

# Neonatal Sepsis Tedavisi

Nilgün Köksal

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Prof.Dr.

Neonatal sepsis yaşamı tehdit eden çok acil bir durumdur. Tanı ve tedavide gecikmenin sonuçları ağırdır. Tanı için kan kültüründe etkenin üretilmesi gerekir , bunun içinde 48-72 saatlik bir sürece ihtiyaç vardır. Bu yüzden neonatal sepsisten şüphelenilen bebeklerde kan kültürü alındıktan sonra hemen ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. İki veya üç günlük ampirik antibiyotik tedaviden sonra kültür ve antibiyotik duyarlık testlerinin sonuçlarına göre antibiyotik tedavisi düzenlenir. Klinik bulguları iyi olan bir bebekte kültürlerde üreme olmazsa antibiyotik tedavisi kesilmelidir. Gereksiz yere antibiyotik tedavisinin sürdürülmesi dirençli gram negatif bakteri kolonizasyonuna yol açar. Ancak bebekte pnömoni varsa veya fizik muayene bulguları sepsisle uyumluysa, kültürde üreme olmasa bile antibiyotik tedavisine devam edilmelidir.

Ampirik antibiyotik tedavisinin seçiminde hastalığın ortaya çıktığı yaş ( erken, geç neonatal sepsis), hastaya özgü faktörler (önce den antibiyotik tedavisi alması, invazif girişimlerin yapılmış olması, bakteri prevalansı ve bunların antibiyotiğe duyarlılıkları göz önüne alınmalıdır Yaşamın ilk günlerinde gelişen sepsiste (erken başlangıçlı sepsis) başlanacak antibiyotik tedavisi grup B streptokoklar (GBS), gram negatif enterik basiller ve Listeria monocytogenes'e etkili olmalıdır. Dördüncü günden sonra başlayan sepsiste (geç başlangıçlı sepsis) başlanacak tedavi ise ayrıca hastanede kazanılan S aureus, S epidermidis, ve Pseudomonas gibi enterik basillere de etkili olmalıdır. Eğer endemik veya epidemik stafilokok enfeksiyonu ve hastalığı varsa, geç başlangıçlı neonatal sepsiste başlangıç tedavisi penisilinaza rezistan penisilin veya vankomisini içermelidir.

Üçüncü kuşak sefalosporinler sefotaksim, seftriakson ve seftazidim yenidoğanların sepsis ve menenjitinin tedavisinde oldukça çekici özelliklere sahiptirler Ancak kullanımı özellikle uzun kullanımı fungal enfeksiyonlarla birlikte ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde sistemik kandidiyazis riskini artırır. Sefotaksim neonatal sepsis tedavisinde yaygın kullanımı gram negatif basiller karşı hızla direnç gelişimine yol açar. Sefalosporinlerin kullanımına bağlı dirençli mikroorganizmaların gelişmesi standart penisilin aminoglikozid kombinasyonunda saptanandan çok daha hızlı gelişmektedir. Sefotaksim kullanımı menenjitli olan bebeklerle sınırlanmalıdır.

Son 50 yıldır yeni doğanlarda nozokomiyal enfeksiyonda yol açan patojenlerin etyolojisinde dramatik değişiklikler olmuştur. Koagülaz negatif stafilokoklar (CONS) ( özellikle S epidermidis) ve metisiline rezistan S aureus (MRSA) 1970'lerde yenidoğan yoğun bakım ünitesinden kazanılan enfeksiyonların en önde gelen nedenleriydi. Günümüzde de , özellikle MRSA, CONS, vankomisine dirençli enterokokoku kapsayan gram pozitif koklar enfeksiyon etkenlerinin en büyük kısmını oluşturmaktadır. Gram negatif basiller geç başlangıçlı sepsisin %20-30'undan, nozokomiyal pnömonilerin %30'undan sorumludur. K pneumoniae, K oxytoca, E Coli gibi çoğu gram negatif patojenler çoklu ilaç direncine sahiptir. Sadece imipenem ve meropenem gibi karbapenemlerle başarıyla tedavi edilebilirler. C albicans ve C parapsilosis gibi candida türleri geç başlangıçlı enfeksiyon nedenlerinin %10'unu oluşturmaktadır.

