyotik almış olup, bu antibiyotikler ampisilin, gentamisin, amikasin sefotaksim ve seftriakson idi. NS'li olguların ise %70 (n=74)'i önceden antibiyotik almış olup, bu antibiyotikler ampisilin, gentamisin, amikasin, sefotaksim, seftriakson ve sefepim idi.

Neonatal sepsisli olguların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 1'de, ges-

TABLO 1: Neonatal sepsisli vakaların klinik, laboratuvar ve demografik özellikleri (ortalama \pm SD).

Sepsis tipi	EBS(n= 10)	GBS (n= 32)	NS (n= 105)
Gestasyonel yaş (hafta) (min-maks)	35.9 \pm 4.5 (26-40)	37.8 \pm 2.1 (32-40)	35.4 \pm 4.4 (22-41)
Doğum ağırlığı (gram) (min-maks)	2718 \pm 1084 (690-4500)	3298 \pm 643 (2100-4800)	2499 \pm 945 (630-4100)
Cinsiyet: Erkek [n (%)]	5 (50)	17 (53)	55 (52)
Kadın [n (%)]	5 (50)	15 (47)	50 (48)
Doğum şekli: C/S [n (%)]	7(70)	13 (41)	53(50)
SVY [n (%)]	3(30)	19 (49)	52(50)
Sepsisin geliştiği yaş (min-maks)	34.4 \pm 15.4 (12-58) saat	14.3 \pm 7.7 (5-28) gün	7.56 \pm 6.88 (4-31) gün
Cilt renginde değişiklik [n (%)]	4 (40)	6 (19)	47 (45)
Periferik dolaşım bozukluğu [n (%)]	7 (70)	10 (31)	58 (55)
Hipotoni [n (%)]	7 (70)	16 (50)	75 (71)
Hipotermi [n (%)]	-	1 (3)	6 (6)
Hipertermi [n (%)]	1 (10)	2 (6)	40 (38)
Bradikardi [n (%)]	2 (20)	4 (13)	20 (19)
Hepatomegali [n (%)]	0 (0)	3 (9)	28 (27)
GİS bulguları [n (%)]	3 (30)	4 (13)	33 (31)
Apne [n (%)]	1 (10)	1 (3)	31 (30)
Respiratuar distres [n (%)]	8 (80)	13 (41)	53 (50)
Metabolik asidoz [n (%)]	2 (20)	4 (13)	56 (53)
Lökositoz [n (%)]	2 (20)	3 (9)	26 (25)
Lökopeni [n (%)]	1 (10)	1 (3)	14 (13)
I/T oranı pozitifliği [n (%)]	7 (70)	24 (75)	82 (78)
Trombositopeni [n (%)]	3 (30)	6 (19)	51 (49)
AFR pozitifliği [n (%)]	5 (50)	20 (63)	96 (91)

EBS: Erken başlangıçlı sepsis, GBS: Geç başlangıçlı sepsis, NS: Nozokomiyal sepsis, I/T: İmmatür /total, AFR: Akut faz reaktanları, GİS: Gastrointestinal sistem, C/S: Sezaryen/section, SVY: Spontan vajinal yolla.

TABLO 2: Gestasyonel yaşa ve doğum ağırlığına göre sepsis vakalarının dağılımı.

Gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı	EBS (n= 10)		GBS (n= 32)		NS(n= 105)		Toplam sepsis (n= 147)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
≥ 37 hafta	6	60	25	78	53	50	84	57
33-36 hafta	2	20	6	19	25	24	33	22
28-32 hafta	1	10	1	3	15	14	17	12
< 28 hafta	1	10	0	0	12	12	13	9
≥ 2500 gr	5	50	27	84	59	56	91	62
1500-2499 gr	3	30	5	16	27	26	35	24
1000-1499 gr	1	10	0	47	14	13	15	10
< 1000 gr	1	10	0	47	5	5	6	4

EBS: Erken başlangıçlı sepsis, GBS: Geç başlangıçlı sepsis, NS: Nozokomiyal sepsis.

