



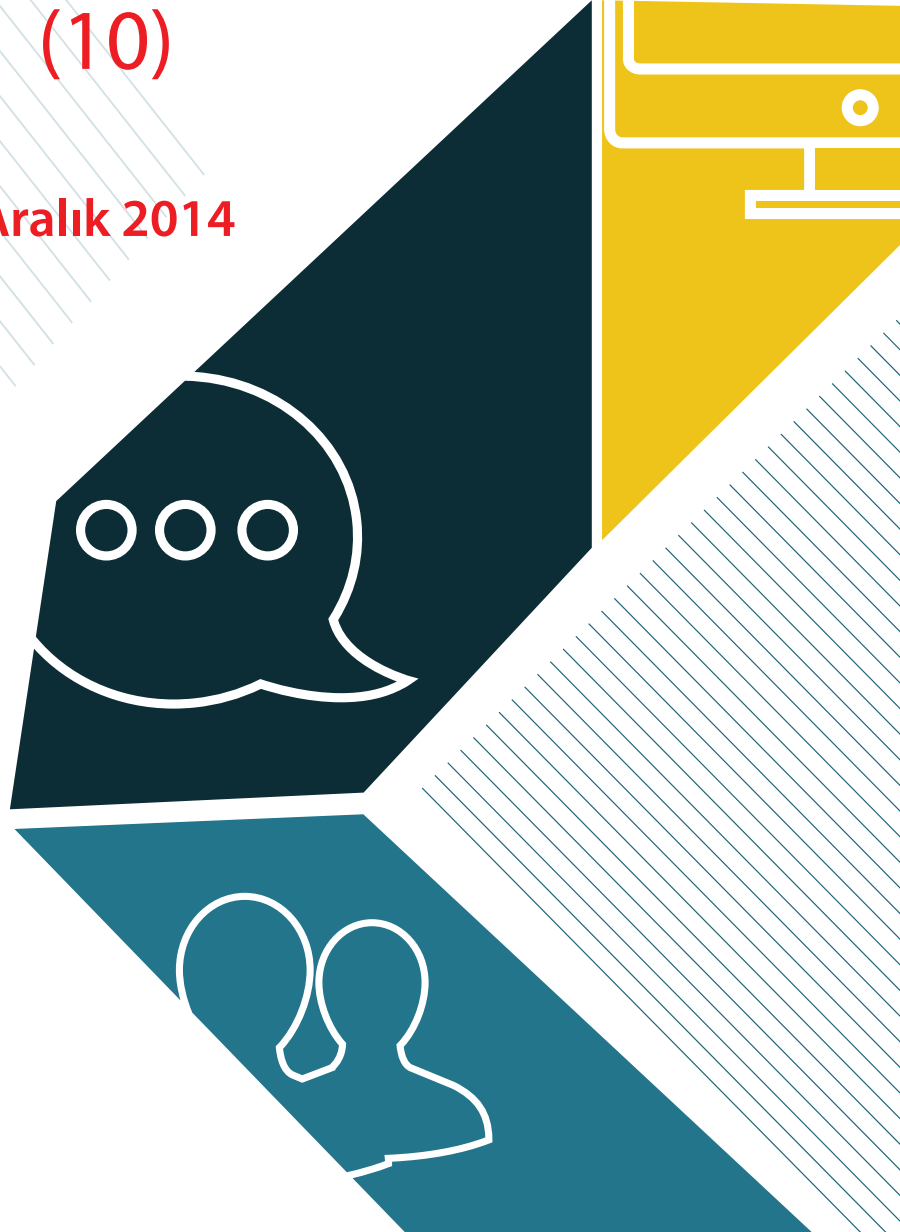
Türkiye Milli Pediatri Derneği  
1958

# TÜRKİYE MİLLİ PEDIATRİ DERNEĞİ VE YANDAL DERNEKLERİ İŞBİRLİĞİ İLE

## Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi KILAVUZLARI

(10)

Aralık 2014





Türkiye Millî Pediatri Derneği  
1958



1989

# TÜRKİYE MİLLİ PEDIATRİ DERNEĞİ TÜRK NEONOTOLOJİ DERNEĞİ ORTAK KILAVUZU

### Hazırlayanlar

#### **Türkiye Milli Pediatri Derneği**

Prof. Dr. Enver Hasanoğlu  
Prof. Dr. Feyza Darendeliler  
Prof. Dr. Aysun Bideci  
Prof. Dr. Tezer Kutluk  
Prof. Dr. Sevcan Bakkaloğlu Ezgü

#### **Türk Neonotoloji Derneği**

Prof. Dr. Uğur Dilmen  
Prof. Dr. Fahri Ovalı  
Prof. Dr. Esin Koç

### Yazarlar

#### **Türk Neonotoloji Derneği**

Prof. Dr. Hasan Özkan  
Doç. Dr. Ömer Erdeve  
Doç. Dr. Ahmet Karadağ

Prof. Dr. Mehmet Satar  
Prof. Dr. Engin Arısoy

\* Metin içerisinde geçen alıntı yapılmış resim, şekiller ile ilgili izin durumu ve bilimsel içerikle ilgili sorumluluk konu yazarlarına aittir.

