

Yenidoğan Sepsisinde Değerlendirme ve Yönetim

Ali Bülent Cengiz

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Doç.Dr.

Tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen sepsis yenidoğan bebeklerde önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir (1).

Yenidoğan sepsisi, yaşamın ilk ayında sistemik enfeksiyon bulgularının olduğu ve kandan bir patojenin izole edildiği bir klinik sendromdur (2-4). Doğumdan önce anneye antibiyotik verilmiş olması, kan kültürü alınmadan önce bebeğe antibiyotik başlanmış olması, kültür için alınan kanın yeterli miktarda olmaması, bakteri yoğunluğunun düşük olması, yenidoğanlarda bakteriyeminin özellikle enfeksiyonun erken evrelerinde geçici ve kısa süreli olabilmesi yenidoğan sepsislerinde patojen mikroorganizmanın kan kültürü ile saptanmasını engelleyebilmekte ve sepsisin her vakada kültürle kanıtlanması olanaksız hale getirmektedir (1-7). Bu nedenle yenidoğan sepsisi için ayrıca klinik ve laboratuvara dayalı tanımlar da önerilmiştir (2-5).

Patogenez

Yenidoğan sepsisine neden olan patojen doğum kanalından veya hematogen (transplental) yolla kazanılır (1).

Yenidoğan sepsisinin ana etkeni bakterilerdir. Fetus gebelik süresince membran rüptürü gelişene kadar genellikle steril bir ortamda bulunur (2,4,8). Doğum kanalında çok sayıda aerob ve anaerob bakteri ve fungus mevcuttur (1,4). Yenidoğanda ilk kolonizasyon genellikle membran rüptüründen sonra gelişir (2). Serviks, vajen veya rektumda bulunan mikroorganizmalar asendan yolla (intakt veya rüptüre) korioamniotik membranlardan geçerek korioamniyona yol açabilir (1). Korioamniyonit preterm eylemin ve erken membran rüptürü (EMR)'nin önemli nedenlerinden biridir (1,3,4). EMR, doğumun membranların açılmasından 18 saatten fazla süre geçtikten sonra gerçekleşmesi, doğum sırasında fazla sayıda vajinal muayene yapılması, özellikle uzun süreli internal fetal monitorizasyon, bakteriyel vajinozis, doğum kanalının grup B streptokok (GBS)'lar ile kolonize olması, üriner sistem enfeksiyonu intraamniyotik enfeksiyon riskini artırır (1). Doğumdan sonraki ilk günlerde (ilk hafta içerisinde) gelişen enfeksiyonlarda patojen mikroorganizma, bebeğe genellikle doğum eylemi sırasında annenin vajinal ve/veya rektal florasyondan bulaşır (1-4,6,8).

Daha nadir olarak doğumdan önce annede gelişen bakteriyemi veya viremi sırasında bebek hematogen yolla enfekte olabilir (1,2,4,6,8). Bu vakalarda hamile kadında korioamniyonit bulguları olabilir (1).

Doğumdan sonra bebek ortamdaki bakterilerle enfekte olabilir (2).

Epidemiyoloji

Kültür ile kanıtlanmış neonatal sepsis insidansı 1000 canlı doğumda 1-10 olarak bildirilmiştir (1,3,4,6,9,10). Klasik olarak bulguların ortaya çıkış zamanına göre sepsis ikiye ayrılmaktadır (Tablo 1). Erken başlangıçlı sepsis yaşamın 7. gününden önce, geç başlangıçlı sepsis yaşamın 7-30. günlerinde gelişir (2,3,8). Bu klasik tanımlamaya karşılık bazı kaynaklarda yaşamın ilk 3, 4 veya 5 günü içerisinde ortaya çıkan sepsis erken başlangıçlı sepsis olarak adlandırılmaktadır (1,4,5,6,11,12). Günümüzde neonatal sepsisin üçüncü kategorisi olarak çok geç başlangıçlı sepsis terimi de kullanılmaktadır (3,10). Çok geç sepsis 30. günden taburculuğa kadar geçen sürede gelişir (3).

Erken başlangıçlı yenidoğan sepsisi olan bebeklerde genellikle bir veya daha fazla risk faktörü vardır (1). Erken sepsis riskini artıran başlıca faktörler prematürelite, düşük doğum ağırlığı (2500 gramın altında), EMR, korioamniyonit ve doğum kanalının GBS'ler ile kolonizasyonudur (1,3,4,6,8). Yenidoğanda sepsis için birden fazla risk faktörünün bulunması sepsis riskini daha da artırır (3,6). Erken sepsis için diğer risk faktörleri üriner enfeksiyon, ikiz gebelik veya GBS hastalığı ile birlikte ikiz gebelik, doğum sırasında fazla sayıda vajinal muayene, erkek cinsiyeti, Apgar skorunun düşük olması ve resüsitasyondur (1,3,4,6). Doğumdan önce veya sonra 24 saat içinde annede ateş olması sıklıkla erken neonatal sepsise neden olan GBS veya Escherichia coli (E.coli) gibi patojenlere bağlı korioamniyonit, bakteriyemi veya endometritin habercisidir (3,4).

Çok düşük doğum ağırlıklı (1500 gramın altında) prematüre bebeklerde erken sepsis her 1000 canlı doğumdan 15-19'unda görülmektedir (12). Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaklaşık %20'sinde kültürle kanıtlanmış geç sepsis geliştiği bildirilmektedir (7).

