

Neonatal Sepsiste Başlangıç Antibiyotik Tedavisinin Yeniden Belirlenmesi

Ünsal GÜNAY*
Nihat SAPAN**
Orhan DENGİZ***
Sadullah ENGİN***

ÖZET

Son zamanlarda kliniğimizde neonatal sepsisin başlangıç tedavisinde rutin olarak kullanılan cefazolin ve tobramycine karşı alınan klinik yanıtların olumsuz olması nedeniyle antibiyotik değişikliği yapılan hastaların sayısında artış olmuştur. Bunun için neonatal sepsisin başlangıç antibiyotik tedavisinin yeniden belirlenmesinin gerektiği kanısına varılmıştır. Bu amaçla 126 neonatal sepsisli hastamızdan üretilen 130 kan kültürü ve antibiyogramları değerlendirilmiştir. Sonuç olarak neonatal sepsiste başlangıç antibiyotik tedavisinde cefazolin ve tobramycin yerine, cefotaxime, ceftriaxon veya amoxicillin + clavulanic acid'ten birinin amikasin veya aztreonam ile kombinasyonunun daha uygun olabileceği kanısına varılmıştır.

SUMMARY

Determination of Initial Antibiotic Treatment in Neonatal Sepsis

Recently we have been treating increased number of neonatal sepsis cases with bad response to the routinely used antibiotics, cefazolin and tobramycin. Because of that, it was decided to determine the initial antibiotic treatment in neonatal sepsis again. For that purpose, 130 blood cultures and antibiograms of 126 neonatal sepsis cases have been reviewed. It was concluded that one of following three antibiotics, cefotaxime, ceftriaxon and amoxicillin + clavulanic acid, should be combined with amikacin or aztreonam for the initial treatment of neonatal sepsis instead of cefazolin and tobramycin.

* Doç. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
** Yrd. Doç. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. Anabilim Dalı Öğr. Üyesi
*** Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

Neonatal sepsis çok etkili yeni antibiyotiklerin bulunmasına rağmen halen pe-diatrinin en önemli problemlerinden biridir. Hastalığın çok hızlı seyirli ve ölüm oran-nının yüksek olması, ön tanının erken konulmasını ve kültür sonucunu beklemeden etkili antibiyotik tedavisinin vakit geçirilmeden başlatılmasını gerektirmektedir¹⁻⁷.

En uygun antibiyotik kombinasyonunun saptanması için her hastanede belli aralarla, kan kültürlerinde üreyen bakterilerin belirlenmesi ve bunların antibiogram sonuçlarının değerlendirilerek sonuçların klinik çalışmalarla desteklenmesi gereklidir^{4,5}. Bu nedenle 1984 yılında yapmış olduğumuz araştırmada en uygun antibiyo-tik kombinasyonunun cefazolin ve tobramycin olduğu sonucuna varmıştık⁶. Ancak son zamanlarda başlangıç tedavisi olarak cefazolin ve tobramycin verilen bazı hasta-larda klinik yanıt alınmadığı için antibiyotik değişikliği yapılanların sayısında bir artış olmuştur. Bu hastalarda üretilen bakterilerin çoğu son yıllarda kullanıma sunu-lan yeni antibiyotiklere duyarlı bulunmuştur. Bu nedenle tedavinin başlangıcındaki en uygun antibiyotik kombinasyonunun yeniden belirlenmesi amacıyla bu araştı-rma planlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği yeni-doğan ünitesinde 1 Mart 1986 tarihinden 31 Ocak 1988 tarihine kadar geçen dö-nem içinde neonatal sepsis ön tanısı ile tedavi etmiş olduğumuz 384 hastadan 126'sında toplam olarak 130 kan kültüründe üreme saptandı. Bu kültürlerin antibiyo-gramlarında yer alan ve yenidoğan döneminde kullanılabilen her antibiyotiğin Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı Etki Oranı (EO) belirlendi. Bunun için Gram pozitif veya Gram negatif bakterilerin antibiyogramlarında o antibiyotik diskine duyarlı olanların sayısı (Du) ve dirençli olanların sayısı (Di) belirlendi. Bu-radan her antibiyotiğin Etki Oranı, bakterilerin duyarlı bulunduğu disk sayısının toplam disk sayısına bölünmesiyle elde edildi. Yani şu formül kullanıldı:

$$EO = \frac{Du \times 100}{Du + Di}$$

Etki oranlarının istatistiksel karşılaştırmalarında t testi kullanıldı.