## **İÇİNDEKİLER**

1. **RESPIRATUVAR DİSTRES SENDROMU**

**Prof. Dr. Hasan Özkan**

*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Neonotoloji Bilim Dalı*

**Doç. Dr. Ömer Erdeve**

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Neonotoloji Bilim Dalı*

**Doç. Dr. Ahmet Karadağ**

*İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi*

2. **YENİDOĞAN SEPSİSİ**

**Prof. Dr. Mehmet Satar**

*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı*

**Prof. Dr. Engin Arısoy**

*Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı*

# ÖNSÖZ

## Değerli Meslektaşlarımız,

Türkiye Milli Pediatri Derneği olarak yeni bir etkinlikle karşınızda olmanın mutluluğunu yaşamaktayız. Yandallaşmanın hızla ilerlemesi bir taraftan akademik ve araştırma alanında gelişmeleri tetiklerken bir taraftan da bir pediatristin çocuğa bütünsel yaklaşımının önemini daha da artırmakta ve güçlendirmektedir. Bu nedenle pediatristlerin mezuniyet sonrası sürekli eğitimi çok önemlidir. Diğer taraftan günümüzde giderek artan bilgi yoğunluğunun sonucunda, uzmanların süzgecinden geçmiş, kanıta ve deneyime dayalı, güncel bilgiye ulaşmak bir o kadar önem kazanmaktadır.

Bu çerçevede Derneğimiz, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları'nın Yandal Dernekleri ile işbirliği yaparak, sizlerin her an başvurabileceğiniz, bilimsel açıdan hepimizin ortak kaynağı olabilecek **"Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları"**nın oluşturulmasına karar vermiştir. Yandal Dernekleri ile yapılan toplantılar ve görüşmeler sonucunda belirlenen hastalıklar ve durumlara ait kılavuzlar Yandal Dernekleri tarafından pediatristlere yönelik olarak oluşturulmuştur. Böylece bu kılavuzların Derneğimizin geniş ve yaygın pediatrist ağına ulaşması hedeflenmiştir.

Bu girişimin oluşturulmasında derneğimiz çatısı altında çalışan arkadaşlarımıza, ilgili Yandal Dernek başkanlarımıza, Dernek adına kılavuzların yazılmasında katkısı olan yazarlara ve emeği geçen herkese teşekkür ederiz.

Hekimlik sanatının en doğruyu bulmak, çağdaş bilgiye ulaşmayı başarmak ve bunu uygun şekilde uygulamak olduğunu hatırlayarak, bu kılavuzların sizlere yol gösterici olacağı inancındayız.

Sevgilerimizle...



Prof. Dr. Enver Hasanoğlu  
Türkiye Milli Pediatri Derneği  
Genel Sekreteri



Prof. Dr. Feyza Darendeliler  
Türkiye Milli Pediatri Derneği  
Başkanı

## RESPIRATUVAR DİSTRES SENDROMU

Prof. Dr. Hasan Özkan<sup>1</sup>, Doç.Dr. Ömer Erdeve<sup>2</sup>, Doç. Dr. Ahmet Karadağ<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Neonotoloji Bilim Dalı

<sup>2</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Neonotoloji Bilim Dalı

<sup>3</sup> İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi

### Öğrenim Hedefleri:

1. Solunum sıkıntısı olan prematüre bir bebeğe bütüncül bir yaklaşımı gözden geçirmek
2. Respiratuvar distress sendromunda sürfaktan tedavisi ve solunum desteğinin nasıl yapılacağını anlamak

### GİRİŞ

Respiratuvar Distres Sendromu (RDS), prematüre bebeklerde ölüm ve ciddi morbiditelerle sonuçlanabilen bir hastalıktır. Temel olarak akciğerde yapısal immatüriteye eşlik eden alveolar sürfaktan eksikliğinden kaynaklanır. Bir fosfolipid karışımı olan sürfaktan (%90 lipid, %10 protein) alveol yüzey gerilimini azaltarak alveollerin açık kalmasını sağlar. Eksikliğinde yaygın atelektaziler ve buna bağlı olarak ta ventilasyon perfüzyon dengesinin ve gaz değişiminin bozulması söz konusudur.

Respiratuvar distress sendromu sürfaktan eksikliği yanısıra SP-B ve SP-C ve ABCA-3 (ATP-binding cassette transporter A3) proteinlerini kodlayan gen mutasyonlarıyla da nadiren olabilir.

RDS insidansı gestasyonel yaş azaldıkça artar. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network verilerine göre 28 hafta altı bebeklerde görülme insidansı %93 dür.

Klinik olarak, doğum sonrası erken dönemde takipne, retraksiyon, inleme ve siyanozun eşlik ettiği solunum sıkıntısı bulguları ile ortaya çıkar. Solunum yetmezliği tablosu kan gazı değerleri ile tespit edilebilir ve tanı akciğer grafisinde klasik buzlu cam ve hava bronkogramları görüntüsü ile desteklenir. Ayırıcı tanıda yenidoğanın geçici taşipnesi, pnömoni, hava kaçağı sendromları, siyanotik konjenital kalp hastalıkları ve akciğer dışı diğer sistemik hastalıklar akla gelmelidir.

