

Neonatal Sepsiste Antibiyotik Seçimi*

Nilgün Köksal**, Yakup Canitez***, Nihat Sapan****, İbrahim İldırım*****, Şeyma Cüneydi***

ÖZET. *Kliniğimizde daha önce yapılmış bir çalışmanın sonucunda neonatal sepsisli olgulara ilk tanı konduğunda Amikacin ve Ceftriakson ya da Cefotaksim başlanması gerektiği sonucuna varılmıştı. Son zamanlarda neonatal sepsisli olguların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların görülme sıklıklarında bir farklılık olmamasına rağmen, bu tedavilerin başlandığı bazı olgularda klinik yanıt alınmaması ve bakterilerin bu antibiyotiklere dirençli olduğunun saptanması üzerine, tedavinin başlangıcındaki en uygun antibiyotik kombinasyonunun belirlenmesi amacıyla bu araştırma planlandı. Kan kültürlerinde üreme saptanan 39 neonatal sepsisli olgu çalışmaya alındı. Kan kültüründe en çok üretilen etkenler sırasıyla enterobakter (% 35.1), stafilokok koagulaz negatif (% 25), stafilokok koagulaz pozitif (% 17) idi. Gram pozitif bakterilere karşı etki oranı en yüksek olan antibiyotikler Vancomisin (% 80), Tobramicin (% 67) ve Amikacin (% 65) olarak saptandı. Gram negatif bakterilere karşı etki oranı en yüksek olan antibiyotikler ise Amikacin (% 37), Cefoksitin (% 37) ve Ceftazidim (% 25) idi. Cefotaksim ve Ceftriakson'un gram pozitif bakterilere karşı etki oranlarında anlamlı bir azalma saptandı ($p < 0.001$). Cefotaksim ve Ceftriakson'un gram negatif bakterilere karşı etki oranlarında azalma olduğu fakat bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu ($p > 0.05$). Sonuç olarak Bursa ve çevresinde Neonatal sepsis ön tanısıyla yatırılan olgulara başlangıç tedavisi olarak Vancomicin, Amikacin ya da Vancomicin, Cefoksitin kombinasyonunun başlanmasının uygun olacağı kanısına varılmıştır.*

Anahtar Kelimeler .neonatal sepsis .antibiyotik .antibiyotik seçimi.

Selection of Antibiotic in Neonatal Sepsis

SUMMARY. *The results of a study which made in our clinic previously had shown to us Amikacin and Ceftriakson or Cefotaxime have to be used in beginning of treatment of neonatal sepsis. Although there isn't any significant alteration or difference in spectrum and frequency of microorganism isolated from blood cultures in the cases of neonatal sepsis. It is determined that bacteriae have developed resistance to these antibiotics and in some cases there was no clinical response to the drugs recommended above. This another study was planned to determine the most effective combination. Thirty nine cases of neonatal sepsis are included in the study from whose blood cultures microorganisms were isolated. Microorganisms isolated from blood cultures were Enterobacter (35 %) Staphylococcus coagulase negative (25 %), Staphylococcus coagulase positive (17 %). The most effective antibiotics to gram positive bacteriae were found to be Vancomicin (80 %), Tobramicin (67 %) and Amikacin (65 %) and the most effective antibiotics to gram negative bacteriae were found to be Amikacin (37 %), Cefoksitin (37 %) and Ceftazidim (25 %). A significant decrease was*

* 7. ANKEM Kongresinde sunulmuştur. 31 Mayıs - 5 Haziran 1992, Kuşadası.

** Uzm. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. ABD.

*** Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. ABD.

**** Doç. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. ABD.

***** Prof. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. ABD.

Geliş Tarihi: 7.7.1992

Kabul Tarihi: 6.8.1992

found in the effectiveness of Cefotaxime and Ceftriaxone to the gram pozitif bacteriae ($p < 0.001$). There is a decrease in the effectiveness of these two drugs against grama negative bacteriae also, but there was no significant differences between two study ($p > 0.05$). In conclusion using of the combination of Vancomycin and Amikacin or Vancomycin and Cefoksitin is suitable in the beginning of treatment of neonatal sepsis in our clinic.

