

Yenidoğan Sepsisinin Tedavisinde Kullanılan Çeşitli Antibiyotik Kombinasyonlarının Prospektif Karşılaştırılması*

Ünsal GÜNAY**
Ergün ÇİL***
Nihat SAPAN****

ÖZET

Kliniğimizde daha önce yapılmış bir çalışmada neonatal sepsisli hastalardan üretilen bakterilerin antibiogramlarında Cefotaxime, Ceftriaxone, Amoxycillin + Clavulanic acid ve Amikacin'e karşı duyarlılık oranlarının çok yüksek olduğu belirlenmişti. Daha önce kliniğimizde neonatal sepsis tedavisinde kullanılan Cefazolin ve Tobramycin ve yukarıda sözü geçen antibiyotiklerin değişik kombinasyonlarının kullanılması ile ölüm oranlarının karşılaştırılması planlandı. Kliniğimizde neonatal sepsis tanısı ile yatırılan 132 olgu rastgele örnekleme ile 4 gruba ayrıldı. Bunlara sırasıyla şu antibiyotik kombinasyonları başlandı. 1. Grup: Cefazolin + Tobramycin, 2. Grup: Cefotaxime + Amikacin, 3. Grup: Ceftriaxone + Amikacin, 4. Grup: Amoxycillin + Clavulanic acid ve Amikacin. Yaş, cins, ağırlık ve klinik özellikleri farksız olan bu gruplar ölüm oranları yönünden karşılaştırıldı. Üçüncü grupta ölüm oranı 1. ve 4. gruba göre anlamlı olarak düşük bulundu. Bu bulgularla neonatal sepsis ön tanısı konan olgulara başlangıç antibiyotik kombinasyonu

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

olarak Ceftriaxone + Amikacin başlanmasının daha uygun olacağı kanısına varıldı.

SUMMARY

Prospective Comparison of Some Antibiotic Combinations Used in The Treatment of Neonatal Sepsis

The bacteria isolated from the blood cultures of the patients with neonatal sepsis were found to be susceptible to Cefotaxime, Ceftriaxone, Amoxycillin + Clavulanic acid and Amikacin in our previous study. For that reason we have decided to compare the effects of some combination of above mentioned antibiotics on the mortality rate of neonatal sepsis. Cefazolin and Tobramycin, our old antibiotic combination, were given to the control group. Totally 132 cases with neonatal sepsis were randomly divided into four groups and received following combinations: Group 1: Cefazolin + Tobramycin, Group 2: Cefotaxime + Amikacin, Group 3: Ceftriaxone + Amikacin, Group 4: Amoxycillin + Clavulanic acid + Amikacin. The mortality rate of third group was found to be significantly lower than first and fourth group. So, it may be proposed that starting the combination of Ceftriaxone + Amikacin was suitable for neonatal sepsis.

Yenidoğan sepsisi erken tanı konup tedavi edilmediğinde mortalitesi çok yüksek olan bir hastalıktır^{1,3}. Tıptaki son ilerlemelere ve tedavideki gelişmelere rağmen, bu hastalık halen çocuk hekimliğinin en önemli sorunlarından birini oluşturmaktadır. Hastalığın klinik bulgularının spesifik olmaması, çok hızlı seyrebilmesi ve ölüm oranının 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 yenidoğan sepsisli hastaların kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların oranlarında önemli bir farklılık olmamasına rağmen kullanılan standart tedavilerin bir süre sonra etkinliğinin azaldığı görülmektedir^{5,6}. Daha önce kliniğimizde yapılmış bir çalışmada etken mikroorganizmalara karşı en uygun antibiyotik kombinasyonunun Cefazolin ve Tobramycin olduğu bulunmuştu⁴. Ancak son zamanlarda başlangıç tedavisi olarak bu kombinasyonun verildiği olgularda klinik yanıt alma oranının düştüğü ve tedavi değişikliğine gitme gereksinimi görülen olgu sayısının arttığı saptanmıştır. Bu hastalardan üretilen bakterilerin antibiogramlarında duyarlı oldukları antibiyotikler arasında yapılan in vitro bir çalışmada Cefotaxime, Ceftriaxone, Amoxycillin + Clavulanic acid ve Amikacin'e karşı duyarlılık oranlarının çok yüksek olduğu belirlenmişti⁵.