## DOĞUM ÖNCESİ BAKIM

RDS'ye yönelik müdahale doğum öncesinde başlar. Kadın hastalıkları ve doğum uzmanı ile çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı perinatal takımın birer parçasını oluşturur ve ortak hareket ederek anne ve bebek sağlığına yönelik yararlı olabilecek kararları verirler.

### 1) Doğum yeri kararı

- a. RDS riski olan prematüre bebeklerin doğumu, uygun stabilizasyon ve gerekebilecek solunum destek tedavisi (entübasyon, non-invasive ventilasyon, mekanik ventilasyon) **imkanlarını sunan merkezlerde gerçekleştirilmelidir.**
- b. Uygun ise **inutero (maternal) nakil düşünülmelidir.** Preterm eylemi durdurarak antenatal steroid kullanımı ve nakil için zaman kazanmak amacıyla gebeye indikasyonlar dahilinde tokolitik ajanlar ve antibiyotik (preterm membran rüptürü) başlanabilir.
- c. Doğum eğer acil şartlarda gerçekleşiyor ise bebek stabilize edilmeli ve bakımının uygun şekilde devam edebileceği **bir üst merkeze nakli için 112 Komuta Kontrol Merkezi ile temasa geçilmelidir.** Bebeğin mümkün olduğunca hekim eşliğinde, transport küvözü ile ve solunum destek tedavisi devam ettirilerek hastayı kabul eden merkeze uygun nakli sağlanmalıdır.

### 2) Antenatal Steroid Kullanımı

- a. Antenatal steroid kullanımı ile neonatal mortalite ve RDS riskinin azalmasına ek olarak intrakraniyal kanama ile nekrotizan enterokolit risklerinde de azalma olur.
- b. Antenatal steroid **erken doğum tehditi olan 23<sup>1/7</sup> hafta ile 34<sup>6/7</sup> hafta arasındaki tüm gebelere** önerilir.
- c. Önerilen tedavi şemaları **öncelikle 24 saat arayla 12 mg betametazon im (toplam 2 doz), yok ise 12 saat arayla 6 mg deksametazon im (toplam 4 doz) uygulamasıdır.** Tek kürlük tedavinin gebeye ve kısa dönemde fetüse belirgin bir olumsuz etkisi olmadığı gösterilmiştir.
- d. Tedavinin **en etkin olduğu dönem steroid tedavisinin başlangıcından sonraki 24 saat ile 7. gün aralığındaki zamandır.**
- e. Erken doğum tehditi kürün uygulamasından iki hafta sonra ancak gebeliğin 34. haftasından önce tekrarlar ise uygulanacak **ikinci bir kür veya tek doz kurtarıcı steroid uygulaması** ile RDS ve ilişkili kısa dönem sağlık problemlerinin azalması sağlanabilir ancak bunun doğum ağırlığında azalmaya yol açabileceği bilinmelidir.

## DOĞUM SALONUNDA YAKLAŞIM

### 1. Risklerin tanımlanması ve uygun takımın hazır bulunması

- a. Yüksek riskli bir prematüre bebeğin canlandırması **birden fazla takım elemanının aktif olmasını gerektiren** zor bir durumdur. Takım lideri tarafından doğum öncesi roller tanımlanmalı ve canlandırmanın uyum içinde uygulanması sağlanmalıdır.
- b. Canlandırma işleminde bulunacak sağlık personelin Neonatal Resusitasyon Programı (NRP) **sertifikası** olmalıdır.
- c. Doğum öncesi gebelik ile ilgili bilgi sahibi olunmalı ve **riskler önceden tanımlanmalıdır**.
- d. Her ünitenin canlandırmada gerekli olabilecek **malzemelerin** yazılı olduğu (NRP ile uyumlu) ve kontrol edildiği bir liste olmalıdır.

### 2. Kordun geç klemlenmesi

- a. Plasental transfüzyon RDS riski olan bir prematüre bebekte resusitasyonun ilk basamağıdır. Kordun geç klemlenmesi daha yüksek hematokrit değerine, daha az transfüzyon ihtiyacına, daha yüksek kan basıncına, daha az oranda nekrotizan enterokolit ve intraventriküler kanama gelişmesine imkan sağladığı için mümkün olduğu durumlarda bebek **en az 30 sn (180 saniyeye kadar olabilir) anne seviyesinden düşük tutularak plasento-fetal transfüzyona** izin verilmelidir.
- b. Bebeğin resusitasyonu gibi acil durumlarda kordun **göbek hizasından 20 cm uzaklıktan 2-4 kez sağılması** da aynı etkiyi gösterebilir. Bu konuda çalışmalar devam etmektedir.