Amerika Birleşik Devletleri'nde gebe kadınların %15-40'ında vajinal, rektal veya rektovajinal GBS kolonizasyonu olduğu bildirilmiştir (1,4). Ülkemizde yapılan çalışmalarda gebelerde GBS kolonizasyon oranları %2-7 bulunmuştur (13-16). GBS ile kolonize annelerde önerilen intrapartum kemoprofilaksi (penisilin veya ampisilin) yenidoğanda GBS sepsisi riskini dramatik olarak azaltır (1,3,6). İntrapartum profilaksinin geç başlangıçlı GBS hastalığını önleyici etkisi yoktur (4,6).

Erken sepsiste patojen genellikle doğum kanalından kazanılır ve multisistemik tutulum görülür (3,4,8) (Tablo 1).

Geç başlangıçlı sepsiste maternal obstetrik komplikasyonlar nadirdir, bebeklerin çoğu matürdür (Tablo 1). Mikroorganizma doğum kanalından, hastaneden veya toplumdaki kaynaktan kazanılabilir (3,4,8). Bebek taburcu olduktan sonra gelişen geç neonatal sepsiste bilinen bir maternal risk faktörü yoktur (3). Geç yenidoğan sepsisi riskini artıran önemli faktörler bebekleri yaşatmak için hastanede yapılan işlemlerdir (3,4). Geç sepsiste multisistemik veya fokal tutulum görülebilir (3,8).

Çok geç sepsisli bebekler genellikle doğumdan sonra haftalarca hastanede tedavi görmüş prematüre ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerdir (3,8). Enfeksiyon hastaneden ve nadiren toplumdaki kaynaktan kazanılır (Tablo 1). Multisistemik veya fokal tutulum görülebilir (3,8).

Uzun süre yoğun bakım ünitesinde veya hastanede kalan bebeklerde genellikle sık kan alınması, endotrakeal entübasyon-mekanik ventilasyon uygulamaları, santral veya periferik vasküler kateter kullanımı, transkütanöz oksijenasyon izlemi, beslenme sondası

takılması ve uzun süreli parenteral beslenme gibi çok sayıda invazif girişim yapılması deri veya mukozalarda kolonize organizmaların kana invazyonunu kolaylaştırır. Ayrıca antimikrobiyal ajanların sık kullanılması dirençli mikroorganizmalar ile enfeksiyon ve sepsis riskini artırır (3,10,11,17). Gelişmiş ülkelerde yapılan yapılan çalışmalar çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde nozokomiyal enfeksiyon oranının %20-25 olduğunu göstermektedir (8).

Gelişmiş ülkelerde erken sepsisli bebeklerin %10-20'si, geç sepsisli bebeklerin %5-10'u, çok geç sepsisli bebeklerin %5'inden azı kaybedilmektedir (3). Erken sepsisli çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerin %35'i kaybedilir (12). Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde gelişen geç sepsiste vaka fatalite hızı %17-19'dur (18).

Etiyoloji

Erken neonatal sepsise en sık neden olan patojenler GBS ve E. coli'dir (1,3,4,6,12). Grup A, C ve G streptokoklar, Streptococcus viridans, enterokoklar, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Listeria monocytogenes (L. monocytogenes) daha az görülen etkenlerdir (3,6). Staphylococcus aureus (S. aureus), enterokok türleri, klebsiella, enterobakter türleri ve koagülaz negatif stafilokoklar erken sepsisin nadir etkenlerindedir (1) Ülkemizde yapılan çalışmalar gelişmiş ülkelerde rapor edilen aksine erken sepsiste GBS'lerin en sık görülen patojenler arasında yer almadığını, klebsiella türleri ve Staphylococcus epidermidis'in sık görüldüğünü göstermektedir (19).

Koagülaz negatif stafilokoklar geç neonatal sepsisin en sık görülen etkenidir (3,11). Bunun nedeni gebelik yaşları ve doğum ağırlıkları düşük riskli popülasyonun ve bunları yaşatmak için uygulanan invazif işlemlerin artmasıdır (3,10,11,17). Ülkemizde yapılan çalışmalar da geç sepsiste en sık izole edilen patojenin koagülaz negatif stafilokoklar olduğunu göstermektedir (19,20). S. aureus ve enterokoklar geç sepsisin başlıca etkenlerindedir (1,3,4). Gram negatif bakteriler, GBS'ler, L. monocytogenes, kandida ve aspergillus geç sepsise neden olabilir (1,3,4).

Klinik bulgular

Yenidoğan sepsisinde bulgu ve semptomlar genellikle nonspesifiktir (1,3,4,6,8) Sepsisli yenidoğan bebeklerin üçte ikisinde vücut sıcaklığında değişiklik (ateş veya hipotermi) saptanır (3). İyi görünmeme, iyi emmeme, huzursuzluk, hipotoni, letarji, takipne, inleme, retraksiyonlar, siyanoz, apne, sarılık, hepatomegali, kusma, karında distansiyon, konvulziyonlar, perfüzyon bozukluğu, peteşi ve purpura görülebilir (1,3,4,6,8). Letarji, hipotoni veya tonusta artış, konvulziyonlar, apne, aşırı iritabilite ve fontanel bombeliği menenjitli yenidoğan bebeklerde en sık görülen bulgulardır. (1,6).

Yenidoğan sepsisi ayırıcı tanısında aralarında yenidoğanın geçici takipnesi, mekonyum aspirasyonu da dahil olmak üzere aspirasyon pnömonisi, respiratuar distres sendromu, intrakranial kanama, hipoksik iskemik ensefalopati, prematürelde görülen apne, konjenital kalp hastalıkları gibi durumların da yer aldığı kalp hastalıkları, gastrointestinal sistem hastalıkları, hematolojik, metabolik, nörolojik ve respiratuar hastalıklar mutlaka düşünülmalıdır (1,4,7,8).

