

YENİDOĞAN SEPSİSİNDE TANI VE CRP DÜZEYLERİ

Dr. Sevin Altinkaynak (x)
Dr. Halil Kılınç (xx)
Dr. Cahit Karakelleoğlu (xxx)
Dr. Muzaffer Kürkçüoğlu (xxxx)
Dr. Yıldız Atalay (xxxxx)

Ö Z E T

Mayıs 1986-Nisan 1987 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde yaşları 0 ile 28 gün arasında değişen 47 hasta ve 12 sağlıklı bebekde yapmış olduğumuz çalışmada; yenidoğan sepsisinde predispozan faktörler, klinik bulgular, etkenin tesbiti, erken tanıda C-, reaktif proteinin önemi ile tedavi ve takipte serum CRP düzeyleri literatür bilgileri, ile karşılaştırıldı.

G İ R İ Ş

Yenidoğan sepsisi; hayatın ilk dört haftasını teşkil eden neonatal peryotta, kan yoluyla yayılım gösteren ve genellikle meninksleride tutan akut sistemik bir hastalıktır (1).

Yenidoğan sepsisinin insidansı; prematürite, cinsiyet ve çevresel faktörlerle ilgilidir. Termdeki bebeklerde 1/1000 oranında prematür bebeklerde 1/250 oranında gözlemlendiği, erkek kız oranının 2.02 olduğu, enfeksiyonun transplasental, assendan, doğum sırasında ve postpartum kazanıldığı bildirilmektedir (1).

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yardımcı Doçenti ve Öğretim Üyesi

(xx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

(xxx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

(xxxx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Profesörü ve Başkanı.

(xxxxx) Ankara Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Doçenti ve Öğretim Üyesi.

Yenidoğanlarda sepsisin sık oluşmasının nedenlerinden biri de doğumda bebeğin IgM ve IgA seviyelerinin düşük olmasıdır. Bu nedenle anne taşıyıcı ise doğum sırasında % 50-75 oranında B grubu Beta hemolitik streptokoklar ve koliform mikroorganizmalarla bebek enfekte olabilir (2,3,4).

Yenidoğan dönemindeki hastalıkları tanıma imkanlarımız sınırlı olup, nospesifik klinik belirti ve semptomlarla seyreden septisemi tanısı, mikroorganizmaların kan kültüründe üretilmesi ile konur. Ancak kan kültüründe mikroorganizmanın üremesi geç bir laboratuvar bulgusu olduğundan, kültür sonuçları beklenmeden antimikrobiyal tedaviye başlanılmakta, bu nedenle çok sayıda yenidoğan sepsis şüphesi ile gerekli veya gereksiz şekilde tedaviye alınmaktadır. Ayrıca her sepsisli yenidoğanda kan kültürünün pozitif bulunması teknik bazı sorunlar nedeniyle gelişmiş ülkelerde bile mümkün olamamaktadır ülkemizde ise gerek laboratuvar şartlarının yetersizliği gerekse antibiyotiklerin kontrolsüz ve yaygın kullanımı, bakteri üretim şansını daha da azaltmaktadır.

Yenidoğan sepsisi % 35-40 menenjit ile birlikte olup, uygun antibiyotik tedavisine rağmen mortalite % 25 sekel oranı ise % 60-85 dir. Mortalite ve sekel oranı yüksek olan hastalığın tanısını daha erken dönemde koyabilmek için basit ve hızlı sonuç verebilen yardımcı laboratuvar tetkiklerine ihtiyaç vardır (5,6,7).

Çalışmamız; yenidoğan sepsisinde getiriliş şikayetleri, sepsise sebep olacak olan anne ile ilgili faktörler, doğum sonu kazanılan enfeksiyonlar, fizik muayene bulguları, etkenlerin tesbiti ile ön tanı, tedavi ve takipte C-RP düzeylerini araştırmak için planlandı.