tasyonel yaşa ve doğum ağırlığına göre sepsis olgularının dağılımı da Tablo 2’de gösterilmiştir. Her üç sepsis türünde de en sık görülen klinik bulgular respiratuar distres, periferik dolaşım bozukluğu ve hipotoni idi. En sık görülen laboratuvar bulguları ise: EBS’de; I/T oranı pozitifliği (%70), AFR pozitifliği (%50), GBS’de; I/T oranı pozitifliği (%75), AFR pozitifliği (%63), NS’de; AFR pozitifliği (%91), I/T oranı pozitifliği (%78), metabolik asidoz (%53) ve trombositopeni (%49) idi. Tablo 3’de sepsis tipine göre kültürlerde üreyen mikroorganizmalar görülmektedir. Kan kültürü pozitiflik oranı EBS, GBS ve NS olgularında sırası ile %30, %63 ve %47 idi. Her 3 sepsis tipinde de en sık üreyen mikroorganizma *Staphylococcus epidermidis* idi. Kan kültürleri pozitif çıkan hastalarda almakta oldukları ampirik antibiyotik tedavisine duyarlılık oranları EBS’de %33 (1/3), GBS’de %95 (19/20) ve NS’de %87 (40/46) idi. GBS’de kan kültürü pozitif çıkan hastaların %15 (3/20)’inin idrar kültüründe, %5 (1/20)’inin BOS kültüründe de aynı mikroorganizma üredi. NS’de kan kültürü pozitif çıkan hastaların %11 (5/46)’inin idrar ve BOS kültüründe de aynı mikroorganizma üredi.

EBS olgularının 2 (%20)’sinde ampirik tedaviye dirençli mikroorganizma üremesi (*S. epidermidis*) ve üreme olmayan bir olguda (%10) ise klinik düzelmenin görülmemesi nedeni ile toplam 3 (%30) olguda ampirik antibiyotik tedavisine yanıt alınamadı. Bu olguların tanı anındaki yaşları 30, 36 ve 50 saat idi. Her üç olguya da geldikleri hastanelerde intra-

TABLO 3: Sepsis tipine göre kültürlerde üreyen mikroorganizmalar.

Mikroorganizma	Kan					
	EBS (n= 10)		GBS (n= 32)		NS (n= 105)	
	n	%	n	%	n	%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	20	9	28	22	21
<i>Staphylococcus aureus</i>			4	13		
Diğer stafilkoklar			3	9	6	6
<i>Streptococcus oralis</i>			1	3		
<i>Listeria monocytogenes</i>	1	10				
<i>Enterococcus faecalis</i>					1	1
<i>Escherichia coli</i>					2	6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>					2	2
<i>Enterobacter cloacae</i>					2	2
<i>Acinetobacter baumannii</i>			1	3	3	3
<i>Serratia marcescens</i>					5	5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>					1	1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>					1	1
<i>Pantoea agglomerans</i>					1	1
<i>Micrococcus spp.</i>					1	1
<i>Candida spp.</i>					3	3
Toplam	3	30	20	63	48	47

EBS: Erken başlangıçlı sepsis, GBS: Geç başlangıçlı sepsis, NS: Nozokomiyal sepsis

venöz sıvı ve nazal kateter ile oksijen tedavisi uygulanmıştı. Kan kültüründe üreme tespit edilemeyen üçüncü olguda antibiyotik değişikliği yapılmasına rağmen takibinde nekrotizan enterokolit (NEK) ve yaygın damar içi pıhtılaşma tabloları gelişti ve eksitus oldu. EBS’li hastaların %60 (6/10)’unda klinik ve radyolojik olarak neonatal pnömoni saptandı.

GBS olgularından 1 (%3)'inde ampirik tedaviye dirençli mikroorganizma üremesi (*Acinetobacter baumannii*) ve üreme olmayan 1 (%3) olguda ise klinik düzelmenin görülmemesi nedeniyle toplam 2 (%6) olguda ampirik antibiyotik tedavisine yanıt alınmadı.

NS'li 6 (%6) olguda ampirik tedaviye dirençli mikroorganizma üremesi olan [*Pseudomonas aeruginosa* (1 olgu), *Stenotrophomonas maltophilia* (1 olgu), *Serratia marcescens* (1 olgu) ve kandida türleri (3 olgu)] ve üreme olmayan 8 (%8) olguda ise klinik düzelmenin görülmemesi nedeniyle toplam 14 (%13) olguda ampirik antibiyotik tedavisine yanıt alınmadı.