### 3. Hipo ve hiperterminin önlenmesi

Preterm bebeklerde hipotermi artan morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Hipotermide oksijen tüketimi artar, canlandırma zorlaşır, koagülasyon parametreleri olumsuz etkilenir, asidoz gelişir ve fetal dolaşımdan neonatal dolaşıma geçiş gecikir.

- a. Prematüre bebeğe yapılacak tüm müdahaleler **25-26°C oda ısısında ve radiant ısıtıcı altında** yapılmalıdır.
- b. 28 hafta altındaki tüm bebeklere **başlık ve polietilen torba** kullanılarak hipotermi riski azaltılmalıdır.
- c. Kullanılacak **gazların ısıtılması ve nemlendirilmesi** ısı kaybını engellemeye yardımcı olur.
- d. Radiant ısıtıcı altında işlemi devam edecek bebekler 10 dakika içerisinde **servo-kontrole** geçilerek aşırı ısınma önlenmelidir.
- e. Üniteye **nakiller transport küvözü ile** ısı kontrolü uygulanarak yapılmalıdır.



#### 4. Oksijenizasyonun takibi

- a. Canlandırma kullanılacak **oksijen karıştırıcı** ile kontrol edilerek verilmelidir.
- b. Bebeğin sağ bileğine takılacak **nabız oksimetresi** ile saturasyon ve kalp tepe atımı takip edilerek kullanılan oksijen titre edilebilir. Çoğu çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebekte %21-30 oksijen kullanıldığında geçiş hedef saturasyonları sağlanır.
- c. Spontan solunumu olan ileri pretermilerin önemli bir kısmında nazal prong veya maske ile doğum salonunda uygulanacak **5-6 cm H<sub>2</sub>O sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP)**, oksijen ihtiyacı olmaksızın normal saturasyon geçişini sağlar.
- d. İmmatür akciğere zarar verebilecek düşük ve yüksek tidal volümlere dikkat edilmeli ve **kontrollü ventilasyon** uygulanmalıdır.

### SURFAKTAN UYGULANMASI

#### 1. Sürfaktan preparatları

Ülkemizde kullanıma girmiş 3 adet doğal surfaktan bulunmaktadır. Bunlardan beraktant ve bovaktant sığır kaynaklı, poraktant alfa ise domuz kaynaklı doğal surfaktanlar olup günümüzde bu preparatlardan beraktant ve poraktant alfa ülkemizde piyasada bulunmaktadır. RDS'li bebeklerde daha etkili olduğu gösterilmiş olan **doğal surfaktanlar** tercih edilmelidir. Yeni nesil sentetik surfaktanların kullanımı ile ilgili yeterli klinik veri oluşmamıştır.

- a. Sürfaktan uygulaması ile mortalite, hava kaçağı sendromları ve BPD/ölüm hızında belirgin azalma sağlanır. Sürfaktanın mortalite azaltıcı etkinliği en çok 30 hafta altı veya 1250 g altı doğum ağırlıklı prematürelere belirgindir.
- b. Sürfaktan preparatları arasında kullanan klinikler kaynaklı farklılıklar bildirilmekle birlikte **RDS tedavi etkinliği, bronkopulmoner displazi, mortalite ve uzun dönem nörogelişim açısından fark yoktur.**

#### 2. Sürfaktan dozu ve uygulanması

- a. Önerilen **doz 100 mg/kg** şeklindedir.

- b. **Poraktant alfa 200 mg/kg başlangıç dozunda**

uygulandığında

mortalite ve tekrar doz ihtiyacı aynı preparatın 100 mg/kg dozuna göre daha düşüktür.

| Doğum sonrası zaman | Hedeflenen saturasyon |
|---------------------|-----------------------|
| 1. dakika           | %60-65                |
| 2. dakika           | %65-70                |
| 3. dakika           | %70-75                |
| 4. dakika           | %75-80                |
| 5. dakika           | %80-85                |
| 10. dakika          | %85-95                |

3. **Surfaktan uygulama zamanlaması**
  - a. Non-invaziv solunum desteği olarak **doğum salonunda erken CPAP kullanımı, surfaktan ve entübasyon gerektiren ileri solunum destek tedavisi ihtiyacını azaltır.**
  - b. **Profilaktik surfaktan antenatal steroid uygulanmamış 26 gestasyon haftasından küçük prematürelde veya stabilize etmek için doğum salonunda entübasyon gereken prematürelde önerilir.**
  - c. RDS'li bebeklerde kurtarıcı surfaktan uygulaması mümkün olan en kısa zamanda (doğum sonrası en geç 1-2 saat içinde) yapılmalıdır. Önerilen protokol **<26 gestasyon haftası altındaki bebeklerde FiO<sub>2</sub> ihtiyacının >30 olduğu durumda, ≥26 gestasyon haftası olan prematüre bebeklerde ise FiO<sub>2</sub> ihtiyacının >40 olduğu durumda surfaktan uygulanması şeklindedir.**
  - d. Surfaktan uygulanmasından 6-24 saat sonrasında tekrar ihtiyaç duyulduğunda 100 mg/kg dozunda (maksimum 3 doz) surfaktan uygulaması tekrarlanır. **Tekrarlanan surfaktan uygulamasının mortalite ve hava kaçağı sendromunu azaltıcı etkisi vardır.**