Key Words .neonatal sepsis .antibiotic .selection of antibiotic.

Neonatal sepsis erken tanı konup tedavi edilmediğinde mortalitesi çok yüksek olan bir hastalıktır. Tıptaki son gelişmelere rağmen, bu hastalık halen çocuk hekimliğinin önemli sorunlarından birini oluşturmaktadır. Hastalığın klinik bulgularının spesifik olmaması, çok hızlı seyredebilmesi ve ölüm oranının çok yüksek olmasından dolayı tanının mümkün olduğunca erken konması ve uygun antibiyotik tedavisinin başlanması gereklidir¹⁻³. Erken tanı kadar başlangıç antibiyotik tedavisinin etkili olup olmaması da hastalığın prognozunu etkileyen faktörler arasındadır⁴. Kliniğimizde yatırılarak tedavi edilen neonatal sepsisli olguların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların görülme sıklıklarında önemli bir farklılık olmamasına rağmen, kullanılan standart tedavilerin bir süre sonra etkinliğinin azaldığı görülmektedir^{5,6}. Bu nedenle en uygun başlangıç antibiyotik kombinasyonunun saptanması için her hastanede belli aralarla kan kültürlerinde üreyen bakterilerin belirlenmesi ve bunların antibiyogram sonuçlarının değerlendirilerek, sonuçların klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Kliniğimizde 1988 yılında yapılan araştırmada Neonatal sepsiste başlangıç tedavisi olarak Amikacin'le Ceftriakson ya da Cefotaksim kombinasyonunun seçilmesinin uygun olduğu sonucuna varılmıştır^{5,7}. Ancak son zamanlarda bu tedavilerin başlandığı bazı hastalarda klinik yanıt alınamaması ve üreyen bakterilerin bu antibiyotiklere dirençli olduğunun saptanması üzerine, tedavinin başlangıcındaki en uygun antibiyotik kombinasyonunun belirlenmesi amacıyla bu araştırma planlanmıştır.

Materyal ve Metod

Ocak 1991 ile Ocak 1992 tarihleri arasında Neonatal sepsis ön tanısı ile tedavi edilen olgulardan, kan kültürlerinde üreme saptanan 39 olgu çalışmaya alındı. Bu olguların kan kültürlerinin antibiyogramlarında yer alan ve yenidoğan döneminde kullanılabilen her antibiyotiğin gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı etki oranı (EO) belirlendi. Bunun için gram pozitif ve gram negatif bakterilerin antibiyogramlarında o antibiyotik diskine duyarlı (Du) ve dirençli olanların (Di) sayısı belirlendi. Buradan her antibiyotiğin etki oranı, bakterilerin duyarlı bulunduğu disk sayısının toplam disk sayısına bölünmesiyle elde edildi. Yani şu formül kullanıldı:

$$EO = Du \times 100 / Du + Di$$

Etki oranlarının istatistiksel karşılaştırılmasında t testi ve Mc Nemar testi kullanıldı.

Bulgular

Kan kültürlerinde üretilen mikroorganizmaların dağılımı Tablo I'de gösterilmiştir. İncelendiğinde görülebileceği gibi üretilen bakterilerin 19'unu (% 48) gram pozitif ve 20'sini (% 52) gram negatif bakteriler oluşturmaktadır. En sık üreyen gram pozitif bakteri stafilokok koagülaz negatif (% 25), en sık üreyen gram negatif bakteri ise Enterobakter (% 35) idi.