BULGULAR

Kan kültürlerinde üretilen mikroorganizmaların dağılımı Tablo I'de gösteril-mektedir. İncelendiğinde görüleceği gibi üretilen bakterilerin 85 (% 65.3)'ünü Gram pozitif ve 45 (% 34.7)'sini de Gram negatif bakteriler oluşturmaktadır. En sık üre-yen Gram pozitif bakteri Koagülaz negatif stafilokok (% 40.0) ve en sık üreyen Gram negatif bakteri ise Enterobakter (% 23.1) idi. Ayrıca Salmonella typhymu-rium % 4.6'lık bir üreme oranı ile dikkati çekmekteydi.

Antibiogramlarda yer alan antibiyotiklerin Gram pozitif ve negatif bakterie-lere karşı Etki Oranları Tablo II'de gösterilmektedir. Görüldüğü gibi Gram pozitif bakterilere en yüksek oranda etkili antibiyotikler sıklık sırasıyla Amoxicillin + Cla-vulanik Acid (% 91.8), Cefotaxime (% 88.7), Cefiroxime (% 80.9), Cefazolin (% 79.7), Ceftriaxon (% 76.9) ve Amikacin (% 68.0) idi. Gram negatif bakterilere en

yüksek oranda etkili antibiyotiklere gelince sıklık sırasına göre Amikacin (% 63.6), Azreonam (% 59), Cefotaxime (% 48.6), Ceftriaxon (% 40) idi.

Tablo: I
Neonatal Sepsisli Hastaların Kan Kültüründe Üretilen
Bakterilerin Dağılımı

	Kültür Sayısı	Üreme Oranı (%)
Coag. neg. Staph.	52	40.0
Coag. pos. Staph.	28	21.5
Alfa-Hemolytic Streptococcus	3	2.3
Streptococcus Pneumoniae	2	1.5
Enterobacter	30	23.1
Salmonella Thyphimurium	6	4.6
Alcaligenes Fecalis	5	3.9
Pseudomonas Aeruginosa	2	1.5
E. Coli	1	0.8
Proteus Vulgaris	1	0.8
T O P L A M	130	100.0

Tablo: II
Çeşitli Antibiyotiklerin Gram Pozitif ve Gram Negatif Bakterilere Karşı Etki
Oranları

ANTİBİYOTİK	ETKİ ORANI (%)				TOTAL
	Gram	Negatif	Gram	Pozitif	
Cefazolin	15.7	n = 38	79.7	n = 74	58.0 n = 112
Cefotaxime	48.6	n = 37	88.7	n = 71	75.0 n = 108
Ceftriaxone	40.0	n = 25	76.9	n = 65	66.6 n = 90
Cefuroxime	0.0	n = 7	80.9	n = 21	60.7 n = 28
Cefaperazon	27.2	n = 22	58.3	n = 48	48.5 n = 70
Penicillin-G	0.0	n = 10	25.3	n = 67	22.0 n = 77
Ampicillin	5.5	n = 36	29.3	n = 75	21.6 n = 111
Sulbactam + Amp.	0.0	n = 4	31.2	n = 16	25.0 n = 20
Amoxicillin	7.6	n = 26	27.6	n = 47	20.5 n = 73
Amox. + Clavulanic Acid	0.0	n = 13	91.8	n = 37	68.0 n = 50
Mezlocillin	6.6	n = 15	45.7	n = 35	34.0 n = 50
Amikacin	63.6	n = 33	68.0	n = 47	66.2 n = 80
Tobramycin	28.2	n = 39	63.0	n = 65	50.0 n = 104
Netilmicin	37.0	n = 27	64.3	n = 28	50.9 n = 55
Aztreonam	59.0	n = 22	9.9	n = 11	42.4 n = 33
Chloramphenicol	11.7	n = 34	38.8	n = 36	25.7 n = 70
Gentamicin	28.1	n = 32	57.4	n = 47	45.5 n = 79
Ceftizoxime	0.0	n = 5	64.7	n = 17	50.0 n = 22

n = Antibiyogramlara giren antibiyotik disklerinin sayısı.