Bu nedenle yenidoğan sepsis olgularının başlangıç antibiyotik tedavisinde yukarıda sözü geçen antibiyotiklerin değişik kombinasyonlarının kullanılması ve mortalite oranlarının karşılaştırılması için bu kontrollü ve prospektif çalışma planlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Şubat 1988 ile Mayıs 1989 tarihleri arasında kliniğimize yenidoğan sepsisi ön tanısı ile yatırılan tüm yenidoğanlar çalışma grubuna alındılar. Daha önce çeşitli kaynaklarda tanımlanan sepsisin klinik bulgularından en az ikisini birlikte gösteren ve yenidoğan sepsisinin erken tanısında yararı gösterilmiş laboratuvar bulgularından en az birisi pozitif olan yenidoğanlara sepsis ön tanısı kondu. Bu hastalara lomber ponksiyon yapılarak menenjit olup olmadıkları araştırıldı. Menenjit olduğu saptanan yenidoğanlar gruba alınmadılar. Her olgudan yöntemine uygun olarak iki adet kan kültürü alındı ve diğer laboratuvar tetkikleri yapıldı.

Bu işlemlerden sonra yukarıda sözü geçen dört antibiotiğin kombinasyonlarından biri şu sıraya göre başlandı.

- 1- Cefazolin ve Tobramycin
- 2- Cefotaxime ve Amikacin
- 3- Ceftriaxone ve Amikacin
- 4- Amoxycillin + Clavulanic acid ve Amikacin

Bu antibiotiklerin günlük total dozları ve kaç dozda verileceği hafta olarak yaşa ve ağırlığına göre literatürde belirtildiği gibi ayarlandı¹⁻². Birinci kombinasyonu alan hastalar kontrol grubunu oluşturdular. Yenidoğan sepsisi kan kültüründe mikroorganizma üretilmesiyle kesinlik kazanacağından dolayı üreme olmayan olgular çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca kullanılan antibiotiklerin etkili ve stabil terapötik düzeylerinin henüz oluşmaması nedeniyle ilk 72 saat içinde ölen 11 olgu da çalışmadan çıkarıldı ve toplam 132 olgu çalışma gruplarını oluşturdu.

Kültür ve laboratuvar tetkikleri alındıktan sonra, eğer verilen antibiotiğe hassas mikroorganizma üremişse tedaviye en az 10 gün devam edildi. Hastanın klinik durumunda iyiye gidiş yoksa ve/veya kültür sonucu üreyen mikroorganizma uygulanan antibiotiklere hassas değilse tedavi değiştirildi. Buna karşılık hastanın klinik durumunda iyiye gidiş varsa dirençli mikroorganizma ürese bile tedavi şekli değiştirilmedi.

Grup I, II, III ve IV'teki olgular çeşitli parametrelere göre birbirleriyle karşılaştırıldılar. İstatistiksel analizlerde t testi kullanıldı. Anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

BULGULAR

132 olgudan oluşan ve 4 gruba ayırarak yaptığımız çalışmada 1. grupta 30, 2. grupta 41, 3. grupta 31 ve 4. grupta 30 hasta vardı. Gruplardaki olguların yaş, cins, gestasyonel yaş ve ağırlıkları arasında anlamlı farklılık yoktu. Bu bilgiler Tablo: I'de verilmiştir.

