

Erken ve Geç Başlangıçlı Neonatal Sepsiste Etyoloji ve Mortalite*

Ünsal GÜNAY**
Ergün ÇİL***

ÖZET

Neonatal sepsis başlama zamanına göre ikiye ayrılabilir. Belirtileri hayatın ilk 72 saati içinde başlayanlara erken, daha sonra başlayanlara geç sepsis adı verilir. Bunlar etyoloji, patojenez ve prognozları farklı olduğundan ayrı olarak incelenebilirler. Kliniğimizde Nisan 1988 ile Temmuz 1989 tarihleri arasında yatırılarak tedavi edilen 144 neonatal sepsisli olgu incelendi. 100 olgu (% 69) erken, 44 olgu (% 31) ise geç başlangıçlı sepsis idi. Erken sepsis erkeklerde, geç sepsis kızlarda anlamlı derecede fazla görülmekteydi. Erken sepsiste Gram negatif bakteriler, geç sepsiste Gram pozitif bakteriler anlamlı olarak fazla idi. Bu bulgularla erken ve geç başlangıçlı sepsislerde muhtemel etkenlere yönelik başlangıç antibiotik tedavisi verilmesi gerektiği kanısına varıldı.

SUMMARY

Etiology and Mortality in The Early and Late Onset Neonatal Sepsis

Neonatal sepsis may be divided into two categories according to the onset of the signs and symptoms. In the early onset sepsis the signs and symptoms present within first three days of life and in the late onset sepsis they present after three days of life. Between April 1988 and July 1989, we reviewed 144 cases with neona-

* XXXIII. Milli Pediatri Kongresi'nde tebliğ edilmiştir. 8-12 Ekim 1989-Bursa.
** Prof. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
*** Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

tal sepsis. One hundred cases (69 %) were early and forty four cases (31 %) were late onset sepsis. The organisms responsible for early onset sepsis were predominantly Gram negative bacteria but in late onset sepsis were Gram positive bacteria. It is concluded that appropriate antibiotic therapy should be started according to the probable etiology in the early and late onset sepsis.

Neonatal sepsis hayatın ilk 28 günü içinde görülen yenidoğanın ağır bir hastalığıdır¹. Tıptaki ilerlemelere ve yeni bulunan güçlü ve geniş spektrumlu antibiotiklere rağmen henüz bu problem çözülememiştir. Neonatal sepsiste sepsis bulgularının başlama yaşının da prognozu etkileyebileceği değişik yazarlar tarafından belirtilmiştir¹⁻⁸. Etyoloji, patojenez ve prognozları farklı olduğundan neonatal sepsisi erken ve geç başlangıçlı olmak üzere ikiye ayırmak kolaylık sağlamaktadır^{3-5,7-10}. Fakat erken ve geç başlangıçlı sepsis arasındaki sınır için yazarlar arasında tam bir görüş birliği yoktur. Bazı yazarlar ilk 48 saat içinde başlayanlara erken sepsis adını verirken^{3-5,7,9}, diğerleri bu sınırı ilk 72 saat^{8,10} olarak kabul etmektedirler.

Bu çalışmamızda biz, kliniğimizde görülen neonatal sepsislerin başlangıç zamanına göre etyolojisini, patojenezini, klinik bulgularını ve ölüm oranlarını karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğinde Şubat 1988 ve Temmuz 1989 tarihleri arasında yatan neonatal sepsisli olgular çalışmaya alındı. Neonatal sepsis tanısı klinik ve laboratuvar bulgularına göre kondu. Her hastadan en az iki kan kültürü alındı. Kan kültüründe üreme olmayan 308 olgu çalışmadan çıkarıldı. Geri kalan 144 olgu çalışmaya alındı. Bu olgulardan klinik bulgu ve belirtileri 0-72 saat arası başlamış olanlar erken, 72 saatten sonra başlamış olanlar ise geç sepsis olarak kabul edildiler^{8,10}. Gestasyonel yaşına göre 5. persantilin altında olan bebekler düşük doğum ağırlıklı kabul edildi⁸. Hematolojik tetkikler tamamlandıktan sonra destekleyici tedavi ve antibiotik tedavisi başlandı. Erken başlangıçlı sepsis olarak kabul edilenler 1. grubu, geç başlangıçlı sepsis kabul edilenler 2. grubu oluşturdu. Her iki grup birbiriyle cinsiyet, gestasyonel yaş, ölüm, perinatal risk faktörleri, klinik bulgular, kan kültüründe bakteri üreme oranları yönünden karşılaştırıldı. İstatistiksel karşılaştırmalarda t testi kullanıldı. Anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