MATEYAL ve METOD

Çalışma Mayıs 1986-Nisan 1987 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğine neonatal sepsis ön tanısı ile yatırılan ve kan kültüründe etken üretilerek sepsis tanısı kesinleşen 47 hasta yenidoğan bebek üzerinde yapılmıştır. Yenidoğan sepsisli bebeklerin 14'ü kız, 33'ü erkekti. Kontrol grubu olarak öz ve soy geçmişinde özellik bulunmayan yaş, cins ve ağırlık yönünden uygun sağlıklı 12 yenidoğan seçildi.

Neonatal sepsis ön tanısı, evvelce çeşitli araştırmacılar tarafından tarif edilmiş olan klinik belirtilerden en az ikisi bulunan ve bu belirtilerin nedeni başka şekilde açıklanamayan yenidoğanlara konuldu (1,2,8,9).

Predispozan faktörlerin çalışmaya alınan bebeklerin doğum hikâyelerinde bir veya daha fazlasının bulunması sepsis ön tanısı için destekleyici olarak kabul edildi (1,2,5,10,11).

Sepsis ön tanısı olan bebeklerin anamnezi, fizik muayene ve laboratuvar bulguları daha önce hazırlanan anket formuna kaydedildi.

100 sepsis ön tanısı alan bebekten 47'sinde kan kültüründe etken üretildi, kan kültüründe etken üretilmeyenler çalışma dışı bırakıldı.

Sepsis kabul edilen vakalardan kuru steril enjektöre 6-7 cc venöz kan alındı. Kan kültürü için tiyoglikolatlı vacutainer kültür şişelerine 4 cc ekim yapıldı. 1 cc kan steril bir tüpte pıhtılaşana kadar bekletildi, sonra 3000 devirde 10 dakika sant-füje edilerek ayrılan serum C-RP için kullanıldı.

Hasta geldiğinde boğaz, göbek, gaita, idrar, BOS ve cilt lezyonlarından kültürler alındı. Hemoglobın, beyaz küre ve kan yayması alındı.

C-RP her hastada tedaviye başlamadan önce ve C-RP değeri normal bulununcaya kadar her üç günde bir bakıldı. Serum kalitatif C-RP tayininde slayt aglutinasyonu yöntemi kullanıldı (12).

BULGULAR

Kan kültürü müsbet 47 neonatal sepsisli vaka ile sağlıklı 12 toplam 59 yenidoğanı kapsayan çalışmamızda elde edilen klinik, laboratuvar bulgular ve bunların istatistiksel sonuçları aşağıda özetlenmiştir.

Yaş ortalaması 8.74 ± 8.57 gün olarak tesbit edilen hasta grubunun yaşları 0 ile 28 gün arasında değişmekteydi. Kontrol grubunun yaşları 0 ile 17 gün arasında değişmekte olup 8.46 ± 5.83 gün olarak tesbit edildi.

47 neonatal sepsisinin 33'ü (% 70) erkek, 14'ü (%30) kız ve erkek: kız oranı 2.36 idi.

Hastalarda emmeme (% 98), ağlamama (% 89), dalgınlık (% 74), morarma (% 62), nefes almada zorluk (% 55), ateş (% 53), huzursuzluk (% 43), sarılık (% 40) en sık, en az ise konvülziyon ve petesial döküntü (% 9) geliş şikayeti idi.

Sepsise sebep olabilecek anne ile ilgili faktörlerden zor doğum (% 57), doğum sonu yapılan müdahaleler (% 32), nonsteril doğum müdahalesi (% 28), düşük doğum ağırlığı (% 21, erken membran rüptürü (% 21) amnion mayi aspirasyonu (%21) , amniotitis (% 6), annede diare ve üriner enfeksiyon (% 6), mekonyum aspirasyonu (% 4) tesbit edildi.

Sepsise sebep olabilecek olan doğumdan hemen sonra kazanılan enfeksiyonlar pnömoni (% 68), omfalit (% 47), gastroenterit (% 23) cilt enfeksiyonları (% 6) ve intestinal bostrüksiyonlar (% 2) olarak belirlendi.