#### **Surfaktan uygulama yöntemi**

- a. Birçok prematüre bebek surfaktan uygulanması sonrası ekstübasyonu tolere edebileceğinden ve daha sonrasında CPAP ve NIPPV ile solunum desteği verilebileceğinden surfaktan uygulama yöntemi olarak **INSURE** (entübe et, surfaktan ver, ekstübe et) yöntemi düşünölmelidir.
- b. Bebek CPAP ile stabilize ve spontan solunumu var ise **non-invaziv (kateter, orogastrik sonda) yöntemlerle surfaktan verilebilir.** Bu şekilde hastanın entübasyonundan kaçınılabılır ve CPAP tedavisinin devamlılığı sağlanabilir.

#### **OKSİJEN DESTEĞİ**

Preterm bebeklerde **oksijen saturasyonu %90-95 aralığında** tutulmalıdır. NEOPROM (Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis) çalışması 4911 bebeği kapsayan SUPPORT ve BOOST II ve COT çalışmalarının sonuçlarını değerlendirmiştir. Elde edilen sonuçlar oksijen saturasyonu %85-89 aralığında tutulan 28 hafta altı bebeklerde mortalite ve nekrotizan enterokolitin daha sık ve prematüre retinopatisinin daha az olduğunu göstermiştir. BPD, beyin hasarı ve PDA görölme sıklığı benzer bulunmuştur.

## NON-İNVASİVE SOLUNUM DESTEĞİ

- a. RDS riski olan olan preterm bebeklere **doğumdan itibaren nasale CPAP** başlanmalıdır. Bu yaklaşımla hem ventilatör tedavisi hem de surfaktan tedavisi gereksinimi azalır.
- b. RDS tedavisinde **en uygun tedavi şekli CPAP ve gerekirse erken surfaktan** tedavisidir. SUPPORT, COIN, VON, CURPAP, Colombian Network ve Neocosur Network çalışmalarının tümü bu yaklaşımı desteklemektedir. Doğumu takiben CPAP uygulanan 32 hafta altı bebeklerde entübe edilenlere kıyasla her 25 bebeğe karşılık bir ilave BPD'siz sağkalım söz konusudur.
- c. CPAP tedavisinde **başlangıç basıncı en az 5 cm H<sub>2</sub>O** olmalıdır. Klinik durum, kan gazları ve perfüzyon dikkate alınarak basınç ayarları takipte düzenlenmelidir.
- d. CPAP uygulamasının hangi tür cihazla verildiği fark oluşturmamaktadır. Ancak hasta bağlantısı açısından **kısa binasal prong veya maske** kullanımı ile tekrar entübasyon ihtiyacı azalır.

## SOLUNUM DESTEĞİ

- a. Diğer yöntemlerle solunum desteği sağlanamazsa mekanik ventilasyona (MV) başvurulmalıdır. MV, **akciğer hasarını önlemek için mümkün olan en kısa sürede sonlandırılmalıdır**.
- b. Başarılı bir ventilatör tedavisi için PEEP/CPAP ile tüm solunum siklusu boyunca **alveollerin açık tutulması** gereklidir.
- c. **Tidal volüm hedefli senkronize bir ventilasyonla** solunum süresinin daha kısa olduğu ve pnömotoraks, hipokarbi, ağır intrakraniyal kanama, mortalite ve BPD sıklığı gibi yan etkilerin daha az olduğu gösterildiğinden bu solunum metodu tercih edilmelidir.
- d. Başlangıç **tidal volümü 4-5 ml/kg** olarak ayarlanmalıdır.
- e. Spontan solunum çabası varlığında tatminkar gaz değişimi sağlanır sağlanmaz ventilatörden ayırma süreci başlatılmalıdır. MV tedavisini en kısa sürede sonuçlandırabilmek için pH ilk beş gün 7.22, daha sonrasında da 7.20 üzerinde olduğu sürece **orta derecede hiperkarbi tolere edilebilir. Hiperoksi ve volutravmadan kaçınılmalıdır**. BPD ve periventriküler lökomalazi riskini arttırdığında dolayı hipokarbiden de kaçınılmalıdır.
- f. **Ekstübasyonu takiben CPAP/NIPPV** ye geçilebilir.
- g. RDS tedavisinde kurtarma amaçlı **yüksek frekanslı osilatör ventilasyon (HFOV)** de seçilebilir. Ancak uzun dönem üstünlüğü gösterilmemiştir.
- h. Ventilatörden ayırma aşamasında ve prematüre apnesinde **kafein** kullanılmalıdır. MV ihtiyacı olabilecek prematüre bebeklerde örneğin non invaziv solunum desteği alan 1250 gramdan düşük doğum ağırlıklı bebeklerde de kafein kullanımı düşünülmelidir. Kafeinin prematüre apnesi tedavisindeki etkinliği yanısıra ekstübasyon başarısızlığını önlediği, BPD'yi önlediği, PDA tedavisine ihtiyacı azalttığı ve 18. ayda nörolojik sekel olmaksızın sağkalımı arttırdığı saptanmıştır. Ancak 5 yaşta bu anlamlı farklılık ortadan kalkmaktadır.