Oysa bundan önceki araştırmamızda Gram pozitif bakterilere en yüksek oranda etkili antibiyotik Cefazolin ve Gram negatif bakterilere en yüksek oranda etkili antibiyotik de Tobramycin idi ve bunlar başlangıç antibiyotik tedavisi olarak önerilmiřti⁶.

Bu nedenle Cefazolin ve Tobramycin'in önceki ve şimdiki çalışmamızda Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere olan etkilerinin karşılaştırmak istedik. Tablo III'te de görüldüğü gibi Cefazolin'in Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere olan etkilerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Tobramycin'e gelince, bu antibiyotiğin Gram pozitiflere karşı etkisi yönünden anlamlı bir değişiklik bulunmazken, Gram negatiflere karşı etkisi anlamlı düzeyde azalmıştır (Tablo: III).

Tablo: III
Cefazolin ve Tobramycin'in Önceki ve şimdiki Çalışmamızda Gram-Pozitif ve Gram-Negatif Bakterilere Karşı Etkilerinin Karşılaştırması

	Cefazolin'in Etki Oranı (%)		Tobramycin'in Etki Oranı (%)	
	Gram Pozitif	Gram Negatif	Gram Pozitif	Gram Negatif
Önceki araştırma bulguları	95.8 n = 23	13.6 n = 5	70.8 n = 17	68.10 n = 15
şimdiki araştırma bulguları	79.7 n = 74	15.7 n = 38	63.0 n = 65	28.20 n = 39
t	1.85	0.21	0.68	3.03
p	N.S.	N.S.	N.S.	< 0.001

Tablo: IV
Cefazolin'in Gram-Pozitif ve Negatif Bakterilere Karşı Etki Oranının Kendinden Daha Yüksek Oranda Etkili Bulunan Antibiyotiklerle İstatistiksel Karşılaştırılması*

		Gram Pozitif	Gram Negatif
Cefotaxime	t	1.50	3.29
	p	N.S.	< 0.005
Ceftriaxone	t	0.40	2.17
	p	N.S.	< 0.05
Amox. + Clavulanic Acid	t	1.60	1.50
	p	N.S.	N.S.

* Cefazolin, Cefotaxim, Ceftriaxon, Amox. + Clavulanic Acid'in Gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı bitki oranları ayrı ayrı Tablo II'de verilmiştir.

Bu iki antibiyotiğin şimdiki çalışmamızda kendilerinden daha etkili bulunan diğer antibiyotiklere istatistiksel karşılaştırması da Tablo IV ve V'te gösterilmektedir. Görüldüğü gibi Gram Pozitif bakterilere etki yönünden, Cefazolin'in duyarlılık

oranı ile Cefotaxime, Ceftriaxon ve Amoxicillin + Clavulanic acid'in duyarlılık oranları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Gram negatif bakterilere karşı Cefotaxime ve Ceftriaxon'un Cefazolin'den anlamlı düzeyde daha etkili oldukları görülmüştür (Tablo: IV).

Tobramycin'in şimdiki çalışmamızda kullanılan diğer antibiyotiklerle karşılaştırılmasında ise, Gram pozitiflere etki yönünden Cefotaxime'in etkisinin anlamlı düzeyde Tobramycin'den yüksek olduğu görüldü, fakat Netilmicin ve Amikacin'den farklı değildi. Aztreonam ise Tobramycin'e göre anlamlı derecede daha düşük etkiye sahipti ($p < 0.005$). Tobramycin Gram negatif bakterilere etki yönünden bu antibiyotiklerle kıyaslandığında ise Amikacin ve Aztreonam'ın bu yönden Tobramycin'den anlamlı düzeyde daha etkin olduğu görüldü. Netilmicin, Cefotaxime ve Ceftriaxon ile ise duyarlılık yönünden anlamlı farklılık bulunamadı (Tablo: V).