BULGULAR

Olgularımızın % 69'u erken, % 31'i geç başlangıçlı idi. Erken sepsis erkeklerde % 56, kızlarda % 44, geç sepsis ise erkeklerde % 41 ve kızlarda % 59 oranında görülüyordu. Diğer bir deyişle erken sepsis erkeklerde, geç sepsis kızlarda

daha fazlaydı. Bu farklılık anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Ayrıca gestasyonel yaşa göre düşük doğum ağırlıklı bebeklerde de geç sepsis görülme olasılığı daha fazla bulundu ($p < 0.01$). Ölüm oranları karşılaştırıldığında ise her iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (Tablo: I).

Tablo: I - Erken ve Geç Sepsis Gruplarının Özelliklerinin Karşılaştırılması

| | | Grup I | | Grup II | |
|----------------------|-----------|--------|----|---------|------|
| | | n | % | n | % |
| Olgu Sayısı | | 100 | 69 | 44 | 31 |
| Cinsiyet | Erkek | 56 | 56 | 18 | 41* |
| | Kız | 44 | 44 | 26 | 59 |
| Gestasyonel Yaş | Miadında | 68 | 68 | 34 | 77 |
| | Prematüre | 32 | 32 | 10 | 23 |
| Düşük Doğum Ağırlığı | | 7 | 7 | 9 | 20** |
| Ölüm Oranı | | 29 | 29 | 12 | 27 |

*: $p < 0.05$

** : $p < 0.01$

Erken sepsisli olgularda görülen perinatal risk faktörleri Tablo: II'de verilmiştir.

Tablo: II - Erken ve Geç Sepsisli Olgularımızda Görülen Perinatal Risk Faktörleri

| Perinatal Risk Faktörü | Grup I | | Grup II | |
|---------------------------------|--------|----|---------|-----|
| | n | % | n | % |
| Erken Membran Ruptürü > 24 saat | 13 | 13 | 3 | 7 |
| Vakum Ekstraksiyonu | 8 | 8 | 1 | 2 |
| Acil Sezaryen Operasyonu | 7 | 7 | - | - |
| Hipoksik İskemik Ensefalopati | 4 | 4 | 1 | 2 |
| Doğum Travması | 3 | 3 | - | - |
| Respiratuar Distres Sendromu | 2 | 2 | - | - |
| Diğer | 5 | 5 | 2 | 5 |
| TOPLAM | 42 | 42 | 7 | 16* |

*: $p < 0.05$

En sık görülen risk faktörü literatürle uyumlu olarak erken membran rüptürü idi^{4,7,11}. Olgularımızda sepsis başlama zamanına göre klinik bulgu ve belirtilerin görülme oranları karşılaştırılmıştır (Tablo: III). Ateş düzensizlikleri geç

sepsiste % 64 oranında görülürken, erken sepsiste % 49 oranında görülmekteydi. Bu farklılık anlamlı idi ($p < 0.05$)

Tablo: III- Araştırma Gruplarındaki Klinik Bulgu ve Belirtilerin Görülme Oranları

| Klinik Bulgu ve Belirtiler | Grup I | | p |
|---------------------------------------|--------|----|------------|
| | % | | |
| Emmede azalma | 73 | 68 | A.D. |
| Letarji | 55 | 52 | A.D. |
| Ateş Düzensizlikleri > 38°C < 35°C | 49 | 64 | $p < 0.05$ |
| Sarılık | 34 | 39 | A.D. |
| Solunum Distresi | 27 | 34 | A.D. |
| Konvülsiyon | 19 | 25 | A.D. |
| Siyanoz-apse | 26 | 23 | A.D. |

A.D.: Anlamlı Değil

Diğer belirti ve klinik bulguların görülme oranlarında anlamlı farklılık yoktu. Gruplarda etken olan bakterilerin üreme oranları Tablo: IV'te verilmiştir.