NFS düşünülerek tedavilerine amfoterisin B ilave edilen 23 (%22) olgudan 3 (%13)'ünün kan kültüründe kandida üretildi. Yapılan tiplendirme ve hassasiyet incelemelerinde ikisinin *Candida albicans* ve birinin *Candida guilliermondii* olduğu ve her üçünün de amfoterisin B'ye hassas olduğu saptandı. Bu olgular amfoterisin B başlanmadan önce NS tanısı ile profilaktik dozda flukonazol/nistatin almaktaydılar. Başlangıçta bu 23 olgunun 17 (%74)'sine konvansiyonel amfoterisin B, 6 (%26)'sına ise lipozomal amfoterisin B başlandı. Daha sonra konvansiyonel amfoterisin B tedavisi alan olguların 5 (%29)'ünde yan etki gelişmesi nedeni ile, 3 (%18)'ünde ise klinik cevapsızlık nedeni ile lipozomal amfoterisin B tedavisine geçildi. Bu tedavilere rağmen kan kültüründe kandida üreyen ve kandida peritoniti olan bir olgu eksitus oldu.

NS'li 105 olgudan 17'si eksitus oldu. Bunların 11'i sepsise bağlı eksitus olurken, diğerleri ağır pulmoner hipertansiyon (2 olgu), organik asidemi (1 olgu), pulmoner atrezi + turunkus arteriozus (1 olgu) ve ciddi konjenital anomali (2 olgu) nedeni ile eksitus olmuştu.

Sepsise bağlı toplam mortalite oranı %10 iken, bu oran EBS'de %10, GBS'te %3 ve NS'de %11 idi.

TARTIŞMA

İmmün sistemlerindeki çeşitli eksikliklerden dolayı yenidoğanlar, enfeksiyonun tüm bulgularını gösteremeyebilirler. Sepsis tanı ve tedavisinde gecikme septik şoka ve sonuçta ölüme neden olur.^{12,13} Yeni-

doğan sepsisinde erken antibiyotik başlanmasının mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir.⁶ Bu nedenle sepsis düşünülen her yenidoğana sepsisin geliştiği ortama, zamana, risk faktörlerine ve muhtemel etken mikroorganizmaya göre uygun ampirik antibiyotikler acilen başlanmalıdır.

Postnatal hangi günler içinde meydana gelen sepsislerin EBS olarak kabul edilmesi gerektiği konusunda görüş birliği yoktur. İlk iki gün, ilk dört gün veya ilk yedi gün içinde meydana gelen sepsisleri EBS olarak kabul eden ekoller bulunmaktadır.^{7,9,14} Erken neonatal sepsislerin %85'inin ilk gün içinde, %5'inin 24-48 saat içinde geliştiği rapor edilmiştir.¹⁵ Bu çalışmada EBS için postnatal ilk 4 gün kriter olarak alınmıştır. EBS'de etkenler B grubu streptokok, *Escherichia coli*, diğer gram-negatif enterik basiller ve *Listeria monocytogenes*'dir.⁷ Bizim çalışmamızda, bu mikroorganizmaların üretilmemiş olmasının, olgularımızın %50'sinin diğer hastanelerden ünitemize gönderilmiş olması ve geldikleri hastanede ampisilin+gentamisin tedavisi alıyor olmaları ile ilgili olabileceği düşünüldü. Yalnızca bir olguda *L. monocytogenes* üretilbildi. Günümüzde EBS'de ampirik tedavide ampisilin ve aminoglikozid tedavisi önerilmekte ve mortalite oranı %5-20 olarak bildirilmektedir.⁷ Bizim çalışmamızda ampirik antibiyotik tedavisinin etkinliği %70, mortalite oranı %10 olarak tespit edilmiştir. Bu olgularda ampirik antibiyotik tedavi etkinliği düşüklüğünün nedeninin, literatürde EBS etkeni olarak sıklığının giderek arttığı bildirilen stafilkokların¹⁶ olgularımızın %20'sinde üretilmiş olması ve uygulanan antibiyotiklere dirençli olmasıyla ilgili olduğu düşünülmektedir.