Sepsisten şüphelenilen bebeğe yaklaşım

Yenidoğanın sepsis açısından araştırılma ve tedavisine klinik bulgu ve semptomlara dayalı olarak karar verilir (1,2,6). Erken sepsisli bebeklerin bir kısmında doğumdan hemen sonra olmak üzere %90'ından fazlasında yaşamın ilk 24 saati, hemen hemen tamamında ilk 48 saati içerisinde semptom ve bulgular görülür (1,3,6). Bu nedenle yaşamın ilk 48 saatinde semptomların çok dikkatle takip edilmesi erken yenidoğan sepsisinde tanı konulması için temel faktördür (6). Perinatal öyküsü ile erken sepsis riski taşıyan bir yenidoğanın ilk muayeneleri sırasında klinik bulgu ve semptomlar ortaya çıkmamış olabileceğinden sepsis açısından riskli bir bebeğe antibiyotik tedavisi başlanmadığında bebek güvenilir bir gözlem protokolü ile takip edilmelidir (6). Erken sepsis riski çok yüksek olan asemptomatik bir bebeğin kültür sonuçları beklenir ve klinik takibi yapılırken, bebeğe empirik antibiyotik verilmesi gerekebilir (6). Geç veya çok geç sepsis düşünülen bir bebekte de enfeksiyonun kazanıldığı ortam, varsa enfeksiyon odağı ve bebeğin yaşı gözönünde bulundurulurken olası etkenlere yönelik empirik tedaviye en kısa sürede başlanmalıdır.

Sepsisten şüphelenilen bir bebekte spesifik tanı testleri bir patojenin vücut sıvılarında varlığını göstermek, nonspesifik sepsis tarama testleri ise enfeksiyon riskini değerlendirmek için kullanılır (6). Sepsis tanısı için bir patojenin vücut sıvılarından izolasyonu standart ve en spesifik yöntemdir (3,5,6).

Tanı koydurucu mikrobiyolojik tetkikler

Kan kültürü: Sepsis tanısında altın standart bir veya daha fazla kan kültüründe patojenin (bakteri veya fungus) izole edilmesidir (1,3). Yenidoğan bebeklerde kültür için alınması gereken optimum kan hacmi 0.75-1 ml'dir (1,3,4,6). Yenidoğan bebeklerden alınan kan

Özellik	Erken sepsis	Geç sepsis	Çok geç sepsis
Başlangıç	7 günden önce (Genellikle ilk 48 saat içerisinde)	7-30. günlerde	30. günden sonra
Gebelik süresi	%25'i < 37 hafta	Sıklıkla matür	Sıklıkla < 30 hafta
Risk faktörleri	Maternal intrapartum komplikasyonlar sık	Sıklıkla yok	Prematürel
Etkenin kaynağı	Doğum kanalı	Doğum kanalı, nozokomiyal veya toplum	Nozokomiyal, toplum
Sık görülen bulgular	Multisistemik (Nonspesifik bulgular)	Multisistemik veya fokal	Multisistemik veya fokal

kültürlerinde üremelerin %90'dan fazlası 48 saat sonunda saptanır (1,3,4,6). Yenidoğanlarda kan kültürünün sepsis için sensitivitesi en iyi koşullarda %50-80'dir (6). Yenidoğan sepsisinde pozitif kan kültürü tanı koydurur ancak negatif kan kültürü sepsisi ekarte ettirmez (3,6). Klinik bulguları sepsisle uyumlu olan bir bebekte, bir kan kültüründe üreme olmaması durumunda bebeğin tanısının sepsis olduğu kabul edilerek gerekli tedavi tamamlanmalıdır (1). Kültürlerde üreme olmazsa, maternal risk faktörlerinin varlığı nedeniyle şüpheli erken sepsis nedeniyle tetkik edilen asemptomatik matür bebeklerde empirik tedavi 24-36 saatte sonlandırılabilir (1,3).

Beyin-omurilik sıvısı (BOS) kültürü ve BOS incelemeleri: Erken başlangıçlı sepsisli bebeklerin %20'sinden azında menenjit geliştiği bildirilmektedir (3,6,8). Erken sepsisli bebeklerden menenjiti de olanların yaklaşık 1/3'ünde kan kültürü negatiftir (6,21). Genel olarak sepsisli yenidoğan bebeklerin %20-25'inde sepsise menenjit eşlik eder. Bu nedenle erken, geç veya çok geç başlangıçlı yenidoğan sepsisinden şüphelenilen tüm bebeklere (kan kültürü pozitif olsun veya olmasın) lomber ponksiyon (LP) yapılmalıdır (3,6,21). Patojen BOS kültüründe izole edilebileceği gibi Gram boyalı BOS yaymalarında da etkenin Gram negatif mi yoksa Gram pozitif mi olduğu saptanabilir (1). Yenidoğanlarda tek bir BOS parametresi (beyaz küre sayısı, glukoz veya protein) menenjit olmadığını güvenilir şekilde ekarte ettirmediği gibi maternal antibiyotik profilaksisi uygulandığında veya antibiyotik almakta olan bebeklerde BOS kültürü negatif olabilir (21).