Tablo: V
Tobramycin'in Gram Pozitif ve Negatif Bakterilere Karşı Etkisinin Kendinden Daha Yüksek Oranda Etkili Bulunan Antibiyotiklerle Karşılaştırılması*

		Gram Pozitif	Gram Negatif
Amikacin	t	0.84	3.01
	p	N.S.	< 0.005
Aztreonam	t	—	2.36
	p		< 0.05
Netilmicin	t	0.13	0.75
	p	N.S.	N.S.
Cefotaxime	t	3.52	1.83
	p	< 0.001	N.S.
Ceftriaxone	t	1.73	0.98
	p	N.S.	N.S.

* Tobramycin, Amikacin, Aztreonam, Netilmicin, Cefotaxime, Ceftriaxon'un gram pozitif ve negatif bakterilere karşı etki oranları ayrı ayrı Tablo II'de verilmiştir.

TARTIŞMA

Neonatal sepsis gibi ağır bir hastalıkta kullanılan antibiyotiklerin etkisiz kalması, hastalık etkenlerinin zaman içinde değişiklik göstermeleri veya kullanılan antibiyotiğe direnç kazanmalarına bağlanabilir. Bu çalışmamızda kan kültürlerinde üretilen bakterilerin görülme sıklığını, bundan önceki çalışmalarımızda üretilenlerle karşılaştıracak olursak pek farklılık göstermedikleri anlaşılmaktadır. O halde son aylarda bazı hastalarımızda almış olduğumuz olumsuz sonuçlar başlangıç antibiyotik tedavisi olarak uyguladığımız Cefazolin veya Tobramycin'e karşı direnç oluşmasına bağlı olabilir. Cefazolin'e karşı önemli bir direnç oluşmadığı 1984 yılında yapmış olduğumuz araştırma bulgularının⁶, şimdiki bulgularla karşılaştırmasından anlaşılmaktadır (Tablo: III). Tobramycin'e gelince bu antibiyotiğin gram pozitif bak-

terilere etkisinde bir farklılık bulunmazken, Gram negatif bakterilere karşı etkisinde anlamlı bir düşüş görülmüştür (Tablo: III). Bu bulgumuz Gram negatif bakterilerin Tobramycin'e karşı direnç kazanmış olduğunu düşündürmektedir.

Diğer taraftan Cefazolin'in bu araştırmamızda kullanılan yeni antibiyotiklerin etkileriyle karşılaştırmasını yaptığımızda, Gram pozitif bakterilere karşı etkisi anlamlı bir farklılık göstermezken, Gram negatiflere karşı Cefotaxime ve Ceftriaxon'un anlamlı bir düzeyde daha etkin oldukları görülmüştür (Tablo: II, IV). Buradaki farklılık Cefazolin'e bir direnç oluşması nedeniyle değil ancak daha yeni olan bu iki antibiyotiklerin daha etkili olmasına bağlanabilir.

Tobramycin'e gelince; Gram pozitif bakterilere etki yönünden Cefotaxim'in anlamlı bir düzeyde daha etkin olduğu görülmektedir. Gram negatif bakterilere ise Amikacin ve Aztreonam'ın anlamlı bir düzeyde daha etkin olduğu görülmektedir (Tablo: II, V).

Cefotaxime ve Ceftriaxon üçüncü generasyon sefatosporinlerden olup, çalışmamızda gösterildiği gibi geniş spektruma sahiptir. Yenidoğan döneminde güvenilir bir şekilde kullanılabileceği çeşitli yayınlarda bildirilmiştir⁸⁻¹¹. Aynı şekilde Amikacin de yenidoğan döneminde kullanılabilen bir aminoglikozittir^{1,12}. Amoxicillin + Clavulanic acid sadece Gram pozitif bakterilere önemli ölçüde etkili olup Sefolosporinler kadar geniş spektrumlu değildir. Neonatal sepsiste güvenle kullanılabilir, ancak gram negatiflere etkili diğer bir antibiyotik ile kombine edilmesi gerekir¹³. Söz konusu olan bu dört antibiyotiklerin Beyin Omurilik Sıvısı ile birlikte diğer vücut sıvılarına ve dokulara geçişinin iyi olduğu bilinmektedir¹¹⁻¹⁴.