Postnatal dördüncü veya yedinci günden sonra meydana gelen sepsisler GBS olarak kabul edilir.^{7,9,14} Etken mikroorganizmalar maternal veya çevresel kaynağıdır.¹⁰ En sık görülen etkenler *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., *Enterobacter* spp. gibi gram-negatif; *S. epidermidis*, *S. aureus*, *Enterococcus* spp. ve B grubu streptokok gibi gram-pozitif mikroorganizmalar ve kandida türleridir.^{3,14,17} Bu çalışmada, kan kültürlerinde üreme saptanan GBS olgularının %80'inde etken mikroorganizmalar metisiline dirençli stafilkokok, %5'inde streptokok ve %15'inde de gram-negatif enterik

basillerdi. GBS'nin en sık etkenleri daha önceki yıllarda, gram-negatif basiller olarak bildirilmekte iken, son yıllarda stafilokoklar en sık etkenler olarak karşımıza çıkmaktadır.¹⁸ Çalışmamızda da olguların %80'inde gram-pozitif mikroorganizma üremesi bu düşüncüyü desteklemektedir. Ayrıca çalışmamızda, postnatal yaşları 4-7 gün arasında bulunan GBS olgularının %22'sinin kan kültürlerinde stafilokok türleri üretildi. Bu nedenle postnatal dördüncü günden sonra meydana gelen ve nozokomiyal olmayan sepsislerin GBS olarak kabul edilmesinin daha uygun olacağı kanısındayız.

GBS'de ampirik tedavi olarak en sık önerilen kombinasyon ampisilin ve 3. kuşak sefalosporinlerdir.⁷ Bizim GBS olgularımızda en sık üreyen mikroorganizmalar metisiline dirençli stafilokok türleri olup, olgularımızda kullanılan sefotaksim + vankomisin/teikoplanin kombinasyonunun etkinliği %94 idi. Şayet literatürde en sık önerilen ampirik antibiyotik protokolü uygulanmış olsaydı uyguladığımız tedavinin etkinliği %50 olacaktı. GBS'de rapor edilmiş olan mortalite oranı %7-10 olmasına rağmen bizim olgularımızda bu oran %3 idi.^{5,19} Bu oran da ampirik antibiyotik tedavi protokolümüzün uygunluğunu desteklemektedir.

Herhangi bir nedenle YYBÜ'ye yatırıldıktan 72 saat sonra ortaya çıkan ve transplental kazanılmamış enfeksiyonlar NS olarak kabul edilir.¹⁰ Bir yenidoğanın gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ne kadar düşük, invaziv girişimler (entübasyon, kate-terizasyon, vb) ne kadar fazla, parenteral beslenme ve mekanik ventilasyon ne kadar uzun süreli uygulanmış ve yoğun bakım ünitesinde kalış süresi ne kadar uzun ise NS gelişme riski o derece fazladır.¹⁹ Çeşitli raporlarda NS sıklığı %1.8-39.8 olarak bildirilmiştir.^{20,21} Bizim ünitimizde NS gelişme sıklığı ise 1000 hasta gününde 5.9 idi. Çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde NS gelişme sıklığı %10.6-31.7 olarak rapor edilmiştir.¹⁹ Bu çalışmada ÇDDA bebeklerde NS gelişme sıklığı %39 (14/36) idi.

Bölgeye ve üniteye göre değişkenlik gösterebilir olmasına karşın, NS'e en sık neden olan mikroorganizmalar *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *Cit-*

robacter, *Serratia*, *Stenotrophomonas maltophilia* ve kandida türleridir. Genel olarak NS'de en sık görülen etken *S. epidermidis*'tir.^{5,19,22} Kateteri bulunan hastalarda gelişen *S. epidermidis* sepsislerinde, mikroorganizmanın ürettiği slime faktörü kateterlerin plastik polimerlerine yapışır ve mikroorganizma C3 depozisyonu ve fagositozdan ve antibiyotik etkisinden korunur. Ayrıca, salgıladıkları salgularla da antibiyotik etkisinden korunurlar.¹⁵ Bu nedenle *S. epidermidis* sepsislerinde tüm kateterlerin değiştirilmesi, tedavinin etkinliği açısından önemlidir. Bizim çalışmamızda da en sık karşılaşılan mikroorganizma *S. epidermidis* olmuştur.