- i. **1-2 hafta dan uzun süre ventilatörde kalan ve BPD riski yüksek olan bebeklere** kısa süreli düşük doz **deksametazon tedavisi** düşünülmelidir. Steroidler serebral palsy riskini artırdıkları için ilk hafta içerisinde kullanılmamalıdır. Hidrokortizon tedavisi prenatal inflamasyonu olan prematürelde alternatif olarak düşünülebilir.

## **DİĞER MEDİKAL TEDAVİLER**

### **1. Sepsis için profilaktik tedavi önerileri**

- a. RDS'de sepsis ekarte edilene kadar profilaktik antibiyotiklere başlanmalıdır. Profilaktik antibiyotikte ilk seçenek penisilin ya da ampisilinin aminoglikozid ile kombine edildiği rejimler olmalıdır. **Antibiyotikler sepsis ekarte edilir edilmez kesilmelidir.**
- b. İnvaziv mantar enfeksiyonlarının sık görüldüğü ünitelerde **profilaktik antifungal tedavisinin (flukonazol/nistatin)** etkin olduğu gösterilmiştir.

## **DESTEK TEDAVİSİ**

### **1. Sıvı, Isı ve Beslenme Yönetimi**

- a. Pretermilerin **vücut ısı** **36.5-37.5<sup>0</sup>C** arasında olmalıdır.
- b. **Nemlendirilmiş küvöz** içindeki pretermilerin çoğununun intra venöz sıvı tedavisine 70-80 ml/kg/gün sıvıyla başlamak yeterlidir. Çok immatür bazı bebeklerde başlangıçta bu miktardan daha fazla sıvı başlamak gerekebilir.
- c. **Sıvı ihtiyacı** serum sodyum düzeyi ve vücut ağırlığına göre her bebek için bireysel olarak ayarlanmalıdır.
- d. Hayatın ilk günlerinde sodyum alımı kısıtlanmalı diürez başladıktan sonra **sıvı dengesi ve elektrolit düzeyleri** kontrol edilerek sodyum alımı başlatılmalıdır.
- e. Büyüme geriliğinden korunmak amacıyla **hayatın ilk gününden itibaren parenteral nutrisyon başlanmalı** ve tolere edildiği takdirde hızlı bir şekilde 3.5 g/kg/gün protein, 3 g/kg/gün lipid düzeylerine ulaşılmalıdır.
- f. Bütün pretermilere doğumdan itibaren **minimal enteral beslenme** başlanmalıdır.

### **2. Kan Basıncı, Perfüzyon ve Patent Duktus Arteriozus (PDA) Yönetimi**

- a. Doku perfüzyonunun azaldığı ile ilgili kanıtlar olması durumunda arteriyal **hipotansiyonun tedavi edilmesi** gerekir.
- b. Solunum destek tedavisi alan prematürelere hemoglobin düzeyleri normal limitler içinde tutulmalıdır. Bu limitler **ilk haftada 12 g/dl, ikinci haftada 11 g/dl, sonrasında da 9 g/dl üzerinde olmalıdır.**

- c. PDA'nın medikal tedavisinde indometazin ve ibuprofen eşit etkilidir, yan etkisi daha az olduğundan ibuprofen ilk tercihtir. İbuprofenin etkin olmadığı veya kontraendike olduğu hastalarda parasetamol tedavisinin alternatif olarak kullanılabilceğini bildiren randomize kontrollü çalışmalar vardır. Oral alamayan bebeklerde intravenöz parasetamol kullanımı ile ilgili olgu serileri de mevcuttur. Ancak parasetamol tedavisinin rutin kullanımı için özellikle karaciğer toksisitesini içeren yan etki profilini, farmakokinetik ve farmakodinamik verilerini ve uzun dönem sonuçlarını ortaya koyan randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Tedaviye yanıt vermeyen veya medikal tedavinin kontraendike olduğu hemodinamik olarak belirgin PDA'da cerrahi ligasyon uygulanır.

### **SONUÇ ve ÖZET:**

\*Respiratuvar distress sendromu sürfaktan eksikliğine bağlı olarak gelişen preterm bebeklerin en sık solunum sıkıntısı nedenidir.

\* Antenatal steroid kullanımı ile neonatal mortalite ve RDS riskinin azalmasına ek olarak intrakraniyal kanama ile nekrotizan enterokolit risklerinde de azalma olur.

\*RDS tedavisinde en uygun tedavi şekli CPAP ve gerekirse erken sürfaktan tedavisidir.

\*Sürfaktan uygulaması ile mortalite, hava kaçağı sendromları ve BPD/ölüm hızında belirgin azalma sağlanır. Sürfaktanın mortalite azaltıcı etkinliği en çok 30 hafta altı veya 1250 g altı doğum ağırlıklı prematürelde belirgindir.

\*Preterm bebeklerde oksijen saturasyonu %90-95 aralığında tutulmalıdır.