Sonuç olarak kliniğimizde neonatal sepsis olgularının kan kültürlerinde üretilen mikroorganizmaların Cefotaxime, Ceftriaxon, Amoxicillin + Clavulanic acid ve Amikacin'e karşı duyarlılık oranı yüksektir. Daha önce kullanmakta olduğumuz antibiyotiklerden Cefazolin ve Tobramycin'in bu antibiyotiklere oranla etkinliği daha azdır. Buna dayanarak neonatal sepsiste başlangıç antibiyotik tedavisi olarak Cefotaxime, Ceftriaxon veya Amoxicillin + Clavulanic acid'ten birisinin Amikacin veya Aztreonam ile kombinasyonu önerilebilir. Ancak bu sonuç, adı geçen antibiyotiklerin yer aldığı prospektif ve kontrollü klinik çalışmalarda desteklenmelidir.

KAYNAKLAR

1. BEHRMAN, R.E., VAUGHAN, V.C.: Nelson Textbook of Pediatrics. Thirteenth Edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, 1987, p. 425-426.
2. HARRIS, M.C., POLIN, R.A.: Neonatal Septicemia. *Pediatr Clin North Amer.* 30(2): April 1983, p. 243-255.
3. KLEIN, J.O. and MARCY, S.M.: Bacterial Infections. In: *Infections Diseases of the Fetus and Newborn Infant* (ed. Remington, J.S. and Klein, J.O.). W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, 1976, p. 747-802.
4. GÜNAY, Ü., PARILDAR, T.: Neonatal sepsiste başlangıç antibiyotik tedavisinin belirlenmesi. *U.Ü. Tıp Fak. Dergisi*, 9: 115, 1982.

5. GÜNAY, Ü., PARILDAR, T., ÇEPNİ, D.: Neonatal sepsiste cefazolin ve gentamicin tedavisi. U.Ü. Tıp Fak. Dergisi, 9: 121, 1982.
6. GÜNAY, Ü., KAVUŞTU, İ.: Neonatal sepsis tedavisinde tobramycin. U.Ü. Tıp Fak. Dergisi 11: 13, 1984.
7. GOTOFF, Z.P., R.E. BEHRMANN: Neonatal septicemia J. Pediatr. 76: 142, 1970.
8. FUJI, R.: Pharmacokinetics and Clinical Evaluation of Ceftriaxona in Neonates. 15th International Congress of Chemotherapy July 87. Abstract Book, p. 282.
9. WIESE, G.: Neonatal Clinical Experiences with Ceftriaxone. 15th International Congress of Chemotherapy July 87. Abstract Book, p. 283.
10. RAFETRIS, D.A., BRATER, D.C., RAPIKI, A.N., PAPAS, C.V., DELLA-GRAMMATICAS, H., PAPADATOS, C.J.: Treatment of severe neonatal infections with cefotaxime. Efficacy and pharmacokinetics. J. Pediatr. 100: 483, 1982.
11. MAROSVARI ERDÖS, N.E., HERY, Y.J.: Clinical Experience in Pediatric Practice with Cefamandole, Cefotaxime and Ceftriaxone. 15 th International Congress of Chemotherapy July 87, Abstract Book, p. 282.
12. NORRBY, R.: A review of the penetration of antibiotics into CSF and its clinical significance, Scand J. Infect. Dis. Suppl. 14: 296, 1978.
13. SCHAAD, U.B., PFENNINGER, J. and WEDGWOOD, K.J.: Sequential intravenous oral amoxicillin/clavulanate (Augmentin) therapy in paediatric hospital practice. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 19: 385, 1987.
14. ZHANG, Y.Y., CAI, B.L., WANG, F., TAI, Z.Y.: The Penetration of Cephalosporins Into Cerebro-spinal Fluid and Its Clinical Significance. 15th International Congress of Chemotherapy July-87, Abstract Book, p. 380.

Doç. Dr. Ünsal GÜNAY
U.Ü. Tıp Fakültesi
Çocuk Sağ. ve Hast.
Anabilim Dalı
BURSA