Klinik bulgular açısından değerlendirildiğinde EBS'lerde fulminan seyir, çoklu organ tutulumu ve pnömoni sık gözlenir. GBS'lerde ise klinik kötüleşme daha yavaş seyirlidir, fokal enfeksiyonlar ve menenjit daha sık görülür.⁹ NS'ler ise ani genel durum bozulması, hipotoni, letarji, apne veya ventilatör gereksinimi, vücut ısı düzensizlikleri, abdominal distansiyon, nabız düzensizlikleri, asidoz, sepsik şok, NEK ve menenjit ile birlikte dir.²³ Bizim olgularımızdan EBS'de respiratuar distres (%80), GBS ve NS'de ise genel durum bozulması ile birlikte hipotoni (sırasıyla %50, %71) en sık görülen klinik bulgu idi. Bu bulguların literatür ile uyumlu olduğu gözlemlendi.

Nozokomiyal enfeksiyonların önlenmesi için, enfeksiyon kaynağının, yayılma yollarının ve alınması gereken tedbirlerin bilinmesi büyük önem taşır.²⁴ NS'ler için ampirik antibiyotik protokolü seçilirken her ünitenin kendi mikroorganizma tipine ve antibiyotik profiline göre antibiyotik seçimini yapması gereklidir. Bu çalışma öncesinde yapmış olduğumuz incelemede bizim ünitimizde üretilen gram-negatif mikroorganizmaların çoğunun sefotaksim, seftriakson ve seftazidim gibi 3. kuşak sefalosporinlere ve stafilokokların çoğunun da metisiline dirençli olduğu saptanmıştı. Bu durum göz önüne alınarak, seçilmiş olan ampirik antibiyotik tedavisinin etkinliği %86 idi. NS'de mortalite oranları %10-50 arasında bildirilmiştir.^{16,25,26} Ülkemizden rapor edilen Yalaz ve ark.nın çalışmasında %16 olarak rapor edilen mortalite oranı,

bizim çalışmamızda %11 olarak belirlenmiştir.²⁷ Özellikle 32 haftadan küçük gestasyonel yaşa ve 1500 gramdan düşük doğum ağırlığına sahip, entübasyon/mekanik ventilasyon uygulanan, kate-terizasyon yapılan, total parenteral beslenen, kortikosteroid ve H₂ reseptör blokleri verilen bebeklerde mantar sepsisleri sık görülür.⁷ Ayrıca uzun süreli antibiyotik kullanımı dirençli bakterilerin veya fungal enfeksiyonların sıklığında artmaya neden olmaktadır.¹⁶ Stoll ve ark. ÇDDA bebeklerde mantar sepsisi gelişme sıklığını %12.2 olarak rapor etmişlerdir.¹⁹ Bizim hastalarımızda

NS tanısı alan olguların 3 (%7)'ünün kan kültüründe kandida üredi. Bu oran düşüklüğünün nedeninin hastalara ampirik antibiyotik tedavisi ile birlikte profilaktik antifungal tedavi uygulaması olduğu kanısındayız.

SONUÇ

EBS ve GBS'nin ampirik antibiyotik tedavisinde stafilkokların göz ardı edilmemesi ve NS'de ünitenin mikroorganizma profili göz önünde tutularak antibiyotik seçiminin yapılması gerektiği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