Tablo I - Neonatal sepsisli olguların kan kültürlerinde üretilen bakterilerin dağılımı

Bakteriler	Kültür Sayısı	Üreme Oranı (%)
Enterobakter	14	35.2
Stafilokok Koagülaz (-)	10	25.0
Stafilokok Koagülaz (+)	8	17.0
Salmonella Typhimurium	4	10.0
Escherichia Coli	1	3.2
Proteus Vulgaris	1	3.2
Alcaligenes Fecalis	1	3.2
S. Pneumoniae	1	3.2

Antibiyogramlarda yer alan antibiyotiklerden gram pozitif ve negatif bakterilere karşı etki oranları Tablo II'de gösterilmiştir. Görüldüğü gibi gram pozitif bakterilere en yüksek oranda etkili antibiyotikler sırasıyla Vancomycin (% 80), Tobramicin (% 67), Amikacin (% 65), Amoksisilin + Clavulonic acid (% 57), Ceftazidim (% 56), Sefazolin (% 53), Ceftriakson (% 47) ve Cefoksitin (% 39) idi. Gram negatif bakterilere karşı etki oranı en yüksek olan antibiyotikler ise sıklık sırasına göre Amikacin ve Cefoksitin (% 38), Ceftriakson (% 27), Ceftazidim ve Aztreonam (% 25) idi.

Daha önce kliniğimizde yapılan bir çalışmada neonatal sepsiste başlangıç tedavisi olarak Ceftriakson ve Amikasin kombinasyonunun başlanması; şiddetli hiperbilirubinemi durumunda ise Ceftriakson yerine Cefotaksim verilmesi önerilmişti⁷. Bu nedenle Ceftriakson, Cefotaksim ve Amikacin'in önceki ve şimdiki çalışmamızda gram pozitif ve gram negatif bakterilere olan etkilerini karşılaştırdık (Tablo: III, Tablo: IV).

Tablo: II - Antibiyotiklerin gram pozitif ve negatif bakterilere karşı etki oranları

Antibiyotik	Gram Pozitif			Gram Negatif			Total		
	n	H	%	n	H	%	n	H	%
Amikacin	17	11	65	19	7	37	36	18	50
Vancomicin	19	15	80	15	0	0	34	15	44
Ceftazidim	18	10	56	20	5	25	38	15	39
Ceftriakson	19	9	47	18	5	27	37	14	38
Cefoksitin	18	7	39	19	7	37	37	14	38
Tobramicin	18	12	67	20	2	10	38	14	37
Amoks + Clav. Acid	19	11	57	19	3	16	38	14	37
Cefotaksim	19	8	42	19	4	21	38	12	32
Aztroneam	18	5	28	20	5	25	38	10	26
Sefazol	19	10	53	17	3	17	36	13	28
Ciprofloksasilin	4	1	25	14	12	86	18	13	72
Ofloksasilin	19	8	42	13	1	7.6	32	9	30

n: Olgu Sayısı, H: Hassas olan olgu sayısı

Tablo: III- Cefotaksim ve Ceftriakson'un önceki ve şimdiki çalışmalarımızda gram pozitif ve negatif bakterilere karşı etkilerinin karşılaştırılması

	Cefotaksim'in Etki Oranı (%)		Ceftriakson'un Etki Oranı (%)	
	Gram(+)	Gram(-)	Gram(+)	Gram(-)
Önceki Araştırma Bulguları	88.7 n = 71	48.6 n = 37	76.9 n = 65	40.0 n = 25
Şimdiki Araştırma Bulguları	42.0 n = 19	21.0 n = 19	47.0 n = 19	27.0 n = 18
t	3.56	1.35	3.0	0.94
p	<0.005	A.D.	<0.005	A.D.

A.D.: Anlamlı değil

Tablo: IV - Amikacin'in önceki ve şimdiki çalışmalarımızda gram pozitif ve negatif bakterilere karşı etkilerinin karşılaştırılması

	Amikacin'in Etki Oranı (%)	
	Gram (+)	Gram (-)
Önceki Araştırma Bulguları	68.0 n = 47	63.6 n = 33
Şimdiki Araştırma Bulguları	65.0 n = 17	37.0 n = 19
t	0.31	2.25
p	A.D.	< 0.05

Cefotaksim ve Ceftriakson'un gram pozitif ve negatif bakterilere karşı etki oranlarının, daha yüksek

oranda etkili bulunan antibiyotiklerle Mc Nemar testi ile karşılaştırılmaları Tablo V ve Tablo VI'da sunulmuştur.