\*Tidal volüm hedefli senkronize bir ventilasyonla solunum süresinin daha kısa olduğu ve pnömotoraks, hipokarbi, ağır intrakraniyal kanama, mortalite ve BPD sıklığı gibi yan etkilerin daha az olduğu gösterildiğinden bu solunum metodu tercih edilmelidir.

## **KAYNAKLAR**

Özkan H, Erdeve Ö, Karadağ A. Türk Neonatoloji Derneği Respiratuvar Distres Sendromu ve Sürfaktan Tedavi Rehberi, 2014.

Sweet DG, Cornielli V, Greisen G, et al. European Consensus Guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants-2013 update. Neonatology 2013;103:353-368.

COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Respiratory support in preterm infants at birth. Pediatrics. 2014;133(1):171-4.

Polin RA, Carlo WA; COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Sürfaktan replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. Pediatrics. 2014;133(1):156-63.

Saugstad OD, Aune D. Optimal Oxygenation of Extremely Low Birth Weight Infants: A Meta-Analysis and Systematic Review of the Oxygen Saturation Target Studies. Neonatology. 2013;105(1):55-63.

# YENİDOĞAN SEPSİSİ

**Prof.Dr. Mehmet Satar<sup>1</sup>, Prof. Dr.Engin Arısoy<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

<sup>2</sup> Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

## Öğrenim Hedefleri

1. Yenidoğan sepsisi tanım klinik ve labarotuvuar bulguları söyleyebilmeli
2. Semptomlu ve semptomsuz bebeğe yaklaşımı söyleyebilmeli
3. Sepsisin başlangıç zamanına göre tedavisini verebilmeli

Yenidoğan sepsisi, yaşamın ilk ayında enfeksiyona ait bulguların olduğu ve kan kültüründe özgül bir etkenin üretildiği klinik bir durumdur. Sepsise ait özgül bulguların olmaması ve yenidoğanda sepsis tanısını düşündüren bulguların yenidoğan döneminde sık olabilen enfeksiyon dışı nedenlere de bağlı olabilme olasılığı tanıyı zorlaştırmaktadır. Annenin antibiyotik kullanması, kan kültürü alınmadan önce bebeğe antibiyotik başlanması, kültür için alınan kanın yeterli miktarda olmaması, bakteri yoğunluğunun düşük olması, yenidoğanlarda özellikle enfeksiyonun erken evrelerinde bakteriyeminin geçici ve kısa süreli olabilmesi, yenidoğan sepsislerinde etken mikroorganizmanın kan kültürü ile saptanmasını engelleyebilmekte ve sepsisin her hastada kültürle kanıtlanması olanaksız hale getirmektedir.

## Tanımlar:

**Şüpheli sepsis:** Bir bebekte risk etmenleri bulunması (klinik bir belirti olsun olmasın) ya da izlemde sepsis düşündüren klinik bulgu görülmesi

**Klinik sepsis:** Etkenin gösterilemediği, ancak klinik ve laboratuvar bulgularıyla sepsisin tanı dışı bırakılamaması

**Kanıtlanmış sepsis:** Etkenin kültürle saptandığı sepsis

## Epidemiyoloji

Kültür ile kanıtlanmış neonatal sepsis insidansı gelişmiş ülkelerde 1000 canlı doğumda 1-10 olarak bildirilmiştir. Sepsisin görülme sıklığı, ülke, bölge, toplum ve hastaneler arasında ve kimi zaman aynı hastanede bile zamansal farklılıklar gösterir. Tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelerle ölüm oranı son 10 yılda %30-40'lardan %5-10'lara inmiştir. Ancak halen önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmayı sürdürmektedir. Anne ve bebek izlemleri ve erken tedaviye bağlı olarak ölüm oranı, ülkeden ülkeye değişmektedir. Erkendoğan bebekte bağışıklık sistemi olgunlaşmamıştır ve annesinden plasenta yoluyla özellikle gebeliğin son döneminde geçen immün-globülin G yönünden yetersizdir,

bunların yanı sıra derinin kolay zedelenebilirliği, olgunlaşmamışlığı ve derinin doğal koruyucu biyo-film katmanı olan verniksin eksikliği, erkendoğan bebekte, özellikle hastane kaynaklı enfeksiyon ve sepsis gelişimini kolaylaştırır.

\* Bu yazıda yer alan bilgiler öneri niteliğindedir, tartışılmaz ve değişmez kararlar bildirmemektedir. Kimi konularda kanıtlar ya da ülkenin koşulları genel ya da yerel düzeyde yetersiz olabilmektedir. Her hastanın bireysel olarak ayrı değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Bu yazıda sözü edilen konulardaki uygulamalarla ilişkili sorunların tın ve hukuk alanlarındaki sorumluluğu uvgulavıcıya aittir.