Fizik muayene bulgularından emmede zayıflık (% 98), yenidoğan reflekslerinin hipoaktifliği (% 98), ağlamada zayıflık (% 89), hipotoni (% 68), akciğerlerde raller (% 68), letarji (% 62), siyanoz (% 62), apne (% 55), hipertermi (% 47), hipotermi (% 47), sarılık (% 40) en sık en az ise petesial döküntüler (% 2) oranında tesbit edildi.

Kan kültüründe üretilen etkenler Tablo-1 de gösterildi.

Tablo-1: Vak'aların Kan Kültürü Sonuçları

Etken	Sayı	%
Stat. Coag (+)	14	30
E. Coli	12	26
Stat. Coag (—)	8	17
P. Aeroalnos	6	13
E. Aerogenes	3	6
Pneumoco	1	2
Strep. Viridans	1	2
Proteus	1	2
Salmonella Paratifi B	1	2

Vakalarımızın beş tanesinin (% 11) üriner enfeksiyonu mevcut olup, bunların kan kültürü ile karşılaştırılması Tablo-2: de gösterildi.

Tablo-2: İdrar ve Kan Kültürünün Karşılaştırılması

İdrar Kültürü	Kan Kültürü
E. Coli	E. Coli
E. Coli	E. Coli
E. Coli	Staf, Coag (+)
E. Aerogenes	P. Aeroalnos
proteus	Staf. Coag (—)

Sepsis tanısı konan 47 vakaya lomber ponksiyon yapıldı. 2 vakada lomber ponksiyon kültüründe etken üretildi (% 4). BOS kültürü ve kan kültürünün karşılaştırılması Tablo-3: de gösterildi.

Tablo-3: BOS ve Kan Kültürünün Karşılaştırılması

BOS Kültürü	Kan Kültürü
Staf. Coag (+)	Strep Viridans
Difteroid basiller	Staf Coag (—)

Serum C-RP'si değerleri Tablo-4 de gösterildi.

Tablo-4: Vakalarda Tedavi İle C-RP Pozitifliği

Gün	Vaka	1. Gün	3. Gün	7. Gün	10. gün
Vaka	47	41	24	5	5
%	100	87	59	11	11

Hastalar geldiklerinde gerekli tetkikler alındıktan sonra Penisiline Kristalize + Gentamycin Sülfat kombinasyonu ile tedaviye alındılar. Kültür sonuçları çıkınca verilen tedavi yeniden gözden geçirildi. Genelde başlanan bu kombinasyonun etkenlere hassas olduğu yada hassas olmasa bile tedaviyle klinik düzelme gözlemlendiğinden aynı kombinasyonla tedaviye devam edildi. Yalnızca iki vakada tedavi değiştirildi. Bir vakada penisilin Kristalize yerine Cefaperazone Sodium, diğerinde Gentamycin Sülfat yerine Tobramycin Sülfat başlandı.

Yenidoğan sepsisli 47 hastanın 12'si (%25) tedavi esnasında exitus oldu. Exitus olan hastalarda ağırlık, komplikasyonlar C-RP seyri ve tedavi sonuçları Tablo-5 de gösterildi.

Komplikasyon gelişen vakalarda ağırlık, C-RP seyri ve komplikasyonlar, kan kültürü ve tedavi sonuçları Tablo-6 da gösterildi.

Tablo-5: Exitus Olan Vakalarda Ağırlık, C-RP Seyri, Komplikasyonlar, Kan Kültürü ve Tedavi Sonuçları