Tablo: V - Cefotaksim ve Ceftriakson'un gram pozitif bakterilere karşı etki oranlarının, daha yüksek oranda etkili bulunan antibiyotiklerle karşılaştırılması

Antibiyotik	Cefotaksim	Ceftriakson
Vancomicin	χ^2 4 p < 0.05	χ^2 4.9 p < 0.05
Tobramicin	χ^2 2.25 p A.D.	χ^2 0.8 p A.D.
Amikacin	χ^2 0.57 p A.D.	χ^2 0.25 p A.D.
Amok + Clav. acid	χ^2 0.44 p A.D.	χ^2 0.1 p A.D.
Ceftazidim	χ^2 0.25 p A.D.	χ^2 0 p A.D.
Sefazol	χ^2 0.125 p A.D.	χ^2 0 p A.D.

Tablo: VI - Cefotaksim ve Ceftriakson'un gram negatif bakterilere karşı etki oranlarının, daha yüksek oranda etkili bulunan antibiyotiklerle karşılaştırılması

Antibiyotik	Cefotaksim	Ceftriakson
Amikacin	χ^2 0.8 p A.D.	χ^2 0.12 p A.D.
Cefoksitin	χ^2 0.44 p A.D.	χ^2 0.25 p A.D.
Ceftazidim	χ^2 0 p A.D.	χ^2 0.25 p A.D.
Aztrenoam	χ^2 0 p A.D.	χ^2 0.25 p A.D.

Tartışma

Neonatal sepsis gibi ciddi bir hastalıkta kullanılan antibiyotiklerin etkisiz kalması, hastalık etkenlerinin zaman içinde değişiklik göstermelerine ya da kullanılan antibiyotiklere karşı direnç gelişmesine bağlanabilir⁵. Kliniğimizde daha önce yapılan çalışmada kan kültüründe en sık üretilen etkenler sırasıyla Enterobakter (% 31.5), Stafilokok koagülaz negatif (% 30), Stafilokok koagülaz pozitif ise (% 13) oranında üretilmişti⁷. Bu çalışmamızda da kan kültüründe üretilen bakterilerin görülme sıklığında farklılık gözlenmemektedir. Ancak bakterilerin kullanılan antibiyotiklere karşı direnç kazandığı görülmektedir. Cefotaksim ve Ceftriakson'un gram pozitif bakterilere, Amikacin'in ise gram negatif bakterilere etkisinde anlamlı bir düşüş saptanmıştır (p < 0.005).

Cefotaksim ve Ceftriakson'un gram negatif bakterilere karşı etki oranında azalma olduğu, fakat bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi ($p > 0.05$).

Bu çalışmamızda gram pozitif bakterilere karşı etki oranı en yüksek olan antibiyotikler Vancomicin (% 80), Tobramicin (% 67) ve Amikacin (% 65) olarak saptandı. Gram negatif bakterilere karşı etki oranı en yüksek olan antibiyotikler ise Amikacin (% 37), Cefoksitin (% 37) ve Ceftazidim (% 25) idi. Amikacin'in gram negatif bakterilere karşı etki oranında anlamlı derecede azalma olmasına rağmen, gram negatiflere karşı etki oranı en yüksek antibiyotik olduğu görüldü. Kinolon derivesi olan Ciprofloksasilin'in gram negatif bakterilere karşı etki oranı (% 85.7) idi. Fakat deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda kinolonların eklem kıkırdağında birikecek, büyüme kıkırdağına zarar verdikleri saptandığı için 14 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamaktadır⁸. Bu yüzden Ciprofloksasilin değerlendirilmeye alınmamıştır.