Tablo: I- Araştırma Gruplarının Cins, Yaş, Gestasyonel Yaş ve Ağırlıklarının Karşılaştırılması

Gruplar	n	Cins		Yaş (gün) x ± SD	Gestasyonel Yaş (hafta) x ± SD	Ağırlık (kg) x ± SD
		Kız	Erkek			
I	30	15	15	7.7 ± 7.3	38.7 ± 4.1	2.85 ± 0.80
II	41	19	22	6.2 ± 6.7	38.6 ± 2.7	2.89 ± 0.66
III	31	18	13	5.9 ± 5.7	38.3 ± 3.1	3.12 ± 0.82
IV	30	14	16	6.9 ± 6.7	38.6 ± 2.9	2.90 ± 0.61

n = Gruplardaki olgu sayısı

x = Aritmetik ortalama

SD = Standart sapma

Olgularımızda en sık görülen klinik bulgu ve belirtiler emme ve diğer yeni-doğan reflekslerinde zayıflama, letarji, ateş düzensizlikleri ve sarılık idi. Bu bulguların gruplardaki dağılımları arasında anlamlı fark yoktu.

Toplam 132 hastada 146 kan kültüründe üreme oldu. Bunların 80'i (% 55) Gram negatif bakteriler, 66'sı (% 45) Gram pozitif bakteriler idi. Üreyen mikro-organizmaların gruplardaki üreme oranları Tablo: II'de verilmiştir.

Tablo: II - Araştırma Gruplarındaki Olguların Kan Kültürlerinden Üretilen Bakterilerin Gruplara Dağılım Oranları

Bakteriler	Grup I %	Grup II %	Grup III %	Grup IV %	Toplam %
Enterobacter	41	30	29	27	31.5
Stafilokok Koag. Neg.	30	21	37	37	30.0
Stafilokok Koag. Poz.	9	15	17	10	13.0
Serratia	9	17	6	7	10.0
E. coli	6	9	3	3	5.4
Alkaligenes	-	4	6	7	4.0
Alfa Hemolitik Strep.	3	2	-	3	2.0
Diğer Gram Neg. Bak.ler	3	2	3	7	3.0

Gruplar arasında sarılık görülme oranı, geliş-bilirubin düzeyleri ve sarılığın devam süreleri yönünden anlamlı bir farklılık bulunamadı. Bu bilgiler Tablo: III'de görülmektedir.

Grupların hastanede ölüm oranları Tablo: IV'de verilmiştir. Yatış süreleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık yoktu. Ölüm oranlarının karşılaştırılmasında ise 3. grubun ölüm oranının 1. gruba ve 4. gruba göre anlamlı derecede düşük olduğu, fakat 2. gruptan daha düşük olmasına rağmen farklılığın anlamlı olmadığı saptandı (Tablo: V).

Tablo: III -Araştırma Gruplarında Sarılık Görülme Oranı, Geliş Bilirübin Düzeyleri ve Sarılığın Devam Süresi

GRUPLAR	Sarılık		Gelişteki Bilirübin Düzeyi (mg/dl)	Sarılığın Devam Süresi (gün) (> 10 mg/dl)
	n	%	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$
I	9	30	14.7 \pm 6.7	3.9 \pm 2.8
II	16	39	14.1 \pm 5.3	4.9 \pm 3.5
III	15	48	15.2 \pm 6.1	7.3 \pm 7.0
IV	15	50	16.2 \pm 7.7	5.8 \pm 5.3

n = Olgu sayısı

\bar{x} = Aritmetik ortalama

SD = Standart sapma

Tablo: IV -Araştırma Gruplarının Ölüm Oranları

GRUPLAR	Olgu Sayısı	Ölüm Oranı	
		n	%
I	30	9	30.0
II	41	8	19.5
III	31	3	9.6
IV	30	10	33.3
TOPLAM	132	30	22.7

Tablo: V - Araştırma Gruplarının Ölüm Oranlarının İstatistiksel Karşılaştırması

GRUPLAR	t değeri	p değeri
I. Grup ile III. Grup	2.01	< 0.05
III. Grup ile IV. Grup	2.37	< 0.025
I. Grup ile II. Grup	1.02	A.D.
I. Grup ile IV. Grup	0.27	A.D.
II. Grup ile III. Grup	1.16	A.D.
II. Grup ile IV. Grup	1.32	A.D.