İdrar kültürü: Pozitif kültürler gerçek enfeksiyondan çok bakteriyemiye gösterdiğinden ve erken sepsiste pozitif idrar kültürü oranı düşük olduğundan erken sepsisin rutin araştırılmasında, özellikle yaşamın ilk üç gününde idrar kültürü alınması önerilmez (1,3,6,8). Geç sepsisli bebeklerde idrar kültürünün pozitif bulunma olasılığı daha fazla olduğundan ve sepsisin primer odağı üriner sistem olabileceğinden geç başlangıçlı sepsis açısından araştırılan bebeklerde üretral kateterizasyon veya suprapubik mesane aspirasyonu ile idrar kültürü alınması önerilir (1,3,6).

Trakeal aspirasyon kültürleri: Yaşamın ilk 12 saati içerisinde alınan trakeal aspirasyon kültürlerinin yararlı olduğu gösterilmiştir (6). Sepsisten şüphelenilen pnömoni veya solunum yetmezliği nedeniyle entübasyon ve ventilasyon gereken bebeklerde trakeal aspirasyon kültürleri alınması tanı koydurucu olabilir (6).

Nonspesifik tanı ve tarama testleri

Tarama testleri enfeksiyon olasılığını belirlemek için başvuru yardımcı tetkiklerdir (6). İdeal olarak bu testler sepsisi kaçırmalı (yüksek sensitivite), sepsis olmadığında sepsisi ekarte ettirebilmelidir (yüksek negatif prediktif doğruluk) (1,6). Tarama testlerinden hiçbiri enfeksiyonu tanımlama yönünden yeterli duyarlılığa sahip değildir (1,2,6). Bu nedenle sonuçta sepsis tanısı koymak ve empirik tedavi başlamak için klinik değerlendirme yapılır (1,2,6). Ancak bu testler antibiyotik tedavisine başlama ve antibiyotik tedavisinin kesilmesine karar vermede yardımcıdır (1,6,7).

Beyaz küre ve ilişkili göstergeler: Beyaz küre (BK) göstergeleri [total BK sayısı, periferik yayma incelemesinde absolü nötrofil sayısı (ANC), immatür/total nötrofil oranı (I/T) ve immatür nötrofil sayısı] sıklıkla başvuru testlerdir (1,3,6). Total BK sayısı kan alınma zamanı, kan örneğinin alınma yeri (venöz, kapiller veya arteriyel), bebeğin aktivitesi (örneğin fazla ağlaması) ve enfeksiyon dışı durumların varlığına göre değişebildiğinden diğer BK göstergeleri ile birlikte değerlendirilmektedir (1,6). Ek olarak immatür nötrofil sayısı ve I/T nötrofil oranı da değerlendirmeyi yapan kişinin bilgi ve tecrübesine bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir (1,6). Bu göstergelerin sınırları oldukça geniş olduğundan, örneğin alınma zamanı, bebeğin gebelik yaşı ve enfeksiyon dışı nedenlerle de değişiklik gösterebildiğinden BK ve ilişkili göstergeler maternal risk faktörleri, bebeğin gebelik yaşı ve klinik durumu ile birlikte değerlendirilmelidir (1,2,6). Doğumdan hemen sonra alınan kan örneklerinde BK göstergeleri ile ilgili tarama testlerinin enfekte bebeğin belirlenmesi açısından sensitivitesi düşüktür (1). Bu nedenle ilk örneklerin doğumdan birkaç saat sonra alınması veya yaşamın 12-24. saatinde ikinci kez tarama için kan örneklerinin alınması önerilmektedir (1).

Akut faz reaktanları: Bebeklerde C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, seruloplazmin, fibronektin, prealbumin, haptoglobin, serum amiloid A ve orosomukoid'in de aralarında olduğu çok sayıda akut faz reaktanı ile çalışmalar yapılmıştır (1,3,4,6-8).

Akut faz reaktanları hepatositlerin sitokinler tarafından indüklenmesi ile üretildiğinden akut faz proteinlerinin artması için daima bir süre geçmesi gerekir (1). Bir enflamatuar uyarıdan sonra (birkaç saat sonra) serum düzeyleri artan ilk akut faz reaktanları CRP ve serum amiloid A'dır (1). Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)'ndeki artış daha yavaştır ve artmış fibrinojen düzeylerini yansıtır (1). ESH'nin sensitivitesi %30-70'tir (1). Coombs pozitif hemolitik anemisi olan bebeklerde ESH'de belirgin artış olacağı gözönünde bulundurulmalıdır (1).

Yenidoğan sepsisinde en iyi çalışılmış akut faz reaktanı CRP'dir (1). Yenidoğanlarda serum CRP düzeyini yükselten ana etken enfeksiyondur (3,6). CRP enflamatuar stimulusun başlamasından 4-6 saat sonra salınır, 24-48. saatlerde en yüksek düzeye ulaşır (6). Yenidoğanda serum CRP için normalin üst sınırı olarak sıklıkla 1 mg/dl veya 5 mg/dl önerilmektedir (3,6). Seri ölçümleri (12-24 saat aralıkla) yapıldığında artmış CRP yenidoğan enfeksiyonunu belirlemede en yararlı yöntemdir (1,6). Seri CRP ölçümlerinin negatif prediktif doğruluğu yüksek olduğundan CRP düzeyleri antibiyotik tedavisinin kesilmesine karar verilmesinde yardımcıdır (1).

Prokalsitonin: Sepsiste tarama testi olarak bir akut faz proteini olan prokalsitonin (PCT)'in ölçümünün kullanılmasını öneren çalışmalar vardır (2,5,6). PCT düzeyinin 8.1 mg/dl'nin üzerinde bulunmasının sepsis tanı kriteri olarak kullanılabilmesi belirtilmektedir (5). Dolaşımdaki PCT düzeyinde artış (başlangıçtan itibaren 2 saat içerisinde) CRP'deki artıştan daha önce olur (7). Ancak PCT'nin doğum sonrası düzeylerinde fizyolojik dalgalanmalar olduğu, doğum sonrası sensitivitesinin düşük olduğu bildirilmiştir (2,7). Doğum asfiksisi, intrakranial kanama ve hipoksemi de dolaşımdaki PCT konsantrasyonlarında artış olabilmektedir (7).