- Brodie SB, Sands KE, Gray JE, Parker RA, Goldmann DA, Davis RB, et al. Occurrence of nosocomial bloodstream infections in six neonatal intensive care units. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:56-65.
- Berger A, Salzer HR, Weninger M, Sageder B, Aspöck C. Septicaemia in an Austrian neonatal intensive care unit: a 7-year analysis. *Acta Paediatr* 1998; 87:1066-9.
- 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.
- Gaynes RP, Edwards JR, Jarvis WR, Culver DH, Tolson JS, Martone WJ. Nosocomial infections among neonates in high-risk nurseries in the United States. *Pediatrics* 1996; 98:357-61.
- Isaacs D, Barfield C, Clothier T, Darlow B, Diplock R, Ehrlich J, et al. Late-onset infections of infants in neonatal units. *J Paediatr Child Health* 1996; 32:158-61.
- Freedman RM, Ingram DL, Gross I, Ehrenkranz RA, Warshaw JB, Baltimore RS. A half century of neonatal sepsis at Yale: 1928 - 1978. *Am J Dis Child* 1981; 135:140-4.
- Edwards S M. Postnatal bacterial infections. In: Martin R J, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. *Neonatal-Peainatal Medicine Diseases of the Fetus and İnfant*. 8th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006. p.791-830.
- Töllner U: Early diagnosis of septicemia in the newborn. *Clinical studies and sepsis score*. *Eur J Pediatr* 1982;138:331-7.
- Ovalı F. Bakteriyel Enfeksiyonlar. In: Dağoglu T, editor. *Neonatoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2000. p.679-708.
- Stoll BJ. Infections of the Neonatal Infant In: Kliegman R.M, Jenson H.B, Behrman R.E, Stanton F.B editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p.794- 811.
- Young TE, Mangum B. *Neofax* 2006. North Carolina: Acorn Publishing; 2006. p.1-75.
- Miller ME. Host defenses in the human neonate. *Pediatr Clin North* 1977; 24:413-23.
- Siegel JD, McCracken GH Jr. Sepsis neonatorum. *N Engl J M* 1981; 304:642-7.
- Öztürk AM. Enfeksiyon Hastalıkları. In: Yurdakök M, Erdem G, editors. *Neonatoloji*. Ankara: Türk Neonatoloji Derneği; 2004. p.354-83.
- Anderson-Berry AL. Neonatal sepsis. *eMedicine Specialties, Pediatrics, Neonatology*. 18 August 2006.
- Jiang JH, Chiu NC, Huang FY, Kao HA, Hsu CH, Hung HY, et al. Neonatal sepsis in the neonatal intensive care unit: characteristics of early versus late onset. *J Microbiol Immunol Infect* 2004; 37(5):301-6.
- Baltimore RS. Neonatal nosocomial infection. *Semin Perinatol* 1998; 22 (1):25-32.
- Hufnagel M, Burger A, Bartelt S, Henneke P, Berner R. Secular trends in pediatric bloodstream infections over a 20-year period at a tertiary care hospital in Germany. *Eur J Pediatr* 2008; DOI 10.1007/s00431-007-0651-4.
- Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: The experience of the NICHD neonatal research network. *Pediatrics* 2002; 110:285-91.
- Moore DL. Nosocomial infection in newborn nurseries and neonatal intensive care units. In: Mayhall CG, editor. *Hospital Epidemiology and Infection Control*. Baltimore: Williams-Wilkins; 1996. p.535-64.
- Kilani RA, Basamad M. Pattern of proven bacterial sepsis in neonatal intensive care unit in Riyadh-Saudi Arabia: a 2-year analysis. *J Med Liban* 2000; 48:77-83.
- Rubin LG, Sanchez PJ, Siegel J, Levine G, Saiman L, Jarvis WR; Pediatric Prevention Network. Evaluation and treatment of neonates with suspected late onset sepsis: A survey of neonatologists practices. *Pediatrics* 2002; e10:e42.
- Craft AP, Finer NN, Barrington KJ. Vancomycin for prophylaxis against sepsis in preterm neonates. In: *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2CD001971.
- Tatlı MM, Özkan H. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde Nozokomiyal Enfeksiyonların Kontrolü ve Önlenmesi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2003; 12:138-42.
- Freij BJ, McCracken GH. Acute infections. In: Avery GB, Fletcher MA, Mac Donald MG, editors. *Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn*. 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1994. p.1082-94.
- Klein JO, Marcy SM. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein JO, editors. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1990. p.601-56.
- Yalaz M, Çetin H, Akisu M, Aydemir Ş, Tünger A, Kültürsay N. Neonatal nosocomial sepsis in a level-III NICU: evaluation of the causative agents and antimicrobial susceptibilities. *Turk J Pediatr* 2006; 48:13-8.