Tablo: IV- Araştırma Gruplarının Kan Kültürlerinde Bakterilerin Üreme Oranları

| Üreyen Bakteri | Grup I | | Grup II | | p |
|---------------------------|------------|------------|-----------|------------|-----------|
| | n | % | n | % | |
| Enterobacter | 42 | 38 | 10 | 22 | < 0.025 |
| Stafilokok Koag (—) | 24 | 22 | 22 | 48 | < 0.005 |
| Stafilokok Koag (+) | 15 | 14 | 6 | 13 | A.D. |
| Serratia | 12 | 11 | 2 | 5 | A.D. |
| E. coli | 8 | 7 | 2 | 5 | A.D. |
| Alkaligenes | 4 | 3 | 2 | 5 | A.D. |
| Alfa Hemolitik Streptokok | 2 | 2 | 1 | 5 | A.D. |
| Diğer Gram (—) basiller | 4 | 3 | 1 | 2 | A.D. |
| TOPLAM | 111 | 100 | 46 | 100 | |

NOT: Bazı Olguların Kan Kültürlerinde Birden Fazla Bakteri Üretilmiştir.

Enterobacter erken sepsiste, koagulaz negatif Stafilokok ise geç sepsiste anlamlı olarak fazla görülüyordu. Bakterileri Gram negatif ve Gram pozitif olarak sınıflandırdığımızda farklılık daha da belirginleşiyordu. Tablo: IV'ün devamında görüldüğü gibi erken başlangıçlı sepsiste Gram negatif bakteriler % 63, Gram pozitif bakteriler % 37 iken, geç başlangıçlı sepsiste bu oranın tamamen tersine döndüğü saptandı. Bu farklılık anlamlı bulundu ($p < 0.0025$).

Tablo: IV - (Devamı)

| Üreyen Bakteriler | Grup I | Grup II | p |
|-------------------------|--------|---------|----------|
| | % | % | |
| Gram Pozitif Bakteriler | 37 | 63 | < 0.0025 |
| Gram Negatif Bakteriler | 63 | 37 | < 0.0025 |

TARTIŞMA

Neonatal sepsis erken tanı için geliştirilen yöntemlere ve bulunan güçlü antibiyotiklere rağmen hâlâ mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Mortalite oranı batı ülkelerinde % 14-40.7 olarak bildirilmektedir^{3,4,9,11}. Bizim olgularımızın tamamı ele alındığında ölüm oranı % 28.4 olarak bulunmuştur. Olgular erken ve geç başlangıçlı sepsis olarak ayrıldığında ölüm oranı erken sepsiste % 42-64, geç sepsiste % 14-29 arasında bildirilmektedir^{3-5,11}. Bizim çalışmamızda erken ve geç başlangıçlı sepsiste ölüm oranları sırasıyla % 29 ve % 27 gibi birbirine çok yakın bulunmuş olup, aralarında anlamlı fark yoktu. Bunun nedeni muhtemelen ülkemizde hastalar sosyo-ekonomik ve kültürel nedenlerle oldukça geç getirildiği için erken sepsisli olupta fulminan seyreden bir kısım olgunun gelmeden ölmüş olabileceğidir. Çünkü olgularımız arasında evde ölmesi beklenip ölmemesi üzerine getirilmiş hastalar da bulunmaktadır. Çalışmamızda dikkati çeken bir özellik de erkeklerde erken, kızlarda ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde geç sepsisin daha sık görüldüğü idi. Ayrıca geç sepsiste ateş düzensizlikleri erken sepsisten daha sık görülmüyordu (p < 0.05). Bu özellikleri vurgulayan başka bir yayına rastlayamadık.

Erken başlangıçlı sepsiste etken olan bakteriler incelendiğinde çoğunluğunu Gram negatiflerin oluşturduğu saptandı. Bu özellik başka çalışmalarda da gösterilmiştir^{1,4,8,11}. Fakat erken sepsiste oldukça sık görüldüğü bildirilen B Grubu Streptokoklar bizim çalışmamızda gösterilemedi^{1,4,7,9}. Ohlsson ve arkadaşları da Suudi Arabistan'da yaptıkları benzer bir çalışmada erken sepsiste nadiren B Grubu Streptokok ürediğini bildirmişler ve bunu yerel özelliklere bağlamışlardır³.