Sitokinler: Enflamatuar cevabı regüle eden protein, glikoprotein ve lipidlerdir (1). Sepsisli bebeklerin kanında çok sayıda sitokin saptanmıştır. Bunlar arasında interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), tümör nekrozis faktör-a (TNF- α), solubl IL-2 reseptör, solubl intersellüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1), solubl TNF- α reseptör, E-selektin, IL-1 reseptör antagonisti, granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ve granülosit CSF (G-CSF) de bulunmaktadır (1,2,4-7).

Bazı sitokinlerin yenidoğan sepsisinin araştırılmasında oldukça yararlı oldukları gösterilmiştir (2,4-7). Bunlar arasında en ümit verici olanlardan biri IL-6'dır (1,2). IL-6 (veya IL-8) düzeyinin 70 pikogram /ml'nin üzerinde bulunmasının sepsis tanı kriteri olarak kullanılabilmesi belirtilmektedir (5). Bakteri ürünlerine maruz kalımdan sonra IL-6 hızla artar ve CRP'den önce yükselir (7). Ancak IL-

6'nın doğum sonrası düzeylerinde fizyolojik dalgalanmalar olduğu, doğum sonrası ilk 48 saat içerisindeki düzeyinin gebelik yaşından etkilendiği, doğum sonrası sensitivitesinin düşük olduğu bildirilmiştir (2). Antimikrobiyal tedavi başladıktan sonra enflamatuar cevap azaldıkça IL-6 düzeyi hızla (genellikle 24 saat içerisinde) normal düzeylerine döner (1,7). Bu nedenle IL-6'nın sensitivitesini yükseltmek için CRP gibi "geç" ve daha spesifik bir belirteç (marker) ile birlikte kullanılması gerektiği düşünülmektedir (7). Dolaşımdaki IL-8 düzeyleri gebelik yaşından ve bebeğin postnatal yaşından etkilenmemektedir (7).

Hücre yüzey antijenleri: Bakteriyel enfeksiyonlar sırasında lökosit yüzey antijenlerinin ekspresyonu değişmektedir (7). Hücre yüzey antijenleri arasında enfeksiyon belirteci olarak ümit verici olanlar CD11b, CD64 ve CD69'dur (7). Aktive edilmemiş nötrofiller düşük konsantrasyonda CD11b ve CD64 eksprese ederler. Nötrofillerin mikrobiyal ürünler ile temasını izleyen birkaç dakika içerisinde ekspresyonu belirgin olarak artabildiğinden CD11b'nin "erken" uyarı belirteci olarak kullanılabilmesi düşünülmektedir (7). Nötrofil veya monosit CD11b/CD18'inin günlük ölçümünün sepsis için klinik şüphe uyanmadan önce vakaları tanımlayabileceği bildirilmiştir (22). Prematüre ve matür bebeklerde bakteriyel enfeksiyona cevap olarak CD64 ekspresyonunda belirgin artış olur (7,23,24). Hücre yüzey belirteçleri için alınan kan örnekleri laboratuvara buz içinde iletilmeli ve apoptozisi ve antijenlerin azalmasını önlemek için derhal çalışılmalıdır (7).

Sitokinler ve lökosit yüzey antijenlerinin ölçümü testlerin sensitivitesinin düşük olması, tanı koydurucu sınırların belirlenememesi, ileri teknoloji gerektirmeleri gibi nedenlerle rutin olarak önerilmemektedir (1,3,6,7).

Tarama testlerinin birlikte kullanımı: Sepsis tarama testlerinden bazılarının birlikte kullanımı ile sepsisi ekarte etmek için %100 negatif prediktif doğruluğa sahip tarama stratejileri geliştirilmiştir (1,6). Pratik uygulamada bebeklerde sepsis taraması için BK göstergeleri ve CRP'nin birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (6). Erken başlangıçlı yenidoğan sepsisi taraması için önerilen BK göstergeleri ve CRP değerleri tablo 2'de gösterilmiştir.

Erken sepsis riski olan bebeklerin klinik bulguları ve öyküleri dikkate alınarak hangi bebeklere sepsis için derhal antibiyotik başlanacağına ve hangi bebeklerin klinik olarak ve sepsis taramaları ile izleneceğine karar verilmelidir (1,6).

Klinik bulgu ve semptomları ile erken başlangıçlı yenidoğan sepsisi düşünülen bir bebekte antibiyotik tedavisine başlamadan önce BK göstergeleri ve CRP değerlendirilmeli, kan kültürü alınmalı, solunum sıkıntısı varsa akciğer grafisi çekilmeli ve LP yapılmalıdır. Antibiyotik alırken kültür pozitif (veya fokal hastalık bulgusu var) veya sepsis skoru ≥ 2 (tablo 2) veya LP bulguları anormal bulunursa veya semptomlar 24 saatten uzun sürer ve klinik seyir sepsis ile uyumlu ise antibiyotik tedavisi 7-10 güne (menenjitte 14-21 güne) tamamlanmalıdır. Antibiyotik başlanan bir bebekte sepsis için risk faktörleri yok ve kültürler negatif ve tarama test sonuçları negatif (sepsis skoru < 2) ise (tablo 2) ve klinik olarak sepsis olasılığı düşük görülüyorsa (24 saate kadar semptomlar azalır veya semptomlar ve klinik seyir nonenfeksiyöz bir durum ile uyumlu bulunursa) 48 saat sonunda antibiyotik kesilerek bebek taburcu edilebilir (1,6).