Neonatal sepsiste başlangıç tedavisinde kullanılacak antibiyotiklerin seçimi üreme ihtimali en fazla olan bakteriye, ilaçların yan etkilerine ve etki oranlarına bakılarak yapılmalıdır⁶. Kliniğimizde yapılan çalışmalarda kan kültüründe en çok üreyen etkenler Enterobakter ve stafilokok koagülaz negatif bulunmuştur. Başlangıç antibiyotik kombinasyonunu saptarken günümüzde stafilokoklara en etkili antibiyotik olan ve inflamasyon durumunda beyin omurilik sıvısına geçişi iyi olan Vancomicin seçilecek antibiyotiklerden biri olabilir⁹. Hem gram negatif, hem de gram pozitif bakterilere karşı etkili olan ve diğer aminoglikozitlere göre yan etkileri az olan Amikacin ya da gram negatif ve anaeroblara oldukça etkili olan Cefoksitin kombinasyonun diğer antibiyotiği olarak seçilebilir⁹⁻¹¹.

Sonuç olarak kliniğimizde yatırılan neonatal sepsis olgularının kan kültürlerinde üretilen gram pozitif etkenler en duyarlı antibiyotiğin Vancomicin, gram negatif etkenlere en duyarlı antibiyotiklerin ise Amikacin ve Cefoksitin olduğu belirlenmiştir. Bursa ve

çevresinde neonatal sepsis ön tanısıyla yatırılan olgulara başlangıç antibiyotik tedavisi olarak Vancomicin, Amikacin ya da Vancomicin, Cefoksitin kombinasyonunun başlanmasının uygun olacağı kanısına varılmıştır.

Uzm. Dr. Nilgün KÖKSAL
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD
Tel. No: 4428400
16059 Görükle / BURSA

Kaynaklar

1. Avery GB: Neonatology, Third Edition JB Lippincot Comp Philadelphia, London, New York, 1987, p. 922-927.
2. Robertson NRC: Textbook of Neonatology, Churchill Livingstone, London, 1986, p. 734-743.
3. Vaughan VC, Behrman RE: Nelson Textbook of Pediatrics, Thirteenth Edition, WB Saunders Comp Philadelphia, London, Toronto, 1987, p. 425-427.
4. Günay Ü, Parıldar T, Çepni D: Neonatal sepsiste Cefazolin ve Tobramycin tedavisi. UÜ Tıp Fak Dergisi. 9: 121-125, 1982.
5. Günay Ü, Sapan N, Dengiz O, Engin S: Neonatal sepsiste başlangıç antibiyotik tedavisinin yeniden belirlenmesi. UÜ Tıp Fak Dergisi 15: 327-333, 1988.
6. Günay Ü, Parıldar T: Neonatal sepsiste başlangıç antibiyotik tedavisinin belirlenmesi. UÜ Tıp Fak Dergisi. 9: 115-119, 1982.
7. Günay Ü, Çil E, Sapan N: Yenidoğan sepsisinin tedavisinde kullanılan çeşitli antibiyotik kombinasyonlarının prospektif karşılaştırılması. UÜ Tıp Fak Dergisi 16: 489-496, 1989.
8. Hooper DC, Wolfson JS: The fluoroquinolones: Pharmacology, Clinical uses and toxicities in humans. Antimicrob Agents Chemother. 28: 716-721, 1985.
9. Nev HC: The medical clinics of North America. Vedate on Antibiotics. Volume 1, WB Saunders Comp Philadelphia, London, Toronto, 1987, p. 1113.
10. Howard JB, Mc Crocken JGH: Pharmacological evaluation at Amikacin in neonates. Antimicrob Agents Microbiol 8: 86-90, 1975.
11. Eichenwalf HF: Antimicrobial therapy in infant and children: update 1976-1985. Part I, J Pediatr 107: 161, 1985.