Vaka No	Ağırlık Gr	C-RP	Komplikasyonlar	Sonuç	Kan Kültürü
1	4000	İlk 3 gün müsbet	Septik şok-Apne paralitik İleus	3.Gün Exitus	Str. Viridans
2	1450	Menfi	Septik şok DİVC	2. Gün Exitus	P. Aeroginosa
3	1900	Müsbet	Septik şok Paralitik ileus	1. Gün Exitus	Staf. Coag (—)
4	2200	10. Gün müsbet	Septik şok asidoz-apne	10. Gün Exitus	S. Paratifi B
5	2900	2. Gün müsbet	Septik-şok asidoz-apne	2. Gün Exitus	P.Aeroginosa
6	2800	5. Gün müsbet	Asidoz-Apne	5. Gün Exitus	Statif Coag(+)
7	3050	2. Gün müsbet	Konvülzyon Asidoz-apne	2. Gün Exitus	E. Coli
8	2200	5. Gün müsbet	Asidoz -apne	5. Gün Exitus	E. Coli
9	2600	Menfi	Asidoz-apne	1. Gün Exitus	Proteus
10	2750	Müsbet	Septik şok apne	1. Gün Exitus	Staf. Coag (+)
11	2950	Müsbet	Septik şok asidoz	1. Gün Exitus	E. Coli
12	2500	Müsbet	Asidoz-apne	1. Gün Exitus	E. Coli

Tablo-6: Komplikasyon Gelişen Vakalarda Ağırlık C-RP Seyri, Komplikasyonlar, Kan Kültürü ve Tedavi Sonuçları

Vaka No	Ağırlık	C-Rp	Komplikasyonlar	Sonuç	Kan Kültürü
1	2900	10 gün devamlı müsbet	Apne konvülziyon	Salah	P. Aeroginosa
2	2950	Müsbet ilk haftada menfileşti	Menenjit	Şifa	Staf. Coag(+)
3	2850	Müsbet ilk haftada menfileşti	Apseler	Şifa	Stafi Coag (+)
4	2900	Müsbet ilk hattada menfileşti	Septik şok	Şifa	E. Coli
5	2900	10 gün devamlı müsbet	Apseler	Şifa	Staf. Coag (+)
6	2900	22 gün süreyle müsbet	Üriner Enfeksiyon	Şifa	Staf. Coag (—)

TARTIŞMA

Antimikrobiyal tedavideki ilerlemelere karşı mortalitesi hala yüksek olan neonatal sepsisin semptom ve muayene bulgularının hastalığa özgü olmaması bir çok enfektiv ve nonenfektiv klinik durumlardada görülebilmesi tanıda güçlüğe yol açmaktadır. Kesin tanısı; kan kültüründe etkenin üretilmesi ile konan neonatal sepsiste kültür sonuçlarının alınabilmesi uzun zaman gerektirmektedir. Bu kritik süre içinde klinisyeni sepsis tanısına yönlendirebilecek basit ve hızlı sonuç verebilen yardımcı laboratuvar tetkiklerine ihtiyaç vardır. Bu nedenle bir çok çalışmalar yapılmış ve değerli olanların uygulama sahasına konması istenmiştir (2,5,6,9).

Yenidoğan sepsisine erkek bebeklerin daha fazla yakalandığı tesbit edilmiştir. X kromozomu üzerine yerleşmiş bir genin, immunglobulinlerin sentezi ile timusun fonksiyonlarını etkilediği ve iki X kromozomuna sahip olan kız çocuklarının aksine bir X kromozomuna sahip erkek çocuklarda immun cevabın düşük olabileceği ileri sürülmektedir (13), Bizim çalışmamızda; yenidoğan sepsisli 47 hastanın 33'ü erkek, 14'ü kız, erkek: kız oranı 2.36 idi.

Hastaların getiriliş şikayetlerinin başında emmeme, ağlamama, dalgınlık, morarma, nefes almada zorluk, ateş, huzursuzluk ve sarılık gelmekteydi.

Sepsise sebep olabilecek olan anne ile ilgili faktörlerin başında; zor doğum, doğum sonu yapılan müdahaleler, nonsteril doğum müdahalesi, erken membran rüptürü ve amnion mayi aspirasyonu olup sepsise sebep olabilecek doğumdan hemen sonra kazanılan enfeksiyonların başında pnömoni, omfalit, gastroenterit, cilt enfeksiyonları idi. Bu bulgularımız literatür bilgileri ile uygunluk gösteriyordu (1,2,6,10,11,14).