Erken sepsis riski taşıyan (örneğin maternal GBS kolonizasyonu, EMR, korioamnionit bulgu ve semptomlarının varlığı, prematürel) asemptomatik bebeklerde doğumda sepsis taraması yapılması yararlı olmadığından asemptomatik bebeklerde ilk tarama (BK göstergeleri ve CRP) yaşamın 12-24. saatlerinde yapılmalıdır (6). Asemptomatik kalan ve sepsis taraması normal (sepsis skoru 2'den küçük) bulunan bebekler yaşamın 48. saatinde taburcu edilebilir. Sepsis için risk faktörleri olan asemptomatik bebeklerde yaşamın 12-24. saatinde bakılan BK göstergeleri ve CRP değerleri anormal (sepsis skoru 2 veya daha büyük) olduğunda yakın klinik takip gerekir. Bebek iyi görünmesine rağmen ikinci sepsis taraması da pozitif bulunursa tedavi başlanmalıdır. İlk sepsis taraması pozitif ve klinik bulguları sepsisle uyumlu veya öyküsü riskli olan bir bebeğe semptomatik sepsisli yenidoğan protokolü başlanmalıdır (1,6).

Geç ve çok geç başlangıçlı sepsisler için yapılan tarama testleri sonuçları bebeğin yaşı da gözönünde bulundurularak değerlendirilmelidir.

Yenidoğan sepsisi tedavisi

Yenidoğan sepsisi şüphesinde tanıya yönelik olarak gerekli tetkikler yapıldıktan ve kan kültürü ve gerekli görülen diğer kültürler alındıktan hemen sonra tedaviye başlanmalıdır (1,3,4,6,25). İlk tedavide kullanılacak antimikrobiyal ajanlar bebeğin yaşına, enfeksiyon bulgularının başladığı ortama (hastane veya toplum), varsa enfeksiyon odağına ve olasılığı en yüksek patojenler ve onların tahmin edilen antibiyotik duyarlılıklarına göre seçilmelidir (1,3,4,6,25). Yenidoğan sepsisi ve yenidoğanın bazı bakteriyel enfeksiyonlarında önerilen empirik tedaviler tablo 3'de gösterilmiştir.

Erken sepsis tedavisinde başlangıçta empirik tedavi ampisilin ve bir aminoglikozit (gentamisin veya amikasin) içermelidir (1,3,4,6,8) (Tablo 3). Stafilokoklar, anaerob bakteriler, hastaneden kazanılmış Gram negatif bakteriler ve funguslar erken sepsisin nadir etkenleri olduklarından başlangıçta seçilen empirik antimikrobiyal ajanların bunlara karşı etkili olması gerekli değildir (4,6). Dirençli suşların gelişimine neden olabilecekleri için sepsisinin empirik tedavisinde rutin olarak üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanılması önerilmez (1,3,8). Erken sepsis için başlanan ampisilin ve aminoglikozit kombinasyonu ile tedavi süresi (kanıtlanmış veya klinik sepsiste)

Tablo 2. Erken başlangıçlı sepsis taraması (≥ 2 puan taramanın pozitif olduğunu gösterir) (kaynak no:6)

Test	Puan
Absolü nötrofil sayısı $< 1750/ml$	1
Total beyaz küre sayısı $< 7500/ml$ veya $> 40.000/ml$	1
İmmatür/ total nötrofil oranı ≥ 0.20	1
İmmatür/ total nötrofil oranı ≥ 0.40	2
CRP + (≥ 1 mg/dl)	1
CRP + (≥ 5 mg/dl)	2

7-10 gün olmalıdır (1,3,4,8). Tedaviye yanıt primer olarak klinik bulgular ve ek olarak laboratuvar tetkikleri ile takip edilmelidir. Beklenen sonuç tedavi edilmekte olan sepsisli bebeklerin semptomlarında 24-48 saat içerisinde düzelme olması, BK sayısı, I/T nötrofil oranı ve CRP düzeylerinin tedavinin 48-72. saatine kadar normalleşmeye başlamasıdır (6). Kan akımı enfeksiyonlarında tedaviye başladıktan 24-48 saat sonra alınan kan kültürü negatif olmalıdır (8). Kültür sonuçlarına göre kullanılan antibiyotiklerde değişiklik yapılması gerekebilir (3). *L. monocytogenes* için tek başına ampisilin ve GBS için penisilin veya ampisilin uygun ilaçlardır (3,4,8). Gram negatif enterik bakterilerle gelişen sepsiste ampisilin ile birlikte bir aminoglikozit veya üçüncü kuşak bir sefalosporin (sefotaksim veya seftazidim) kullanılmalıdır (8).

Ampisilin ve bir aminoglikozitle tedavi "dışarıdan" yatırılan (toplum kaynaklı) ve belirli bir enfeksiyon odakları olmayan geç sepsisli bebekler için de uygundur (3,4) (Tablo 3). Bu bebeklerde önerilen tedavi süresi 7-10 gündür (3,4).