Tablo 1: Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde nozokomiyal enfeksiyonlar ve enfeksiyon etkenleri

Enfeksiyon Bölgesi	En yaygın patojen	Daha az görülen patojenler
Sepsis	CONS* Staphylococcus aureus Pseudomonas aeruginosa Candida sp	Enterococci Klebsiella sp Serratia marcescens Enterobacter sp Malassezia sp
Pnömoni	CONS S aureus P aeruginosa Respiratory syncytial virus	Enterococci Klebsiella sp S marcescens Influenza
Deri/yumuşak doku/ cerrahi bölge	CONS S aureus	Enterococci S marcescens Aspergillus sp
Gastrointestinal sistem	Rotavirus	Anaerobic bacteria Coronavirus
Konjunktivit/Göz	CONS P aeruginosa	S marcescens
Üriner sistem	Gram-negative bacilli Enterococci	Candida sp
Endokardit	CONS S aureus	Candida sp
Santral sinir sistemi	CONS S aureus	S marcescens Enterobacter sp Candida sp
Osteoartrit	S aureus Group B streptococci	Gram-negative bacilli Candida sp

\* CONS = coagulase-negative staphylococci,

Menenjiti olmayan, bebeklerin metisiline rezistan stafilokokkus aureus (MRSA) ile kolonizasyonunun olmadığı geç başlangıçlı neonatal sepsis şüphesinde flucloxacillin bir aminoglikozidle kombine edilerek ampirik antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Menenjiti olan vakalarda , salgın durumlarında ampirik tedavide üçüncü kuşak sefalosporinler kullanılmalıdır. İmipenem ve meropenem dirençli gram negatif salgınları için rezerve edilmelidir Geç sepsiste önerilen bazı antibiyotik kombinasyonları Tablo 2’de sunulmuştur.

Tablo 2: Geç başlangıçlı sepsiste önerilen tedavi (menenjit yok)	
Durum	Antibiyotik tedavisi
• Ünite MRSA* yok	Flucloxacillin ve gentamisin
• MRSA riski	Vancomycin ve gentamisin
Dirençli gram negatif salgını	İmipenem veya meropenem
• MRSA: Metisine rezistan Stafilokokkus Aureus,	

• Stoll ve arkadaşlarının çalışmasında geç başlangıçlı sepsislerin % 70’inden gram pozitif mikroorganizmalar sorumlu olduğu bildirilmiştir. Koagülaz negatif stafilokokklar (CONS) enfeksiyonların % 48’inden sorumluydu. Bu çalışmada CONS ile enfekte olan 629 hastanın ölüm oranları, infekte olmayanlarla benzerdi. CONS kanda üreyenlerde bile daha az virulandı

Gram negatifler (%36) ve fungal enfeksiyonlar (%32) ölüm açısından büyük risk taşımaktadır.

• Ampirik geç sepsis tedavisinde Vankomisin olmalı mı?

CONS çok düşük oranda fulminan sepsise yol açtığı için ampirik tedavide vankomisinden kaçınmak gerekir. Vankomisin yaygın kullanımı, vankomisine rezistan enterokok (VRE) ile kolonizasyon ve enfeksiyon riskini artırmaktadır.

Hastalıkları önleme ve kontrol merkezi vankomisine rezistan suşların yayılımını ve ortaya çıkmasını önlemek için ampirik vankomisin tedavisinden kaçınılmasını önermektedir.

Son zamanlarda C glabrata gibi nonalbicans suşların insidansında artmaya eğilim olmasına rağmen, C albicans halen tüm yaş gruplarında en sık fungal sepsise yol açan etkindir

Tablo 3: Candida alt gruplarının antifungal duyarlılıkları			
Species	Amphotericin B	Fluconazole	Flucytosine
C albicans	S	S	S
C parapsilosis	S	S	S
C glabrata	I (S)	S-DD - R	S
C krusei	I (S)	R	I (R)
C lusitaniae	S -R	S	S
C tropicalis	S	S	S

S=sensitif; I=intermediate; S-DD=Doz bağımlı duyarlılık; R=rezistans

Kandida sepsisi yenidoğan döneminde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Enfeksiyonun erken tanısı, santral kateterlerin erken çıkarılması ve antifungal tedaviye erken başlanması tedaviye iyi yanıt için gereklidir. Otuz yıllık kullanımı ile birlikte , Amfoterisin B tedavide altın standarttır. Yenidoğanda daha düşük toksisite olduğu saptanmıştır, menenjit vakalarında 5-flusitozin olmaksızın etkili olduğu gösterilmiştir. Standart amfoterisin-B tedavisine cevap vermeyen veya renal yetersizliği olan olgularda liposomal amfoterisin-B preparatları kullanılabilir. Alternatif olarak, flukonazol de amfoterisin-B’ye direnç gösteren C albicans, C parapsilosis, ve özellikle C lusitaniae enfeksiyonlarında etkilidir.