A.D.: Anlamli Değil.

TARTIŞMA

Yenidoğan sepsisi ülkemizde sık görülen, ölüm oranı çok yüksek bir hastalıktır⁴⁻⁶. Ölüm oranını düşürebilmek için ön tanının hemen konulması ve muhtemel etkene karşı ampirik antibiotik tedavisinin hemen başlanması gereklidir. Rutin olarak kullanılan antibiotiklerin zamanla etkinlik oranlarının azalmasının nedeni etkenlerin cinsinin değişkenlik göstermesi veya mevcut etkenlerin kullanılan antibiotiklere zamanla direnç kazanması olabilir. Başlangıç tedavisinde kullanılacak antibiotiğin seçimi; üreme ihtimali en fazla olan bakteriye, ilaçların muhtemel potansiyel yan etkilerine, ekonomik olma durumuna ve kolay uygulanabilirliğine bakılarak yapılmalıdır⁴⁻⁶. Ayrıca yenidoğan sepsisinde menenjit de gelişebileceğinden BOS'a iyi geçen antibiotikler tercih edilmelidir⁵.

Cefazolin özellikle Gram pozitif bakterilere etkili, BOS'a geçişi iyi olmayan 1. kuşak Sefalosporinlerdendir⁷. Cefotaxime ve Ceftriaxone ise hem Gram negatif hem de Gram pozitif bakterilere etkili olan ve BOS'a iyi geçebilen 3. kuşak sefalosporinlerdendir⁷⁻⁹. Tobramycin ve Amikacin yenidoğanlarda güvenle kullanılabilen Gram negatif bakterilere oldukça etkili aminoglikozit grubu antibiotiklerdir^{7,10}. Amoxycillin'e bir Beta laktamaz olan Clavulanic acid'in eklenmesiyle spektrumu belirgin olarak artırılmıştır. Son yıllarda etkinliğini kanıtlayan birçok çalışma yapılmış ve önemli bir yan etkiye rastlanmamıştır⁷⁻¹¹.

Yaş, cins, ağırlık, klinik ve laboratuvar bulgularına göre farksız, yenidoğan sepsisli değişik antibiotik alan gruplar arasındaki farklılığı ve tedavinin yararını gösteren parametreler ölüm oranı, hastanede yatış süresi ve görülen yan etkilerdir. Bizim çalışmamızda gruplar arasında hastanede yatış süreleri yönünden anlamlı farklılık yoktu. Hastalarımızın hiç birinde tedavi değişikliği yapmayı gerektirecek kadar önemli bir yan etki görülmedi.

Tablo IV ve V'te görüldüğü gibi 1. grupta % 30, 2. grupta % 19.5, 3. grupta % 9.6 ve 4. grupta % 33.3 hasta ölmüştür. Ölüm oranları karşılaştırıldığında 3. grubun ölüm oranının 1. ve 4. gruba göre anlamlı derecede düşük olduğu görüldü. Yani Ceftriaxone + Amikacin alan grupta ölüm oranı hem Cefazolin + Tobramycin, hem de Amox. + Clav. acid + Amikacin alan gruba göre anlamlı derecede düşük bulundu. Ayrıca 3. grup ile Cefotaxime + Amikacin alan 2. grup karşılaştırıldığında ölüm oranı 3. grupta daha düşük olmasına rağmen fark anlamlı değildi. 2. grubun ölüm oranı 1. ve 4. gruba göre oldukça düşük olmasına rağmen bunda da farklılık anlamlı değildi.

İkinci, üçüncü ve dördüncü gruplardaki kombinasyonlarda Amikacin bulunmasına rağmen ölüm oranlarının benzer olmaması bu farklılığın Cefotaxim, Ceftriaxon ve Amox. + Clav. acid'e bağlı olduğunu düşündürmektedir. Amox. + Clav. acid'in antibiogramlarda özellikle Gram pozitif bakterilere en etkili antibiotiklerden olmasına rağmen 4. grupta ölüm oranının diğer gruplardan yüksek görülmesi in vivo-in vitro etki farklılığıyla izah edilebilir.