Hastanede yatan bebeklerde gelişen nozokomiyal enfeksiyonların etkenleri genellikle stafilokoklar, bazı "Enterobacteriaceae" türleri, *Pseudomonas* türleri, enterokoklar ve kandida türleri özellikle de *Candida albicans*'tır (4,8,26). Bu nedenle hastanede yatan bebeklerde gelişen geç sepsiste vankomisin ile birlikte gentamisin (veya amikasin) veya vankomisin ile birlikte seftazidim başlanmalı, tedavi süresi 10-14 gün olarak planlanmalıdır (3,4) (Tablo 3). Sistemik fungal enfeksiyonlar-sepsis için başlıca risk faktörleri prematürelilik, çok düşük doğum ağırlığı, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması, invazif işlemler ve parenteral hiperalimentasyondur (3,4,8,26). Dissemine kandidiaziste birden fazla organ örneğin böbrekler, beyin, akciğerler, gözler (endoftalmi), karaciğer, dalak, kemikler, eklemler, meninksler ve kalp tutulabilir (26). Sistemik fungal enfeksiyonların tedavisinde ilk tercih edilecek ilaç amfoterisin B'dir (3,4,8,26). Herpes simpleks virusu (HSV) enfeksiyonlarında asiklovir kullanılmalıdır. Geç sepsiste de tedaviye yanıt primer olarak klinik bulgular ve BK göstergeleri, CRP düzeyleri ile takip edilmelidir. Antimikrobiyal tedaviye başladıktan 24-48 saat sonra kan kültürü alınarak bakteriyeminin düzelişip düzelenmediği kontrol edilmelidir (6).

Yenidoğan döneminde GBS'ler ve *E. coli* bakteriyel menenjitin en sık görülen etkenidir. Bu iki bakteri yenidoğan menenjitlerinin yaklaşık olarak %70'inin nedenidir (1). Gram negatif enterik basiller, *L. monocytogenes* ve enterokoklar da önemli menenjit etkenleridir. Erken menenjitlerde ampisilin ile birlikte sefotaksim veya ampisilin ile birlikte gentamisin önerilir (3,4,6) (Tablo 3). Geç menenjitlerde de aynı tedavi protokolü uygulanmalıdır (3) (Tablo 3). Geç menenjitler için alternatif tedavi bir aminoglikozitin eklenmesi ile veya aminoglikozit eklenmeden, vankomisin ile birlikte sefotaksim (veya seftazidim) tedavisidir (27). Spesifik patojen tanımlandığında ve duyarlılık sonuçları öğrenildiğinde antimikrobiyal tedavi uygun şekilde düzenlenmelidir. GBS ve *L. monocytogenes* menenjitlerinde ampisilin tek başına veya gentamisin ile birlikte kullanılması, *E. coli* ve diğer "Enterobacteriaceae" türleri ile gelişen menenjitlerde sefotaksim tek başına veya bir aminoglikozitle birlikte kullanılması gerekir (1,3,27). *Pseudomonas aeruginosa* menenjitinde seftazidim ve aminoglikozit ile tedavi edilmelidir (8,27). Enterokok menenjit için ampisilin ve bir aminoglikozit, enterokok ampisiline dirençli bulunur ise vankomisin ve gentamisin kullanılmalıdır (27). Yenidoğan menenjitinde tedavi süresi 14-21 gündür (3,4,8,27). Tedavi süresi kanıtlanmış Gram pozitif bakteriyel menenjitlerde en az 14 gün, Gram negatif bakterilerle gelişen menenjitlerde en az 21 gün olmalıdır (1,4,8,27). HSV meningoensefaliti asiklovir ile tedavi edilmelidir (8).

Yaşamın ilk 7-10 gününde gelişen pnömoni için ampisilin ve bir aminoglikozit kombinasyonu veya ampisilin ve sefotaksim kombinasyonu uygulanmalıdır (8) (Tablo 3). Nozokomiyal pnömonide empirik olarak vankomisin ve üçüncü kuşak bir sefalosporin (sefotaksim veya seftazidim) kullanılmalıdır (4,6).

Kemik ve eklem enfeksiyonlarında 3-6 hafta süreyle vankomisin ile birlikte gentamisin veya sefotaksim önerilir (3,4) (Tablo 3).

Sepsiste destekleyici tedavi çok önemlidir. Hastanın enteral veya parenteral yolla beslenmesi sürdürülmelidir. Elektrolit ve glukoz düzeyleri normal sınırlarında tutulmalı, uygun sıvı-elektrolit tedavisi uygulanmalı, asidoz ve hipovolemi önlenmeli, şok erken tanımlanarak sıvı tedavisine ek olarak inotropik ajanlar uygulanmalıdır (3,4,8). Hipoksi varsa düzeltilmeli, solunum yetmezliği açısından hasta izlenmeli gerektiğinde solunum cihazı kullanılmalıdır (3,4,6,8). Konvulziyon varsa antikonvülsif tedavi uygulanmalı ve konvulziyon nedeni bulunmalıdır. Dissemine intravasküler koagülasyon gelişmişse taze donmuş plazma, trombosit veya eritrosit süpsansiyonu verilmelidir (3,6,8). Kortikosteroidlerin yalnızca adrenal yetmezlik varlığında kullanılması önerilmektedir (8). Prematüre ve/veya düşük doğum ağırlıklı bebeklerde enfeksiyon veya sepsis profilaksisi için rutin intravenöz immünglobülin (İVİG) uygulaması önerilmemektedir (3,4,11,28). Yenidoğan sepsisinde İVİG tedavisinin yararlı olduğunu gösteren çalışmalar varsa da, İVİG tedavisinin yenidoğan sepsisinde mortaliteyi azalttığı kanıtlanamamıştır (1,6,8). Yenidoğan sepsisinin tedavisinde granülosit transfüzyonu veya G-CSF uygulanmasının yararlı olduğu da gösterilememiştir (1).