Hastaların fizik muayene bulgularının başında emmede zayıflık, yenidoğan reflekslerinin hipoaktifliği, ağlamada zayıflık, hipotoni, akciğerlerde raller, letarji, syanoz, respiratuar distres, hipertermi, sarılık, iritabilite ve hepatomegali sıklıkla tesbit edildi. Fizik muayene bulguları literatürde bahsedilen sepsis bulgularına uygunluk göstermektedir (1,2,7,8,9,11,14).

1970 yılına kadar yenidoğan sepsis etyolojisinde E. Coli ilk sırayı alırken daha sonraki yıllarda değişik merkezlerdeki çalışmalara göre grub B streptokoklara bağlı yenidoğan sepsis sayısında önemli bir artış olduğu bildirilmektedir. Erken sepsisli vakaların 2/3'ünde etyolojilayan olarak grub B streptokok ve E. Coli rol oynamakta iken geç sepsiste ise diğer enterik gram (—) mikroorganizmalar ve stafilokoklar etken olmaktadır. Biz çalışmamızda Tablo-1 de görüldüğü gibi 14 vakada Staf. Coag (+), 12 vakada E. Colinin en sık etken olduğunu belirledik. Tesbit edilen etyolojik ajanlar literatür bilgileri ile uyumlu idi. (2,5,8,9,11,15).

Nonspesifik immunolojik defans mekanizmasının çeşitli kademelerinde görev yapan C-RP'nin serumda artışı uzun süredir yenidoğan enfeksiyonlarının erken teşhisinde önemli bir kriter olarak kullanılmaktadır (15,16,17).

Biz çalışmamızda; C-RP müsbetliğini % 87 olarak bulduk. Tedavi ile C-RP'si müsbet olan 41 hastanın 36'sında 7 gün içinde C-RP'nin menfileştiğini gözledik (Tablo-4). C-RP'si daha uzun süre yüksek seyreden hastalarımızdan birinde kan kültüründe Salmonella Paratifi B üredi. Bu hastamız tedavi esnasında exitus oldu, ve exitus oluncaya kadar yüksek C-RP seviyeleri mevcuttu. Tedavi esnasında komplikasyon olarak Proteus'a bağlı üriner enfeksiyon gelişen bir yenidoğanda 22 gün süreyle C-RP müsbetliği gözledik. Cildinde yaygın stafilokoksik apseleri ve Staf Coag(+) sepsisi olan diğer bir vakada cilt lezyonları düzelene kadar C-RP müsbetliği gözledik. P. Aeroginosa sepsisli genel durumu ileri derecede bozuk olan diğer bir yenidoğanda 10 gün sürecile C-Rp müsbet seyretti. Genel durumu ileri derecede bozuk olan hastaların birinin kan kültüründe Proteus, diğerinde P. Aeroginosa üredi. Bu iki sepsisli yenidoğanda C-RP müsbetliği gözleyemedik ve her iki vakamızda tedavi esnasında exitus oldu (Tablo-5, Tablo-6). Bu bulgularımız tüm literatür bilgileriyle uygunluk göstermekte olup daha önceki çalışmalarında destekliyordu (5,14,15,16,17,18).

Bizim çalışmamızda 47 hastanın 12'si tedavi esnasında exitus oldu. Exitus olan hastalardan bir tanesi hariç diğerlerinin ağırlığı 3000 gramın altında idi. Exitus olan hastalarımızdan 8'inin kan kültüründe gram (—), 4'ünde gram(+) etken tesbit edildi (Tablo-5). Gram (—) sepsiste ve doğum ağırlığı düşük olan bebeklerde mortalitenin daha fazla olduğu gözlemlendi.