Kliniğimize başvurduklarında sarılık tesbit edilen hastaların bilirübin düzey ortalamaları gruplar arasında benzerlik gösteriyordu. Fakat total bilirübinin 10 mg/dl'nin üzerinde seyrettiği günler karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı ise de Tablo: III'de görüldüğü gibi 3. grupta total bilirübinin daha uzun süre yüksek seyrettiği görüldü. Bu da Ceftriaxone'un albümine yüksek oranda bağlanmasına bağlı olabilir¹².

Sonuç olarak; yenidoğan sepsisinde başlangıç tedavisi olarak Ceftriaxone + Amikacin kombinasyonunun kullanılmasıyla ölüm oranının belirgin olarak düşürülebildiği söylenebilir. Bu nedenle yenidoğan sepsisi ön tanısı konan olgulardan tüm kültür ve laboratuvar tetkiklerinin alınmasından sonra bu kombinasyonun başlanması önerilebilir. Ceftriaxone'un şiddetli hiperbilirubinemi nedeniyle verilemediği durumlarda yerine Cefotaxime de uygulanabilir.

KAYNAKLAR

1. VAUGHAN, V.C., BEHRMAN, R.E.: Nelson Textbook of Pediatrics, Thirteenth Edition, W.B. Saunders Comp. Philadelphia, London, Toronto, 1987, pp: 425-427.
2. MC CRACKEN, G.H., FREIJ, B.J.: Bakteriel and Viral Infections of the Newborn: In: Neonatology. Third Edition. (ed. Avery, G.B.) J.P. Lippincot Company. Philadelphia, London, New York, 1987, pp: 922-927.
3. ROBERTON, N.R.C.: Textbook of Neonatology, Churchill Livingstone, London, 1986, pp: 734-743.
4. GÜNAY, Ü., PARILDAR, T., ÇEPNİ, D.: Neonatal Sepsiste Cefazolin ve Tobramycin Tedavisi. U.Ü. Tıp Fak. Dergisi 9:121-125, 1982.
5. GÜNAY, Ü., SAPAN, N., DENGİZ, O. ENGİN, S.: Neonatal Sepsiste Başlangıç Antibiotik Tedavisinin Yeniden Belirlenmesi. U.Ü. Tıp Fak. Dergisi. 15:327-333, 1988.
6. GÜNAY, Ü., PARILDAR, T.: Neonatal Sepsiste Başlangıç Antibiotik Tedavisinin Belirlenmesi. U.Ü. Tıp Fak. Dergisi, 9:115-119, 1982.
7. NEU, H.C.: The Medical Clinics of North America-Update on Antibiotics. Volume 1. W.B. Saunders Comp. Philadelphia, London, Toronto, 1987, p. 1113.
8. KAFETZIS, D.A., BRATER, D.C., KAPIKI, A.N., PAPAS, C.V., DELLA GRAMATICAS, H.: Treatment of Severe Neonatal Infections with Cefotaxime. Efficacy and Pharmacokinetics, J. Pediatr. 100: 483-489, 1982.
9. CHADWICH, E.G., CONNER, E.M., SHULMAN, S.T., YEGEV, R.: Efficacy of Ceftriaxone in Treatment of Serious Childhood Infections. J. Pediatr 103:141-144, 1983.
10. HOWARD, J.B., MC CRACKEN, Jr. G.H.: Pharmacological Evaluation of Amikacin in Neonates. Antimic. Agents-Microbial, 8:86-90, 1975.

11. SHAAD, U.B., PFENNINGER, J., WEDGWEED-KRUCKE, J.: Sequential Intravenous-Oral Amoxycillin + Clavulanates Therapy in Pediatric Hospital Practice. *J. Antimic. Chemother.* 19:385-391, 1987.
12. ROBERTSON, A., FINK, S., KARP, W.: Effect of Cephalosporins of Bilirubin-Albumin Binding. *J. Pediatr.* 112: 291-4, 1988.

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