Tablo 3. Neonatal sepsis ve bazı neonatal bakteriyel enfeksiyonlarda önerilen empirik tedaviler

Bakteriyel enfeksiyon	Önerilen tedavi	Alternatif tedavi
Erken sepsis	Ampisilin + gentamisin	Ampisilin + sefotaksim
Geç sepsis	Ampisilin + gentamisin	Ampisilin + sefotaksim
Hastanede yatan bebeklerde gelişen geç sepsis	Vankomisin + gentamisin (veya amikasin)	Vankomisin + seftazidim
Erken menenjit	Ampisilin + sefotaksim	Ampisilin + gentamisin
Geç menenjit	Ampisilin + sefotaksim	Ampisilin + gentamisin veya Vankomisin + sefotaksim (veya seftazidim) ± aminoglikozit
Erken pnömoni	Ampisilin + gentamisin	Ampisilin + sefotaksim
Nozokomiyal pnömoni	Vankomisin + sefotaksim	Vankomisin + seftazidim
Osteoartiküler enfeksiyon	Vankomisin + gentamisin	Vankomisin + sefotaksim

Kaynaklar

1. Polin RA, Parravicini E, Regan JA, Taeusch HW. Bacterial sepsis and meningitis. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA (eds). *Avery's Diseases of the Newborn* (8th ed) Philadelphia: Elsevier Inc., 2005: 551-577.
2. Chiesa C, Panero A, Osborn JF, et al. Diagnosis of neonatal sepsis: a clinical and laboratory challenge. *Clin Chem* 2004; 50: 279-287.
3. Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the newborn. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (eds): *Krugman's Infectious Diseases of Children* (11th ed) Philadelphia: Mosby, 2004: 545-561.
4. Saez-Llorens X, McCracken GH. Perinatal bacterial diseases. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, et al (eds): *Textbook of Pediatric Infectious Diseases* (5th ed) Vol. 1. Philadelphia: Saunders, 2004: 929-966.
5. Haque KN. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6 (3 Suppl): S45-49.
6. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin N Am* 2004; 51: 939-959.
7. Ng PC, Lam HS. Diagnostic markers for neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18: 125-131.
8. Stoll BJ. Infections of the neonatal infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics* (17th ed) Philadelphia: Saunders, 2004: 623-640.
9. Osrin D, Vergnano S, Costello A. Serious bacterial infections in newborn infants in developing countries. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 217-224.
10. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, et al. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics* 2005; 116: 595-602.
11. Weisman LE. Coagulase-negative staphylococcal disease: emerging therapies for the neonatal and pediatric patient. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 237-241.
12. Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, et al. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002-2003. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 635-639.
13. Bolatlı T, Akşit F, Kiraz N. Gebelerde son trimesterde grup B streptokok kolonizasyonu. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg* 1989; 19: 309-314.
14. Gül HC, Dede M, Avcı İY, Eyigün CP, Pasha A. Üçüncü trimester hamilelerde vaginal grup B streptokok kolonizasyonu. *Klimik Derg* 2005; 18: 27-29.
15. Karaeminoğulları M, Memiş S. Üçüncü trimester gebelerde hızlı tarama testi ile grup B streptokok kolonizasyonunun saptanması. *Klimik Derg* 1992; 5: 99-100.
16. Gökalp AS, Bakıcı MZ. Neonatal grup B streptokokal kolonizasyonun annelerdeki ürogenital ve anorektal sistem taşıyıcılığı ile ilişkisi. *Mikrobiyol Bül* 1985; 19: 65-72.
17. Gordon A, Isaacs D. Late-onset infection and the role of antibiotic prescribing policies. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 231-236.
18. Makhoul IR, Sujov P, Smolkin T, Lusky A, Reichman B, Israel Neonatal Network. Pathogen-specific early mortality in very low birth weight infants with late-onset sepsis: a national survey. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 218-224.
19. Bulut MO, Bulut İK, Büyükkayhan D ve ark. Neonatal sepsisli olguların retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 27: 63-68.
20. Yalaz M, Çetin H, Akisu M, Aydemir Ş, Tunger A, Kültürsay N. Neonatal nosocomial sepsis in a level-III NICU: evaluation of the causative agents and antimicrobial susceptibilities. *Turk J Pediatr* 2006; 48: 13-18.
21. Garges HP, Moody MA, Cotten CM, et al. Neonatal meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters? *Pediatrics* 2006; 117: 1094-1100.
22. Turunen R, Andersson S, Nupponen I, et al. Increased CD11b-sensitivity on circulating phagocytes as an early sign of late-onset sepsis in extremely low-birth-weight infants. *Pediatr Res* 2005; 57: 270-275.
23. Ng PC, Li K, Wong RP, et al. Neutrophil CD64 expression: a sensitive diagnostic marker for late-onset nosocomial infection in very low birthweight infants. *Pediatr Res* 2002; 51: 296-303.
24. Ng PC, Li G, Chui KM, et al. Neutrophil CD64 is a sensitive diagnostic marker for early-onset neonatal infection. *Pediatr Res* 2004; 56: 796-803.
25. Cengiz AB. Yenidoğan sepsisi. *Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Dergisi* 2006; 1: 7-12.
26. Rao S, Ali U. Systemic fungal infections in neonates. *J Postgrad Med* 2005; 51: 27-29.
27. Chavez-Bueno S, McCracken GH. Bacterial meningitis in children. *Pediatr Clin N Am* 2005; 52: 795-810.
28. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low-birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1: CD000361.