SUMMARY

DIAGNOSIS AND CRP LEVELS IN NEONATAL SEPSIS

Diagnosis in newborn sepsis and CRP levels Forthytseven patients (0-28 days of age) and twelve healthy subjects were included in this study in Pediatric Departmant of Medical School of Atatürk University between May 1986-April 1987; the importance of CRP and its serum levels in follow up, predisuosing factors clinical findings, and the determination of causative agent in newborn sepsis were discussed and reviewed the previous studies.

KAYNAKLAR

- 1- Vaughan, V.C., Mc. Kay, R.J., Behrman, R.E. : Nelson Textbook of pediatrics, W.B. Saunders Comp., philadelphia, Eleventh Edition, London, Toronto 1979, pp. 2059.
- 2- Krugman, S., Katz, S.: Infectious Diseases of children. Seventh Edition. St. Louis. The C.V. Mosoy Co. 1981. pp. 208-219
- 3- Freedman, R.M., et all.: Al half century of neonatal sepsis at yale .Am. J. Dis. Child. 135: 150, 1986.
- 4- Vesikari, T., Janes, M., Gronroos, P., Tuppurainen, N., and Osterlund, K.: Neonatal Septicemia, Arch, Dis. Child. 60: 542, 1985.
- 5- Hindocha, P., Campbell, C.A., Gould, J.D.M., Wojciechowski, A. Wood., C.B.S.: Serial study of C-reactive protein in neonatal septicemia. Arch. Dis. Child. 59: 435, 1984.
- 6- Hindocha, P., Campbell, C.A., Gould, J.D.M., Wojciechowski, A. Wood, C.B.S.: Serial study of C. Reactive protein in neonatal septicemia using a latex aglutination test. J. Clin. Pathol. 37: 1014, 1984.
- 7- Shine, B., Gould, J., Campbell, C., Hindocha, D., Wilmot, P.R., Wood C.B.S.: Serum C-reactive protein in normal and infected neonates. Clinica Chimica Acta. 148: 97, 1985.
- 8- Philip, A.G.S., Hewitt, J.R.: Early diagnosis of neonatal sepsis, Pediatrics. 65: 1036, 1980.

- 9- Squire, E., Favara, B., Todd, J.: Diagnosis of neonatal bacterial infection: Hematologic and pathologic findings in fatal and nonfatal cases. *Pediatrics*. 64: 60, 1979.
- 10- Bada, H.S., Alojipan, L.C., Andrews, B.F.: Premature rupture of membranes and its effect on the newborn. *P. Clin. North. America*, 24 (3): 491, 1977.
- 11- Alojipan, L.C., Andrews, B.F.: Neonatal sepsis. *Clin. Pediatr.* 14: 182, 1975.
- 12- Frankel, S., Reitman, S., Sonnenwirth, A.C.: Miscellaneous serologic tests. In Sonnenwirth, A.C. (ed) *Gradwohl's clinical laboratory methods and diagnosis*. Seventh ed. Vo. 2. St. Louis: The C.V. Mosby Co., 1970., pp 1563-1565.
- 13- Washborn, T.C., Medearis, D.N., Childs, B.: Sex differences in susceptibility to infections. *Pediatrics*. 35: 57, 1965.
- 14- Philp, A.G.S.: The protective effect of acute phase reactants in neonatal sepsis. *Acta. Pediatr. Scand.* 68: 481, 1979.
- 15- Sabel, K.G., Hanson, L.A.: The clinical usefulness of C-reactive protein (C-RP) determinations in bacterial meningitis and septicemia in infancy. *Acta. Pediatr. Scand.* 63: 381, 1974.
- 16- Sabel, K.G., Wadsworth, Ch.: C-reactive protein (C-RP) in early diagnosis of neonatal septicemia. *Acta. Pediatr. Scand.* 68: 825, 1979.
- 17- Felix, N.S., Nakojima, H., Kagan, B.M.: Serum C-reactive protein in infections during the first six months of life. *Pediatrics*. 37: 270, 1966.
- 18- Kindmark, C.O.: The concentration of C-reactive protein in sera from healthy individuals. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 29: 407, 1972.