Daha yeni olan azol tedavileri de yenidoğanlarda non-albicans türleri için artmış etkinlik gösterir ve daha geniş klinik çalışmalarda çalışılabilir. Flukonazol ise düşük yan etki profili, kolay uygulanımı ve neonatal fungal enfeksiyonların en yaygın nedeni olan C albicans ve C parapsilosis’e eş etkinliği nedeniyle etkili bir profilaktik ajandır . Yapılan çalışmalar profilaktik flukonazol’un rektal kolonizasyonu ve daha sonra gelişen kandida sepsisini plasebo grubuna göre anlamlı ölçüde azalttığını ortaya koymuştur. Flukonazol profilaksisi rutin olarak önerilmese de multipl kolonizasyonu, fazla sayıda risk faktörü ve enfeksiyon riski yüksek olan ünitelerde izlenen bebeklerde düşünülebilir. Daha ileri çalışmalar tamamlanıncaya kadar rutin profilaktik kullanım önerilmemektedir

Çoğu yenidoğan yoğun bakım ünitesinde endotrakeal aspirat kültüründe üreme varsa antibiyotik verilmektedir. Eğer bebek pnömoni değilse , hastalığı değil kolonizasyonu tedavi edersiniz.

Diğer bir yaklaşım umbilikal kateter, interkostal dren hatta endotrakeal tüp koyulduğunda antibiyotik başlanmasıdır. Profilaktik antibiyotik sepsisi önlemez. Vasküler kateterizasyon yapılan hastalarda stafilokok enfeksiyonları daha sık görülürse de enfeksiyon süresini belirleyen daha çok kateterizasyonun süresidir ve profilaktik antibiyotik başlanmasına gerek yoktur . Antibiyotik tedavisinin süresi son derece önemlidir. Gram negatif basillerle kolonizasyon 3 günden fazla antibiyotik kullanımında artmaktadır. Eğer sistemik kültürler negatif ise, antibiyotikler kesilmelidir. Profilaktik antibiyotik sepsisi önlemez, , hatta çoklu dirençli organizmaların üremesine neden olur

## Annesi İntrapartum Antibiyotik Alan Bebeklere Yaklaşım

• Bebekte sepsis bulguları varsa, tanı için gerekli değerlendirmeler yapılmalı ve ampicilin+ gentamisin kombinasyonu başlanmalıdır. Bebek term ise sepsisin klinik bulgusu veya şüphesi yoksa anne doğumdan önce 2 veya daha fazla doz antibiyotik aldıysa bebek 48 saat gözlenmelidir. Sepsisin bulgusu yok fakat bebek 35 haftadan küçükse anne yalnız bir doz antibiyotik aldıysa 48 saat gözlenmelidir. Kan kültürü alınmalı, hemogramı değerlendirilmelidir.

## Kültürleri Negatif Olan Bebeklerin Tedavisi

• Üçüncü günde kültürler negatif gelirse, bebek iyi gözüküyorsa infeksiyon şüphesi kalmamışsa tedavi kesilir. Eğer bebekte infeksiyon şüphesi devam ediyorsa tedaviye devam edilmelidir.

Bazı bebeklerde anlamlı sistemik bakteriyel infeksiyon olmasına rağmen standart kültür teknikleri ile saptanamayabilir.

Bebekte pnömoni varsa veya fizik muayene bulguları sepsise benziyorsa, kültürde üreme olmasa bile antibiyotik tedavisine devam etmelidir. Negatif kan kültürü olan bir yenidoğanda antibiyotiklerin devam edip etmeyeceği konusunda nötrofiller, CRP, prokalsitonin, IL-6 yol gösterici olabilir. Eğer sistemik kültürler negatif ise, klinik ve laboratuvar sepsisi desteklemiyorsa antibiyotikler kesilmelidir. Profilaktik antibiyotik sepsisi önlemez, hatta çoklu dirence sahip organizmaların üremesine neden olur. Gram negatif basillerle kolonizasyon 3 günden fazla antibiyotik kullanımında artmaktadır.

## Erken Membran Rüptürü

• Erken membran rüptürü (EMR) bütün gebeliklerin %10 'unda, korioamnionit ise %1'inde görülür. Yalnızca EMR olan gebelerin bebeklerinin %1'inde, EMR ile birlikte korioamnionit olanların %10'unda yenidoğan bebekte sepsis gelişir. EMR'li anneden doğan prematüre bebeklerin üçte ikisinde intrauterin enfeksiyon bulguları saptanmıştır.