Geç başlangıçlı sepsiste stafilkoklar literatürle uyumlu olarak anlamlı derecede fazla bulundu^{4,9,10-12}. Sidebottom ve arkadaşları bu özelliği, yenidoğanın derisinde stafilkok kolonizasyonunun 5-7 günde tamamlanmasına bağlamakta ve bu nedenle erken sepsiste sık görülmeyişini ileri sürmektedirler¹². Bazı yazarlar ise geç başlangıçlı sepsislerin % 25'ini nozokomial enfeksiyonların oluşturduğunu; 24 saatten fazla hastanede kalmış bebeklerde 1/4 oranında nozokomial enfeksiyon, % 14 oranında bakteriemi görüldüğünü bildirmişlerdir^{2,6,9,10,12}. Bu yönden incelendiğinde bizim çalışmamızda geç sepsisli grupta olguların % 74'ünde kan kültüründe üreme yattığı gün, % 26'sında ise 2. ve daha sonraki günlerde alınan kültürlerde oldu. Fakat bunların hepsini nozokomial enfeksiyonlara bağlamak doğru değildir. Çünkü bu olgular neonatal sepsis ön tanısı

ile yatırılmış olup, çeşitli nedenlerle ilk gün alınan kan kültüründe bakteri ürememiş olması muhtemeldir.

Sonuç olarak çalışmamızda hayatın ilk 72 saati içinde başlayan sepsislerde Gram negatif, 72 saatten sonra başlayan sepsislerde Gram pozitif bakterilerin anlamlı derecede fazla görüldüğü belirlenmiştir. Bu nedenle erken ve geç başlangıçlı sepsislerde muhtemel etkenlere yönelik başlangıç antibiotik tedavisi verilmesi gerektiği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. ROBERTON, N.R.C.: Textbook of Neonatology, Churchill Livingstone, London, 1986, pp: 734-743.
2. BENNET, R., ERIKSSON, M., ZETTERSTROM, R.: Increasing Incidence of Neonatal Septicemia: Causative Organism and Predisposing Risk Factors, Acta Pediatr. Scand. 70:207-210, 1981.
3. OHLSSON, A., BAILEY, T., TAKIEDDINE, F.: Changing Etiology and Outcome of Neonatal Septicemia in Riyadh, Saudi Arabia, Acta Pediatr. Scand. 75:540-544, 1986.
4. PLACZEK, M.M., WHITELAW, A.: Early and Late Neonatal Septicaemia. Arch. Dis. Child. 58:728-731, 1983.
5. VESIKARI, T., JANAS, M., GRONROOS, P., TUPPURAINEN, N., RENDLUND, M.: Neonatal Septicemia, Arch. Dis. Child. 60:542-546, 1985.
6. BERGGVIST, G., ERIKSSON, M., ZETTERSTROM, R.: Neonatal Septicemia and Perinatal Risk Factors. Acta Pediatr. Scand. 68:337-339, 1979.
7. JEFFERY, H., MITCKISON, R., WIGGLESWORTH, J.S., DAVIES, P.A.: Early Neonatal Bacteriemia, Arch. Dis. Child. 52:683-686, 1977.
8. AVERY, G.B.: Neonatology, Third Edition, J.B. Lippincott Comp. Philadelphia, London, New York, 1987, pp: 922-927.
9. FREEDMAN, R.M., INGRAM, D.L., GROSS, I., EHRENKRANZ, R.A., WARSHAW, J.B., BALTIMORE, R.S.: A Half Century of Neonatal Sepsis at Yale. Am. J. Dis. Child. 135:140-144, 1981.
10. BAKER, C.J.: Nosocomial Septicemia and Meningitis in Neonates. Am. J. Med. 70:698-701, 1981.
11. KLEIN, J.O., MARCY, S.M.: Bacterial Infections: In: Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant (ed. Remington J.S., Klein J.O.) WB Saunders Co. Philadelphia, London, Toronto 1976, p. 747.
12. SIDEBOTOM, D.G., FREEMAN, J., PLATT, R., EPSTEIN, M.F., GOLDMANN, D.A.: Fifteen Year Experience with Bloodstream Isolates of Coagulase-Negative Staphylococci in Neonatal Intensive Care. J. Clin. Microbiol. 26:713-718, 1988.

Prof. Dr. Ünsal GÜNAY

U.Ü. Tıp Fakültesi

Çocuk Sağ. ve Hast. Anabilim Dalı / BURSA