EMR'li anneden doğan bebeklerde lökopeni, lokositoz, trombositopeni, gastrik aspirat kültürü gibi incelemeler genellikle neonatal sepsis saptanmasında yararlı olmaz. Bu nedenle EMR'li annelerden doğan prematüre bebekler erken neonatal sepsis gibi tedavi edilmelidir.

• EMR'de neonatal sepsis riski kontrol grubuna göre 5 kat artar.

**Tablo 4: Erken Membran Rüptürlü Bebeklere Yaklaşım**

Puan	0	1	2
Gebelik yaşı (hf)	>37	34-37	<34
Apgar Skoru (5 dak)	>7	5-7	<5
Annede korioamnionit Veya midede lökosit	Yok		var

Bunlara ek olarak

Amnion keseşi açıldıktan sonra her gün için 1 puan verilir

Toplam puan 3 ise ampirik erken sepsis tedavisi başlanır, hastanın durumu 2 gün sonra değerlendirilir.

## Destekleyici Tedavi

- Sıvı-elektrolit dengesinin düzenli kontrolü
- Kan basıncı ve periferik dolaşımın düzenlenmesi ve kontrolü
- Dissemine intravasküler koagülasyon varsa, taze donmuş plazma kullanılabilir.
- Nötropenik sepsislerde G-CSF 5-10 mcg/kg verilebilir.

### **Intravenöz immünglobülin**

- Prematürelere antibiyotik tedavisi ve destek tedavisine ek olarak 0.5 gr/kg kullanılabilir.
- Cochrane çalışmasında sepsis şüphesinde IVIG tedavi grubunda mortalitede sınırdan anlamlı azalma, kanıtlanmış enfeksiyon grubundaki çalışmada ise mortalite anlamlı azalma olduğu bildirilmiştir.

### **Antikoagülan ajanlar**

- Antithrombin III
- Activated Protein C
- Doku-faktor-pathway inhibitor
- Septik yenidoğanlarda oluşan hiperkoagülabilité ve azalmış fibrinolitik aktivitenin varlığı nedeniyle erken dönemde azalmış protein C, AT III gibi faktörlerin yerine konulması ve fibrinolitik aktiviteyi artırıcı tedaviler önerilmektedir.

### **Antiinflamatuvar ajanlar**

- Glucocorticoids
- TNFa antibodies
- Recombinant type-I soluble TNF receptor
- Recombinant type-II soluble TNF receptor
- Recombinant IL-1raPlatelet activating factor antagonists
- Bradykinin inhibitor

- Ibuprofen
- Pentoxifyllin

### **Pentoksifilin**

- Phosphodiesterase inhibitor
- TNF yapımını bloke eder

- Prostatiklin sentezini stimüle eder
- Endotel koruyucu etkisi vardır.
- PMN kemotaksisini inhibe eder
- Oksidatif patlamaları inhibe eder
- Dolaşımdaki aktif PMN havuzunu azaltır
- Pentoksifilin neonatal sepsise bağlı mortalite ve morbiditeyi azalttığı ve herhangi bir yan etkisi saptanmadığı bildirilmiştir Bu konuda yapılan çalışmaların hepsi az sayıda hasta içerdiği için etkisini göstermek için daha fazla sayıda hastalarla yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.(Cochrane Database Syst Rev -2003 )

#### **Anti-endotoxin bileşimleri**

- Endotoxin antiserum
- Endotoxin monoclonal antibody
- Recombinant bactericidal/permeability increasing protein

#### **Ciddi Sepsiste Diğer Tedaviler**

- Hemofiltration
- Plasma filtration
- Plasma exchange.

### **Sonuç**

- Antibiyotikler rasyonel kullanılmalıdır.
- Mümkünse dar spektrumlu antibiyotikler kullanılmalıdır.
- Geniş spektrumlu antibiyotikler rezerve edilmelidir
- Eğer sistemik kültürler negatifse tedavi kesilmelidir
- Gram negatif basillerle kolonizasyon 3 günden fazla antibiyotik kullanımında artmaktadır.
- Profilaktik antibiyotik sepsisi önlemez, sadece multirezistan organizmaların ortaya çıkmasına neden olur.
- Profilaktik antibiyotik kullanmaktan kaçınılmalıdır.
- Serviste dirençli mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonların önlenmesi için hastane infeksiyon komitesi tarafından yapılan süreyans çalışmaları ile sepsisli tüm olguların kaydı tutulmalıdır.
- Antibiyotik dirençlilik paterninin izlenmelidir.
- Dirençli antibiyotikler kullanılmamalıdır.
- Antibiyotik kullanım süreleri minimize edilmelidir.
- Çoklu ampirik tedavilerden olabildiğince kaçınılmalıdır.