## Patogenez

Yenidoğan sepsisine neden olan bakteri, bebeğe perinatal dönemde doğum kanalından veya kan (plasenta) yoluyla ulaşır. Doğumdan sonra ise bebek ortamdaki bakterilerle enfekte olur. Bebek anne karnında mikropsuz bir ortamdadır; etkenlerle genellikle zar yırtılmasından sonra karşılaşır. Etken bazen doğumdan önce rahim ağzı, vajina ya da rektumdan yukarı çıkıp, sağlam ya da yırtılmış zarlardan geçerek, koryoamniyona ve bebekte enfeksiyona neden olur, kimi kez de annede bakteremi veya viremi bebeğin kan yoluyla enfekte olmasına neden olabilir.

## Klinik

Yenidoğan sepsisi, ortaya çıkma zamanına göre erken -başlangıçlı- ve geç-başlangıçlı-sepsis olarak ayrılır. Erken başlangıçlı sepsis yaşamın 3. gününden (<72 saat) önce, geç başlangıçlı sepsis yaşamın 4-30. günlerinde ortaya çıkar. Günümüzde çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşam şansı bulması, ancak hastanede uzun süre yatmasına bağlı olarak 30. günden taburculuğa kadar geçen sürede gelişen sepsisini tanımlamak içinse çok geç başlangıçlı sepsis terimi kullanılmaktadır.

|                   | <b>Erken başlangıçlı yenidoğan sepsisi</b><br><b>Yaşamın ilk 3 günü</b> | <b>Geç başlangıçlı yenidoğan sepsisi</b><br><b>4-30.gün</b> | <b>Çok-geç başlangıçlı yenidoğan sepsisi</b> |
|-------------------|---|---|--|
| Risk etmenleri    | Sıklıkla var  | Genellikle yok  | Değişken                                     |
| Geçiş yolu        | Vertikal, genellikle anne genital kanalından                            | Vertikal ya da postnatal çevreden                           | Çevreden                                     |
| Klinik özellikler | Fulminan seyirli, Çoklu organ tutulumlu                                 | Sinsi ya da akut, Fokal enfeksiyon Menenjit sık             | Sinsi  |
| Ölüm              | %5-20   | %5  | Düşük  |



|          |   |   |  |
|----------|---|---|--|
| Etkenler | GBS<br><i>E Coli</i><br>Viridan<br>streptokoklar<br>Enterokoklar<br>Koagülaz negatif<br>staf.<br><i>Staphylococcus</i><br><i>aureus</i><br><i>Haemophilus</i><br><i>influenzae</i> <i>Listeria</i><br><i>monocytogenes</i><br><i>Klebsiella</i> | Koagülaz negatif<br>stafilokok<br><i>S. aureus</i> ,<br><i>Candida</i><br><i>E coli</i><br>Enterokoklar<br>Klebsiella<br>Pseudomonas<br>GBS<br><i>L monocytogenes</i> | Koagülaz negatif<br>stafilokok<br><i>S. aureus</i> ,<br><i>Candida</i><br><i>E coli</i><br>Klebsiella<br>Pseudomonas |
|----------|---|---|--|

**Çizelge 1.** Erken, geç ve çok geç -başlangıçlı- sepsis etkenleri ve risk etmenleri.

Erken başlangıçlı sepsis etkenleri, çoğunlukla doğum yolundan edinilir, ancak etken bebeğe plasenta (kan) yoluyla da ulaşabilir. Erken başlangıçlı sepsis %90 oranında yaşamın ilk 2 gününde ortaya çıkar. Geç sepsis etkenleri doğum yolu, hastane, ev, anne, aile ya da toplumdan edinilebilir (Çizelge 1).

Koryoamniyonit, sepsis için bir risk etmeni olmasının yanı sıra, EMR ve erken doğum eylemi için de önemli bir nedendir. 22-28 haftalık preterm doğumlarda koryoamniyonit %14-28 bulunmuştur. Erken doğumlarda amniyon sıvısında bakteri varlığı zarlar sağlamsa %32, EMR varsa %75 ve çoğunlukla *Ureaplasma* ve *Mycoplasma* olarak gösterilmiştir. GBS kolonizasyonu olan annenin uzamış EMR olduğunda bebekteki enfeksiyon riski %33-50 bulunmuştur.

Klinik çalışmalarda koryoamniyonit tanısı annede 38°C üzerinde ateşin yanısıra aşağıdaki ölçütlerden en az ikisinin de olması ile konmaktadır: i. Annede lökositoz (15 000/mm<sup>3</sup> üzeri), ii. Annede taşikardi (100 atım/dk üzeri), iii. Fetal taşikardi (160 atım/dk üzeri) iv. Uterus hassasiyeti ve/ya da kötü kokulu amniyon sıvısı olması. Bu bilgilere rağmen yine de anne de tek başına ateş olması koryoamniyonit düşündürmelidir.

Hastanede yatan özellikle erkendoğan bebekler de sık kan alma, entübe etme, mekanik solutma, kateter, sonda takılması, parenteral besleme uygulamaları geç sepsis olasılığını artıran başlıca etmenlerdir. Bu nedenle, hastanede izlenen çok düşük ve düşük doğum ağırlıklı erkendoğanlarda geç başlangıçlı sepsis olasılığı yüksektir. Ayrıca sık ve geniş yelpazeli antibiyotik kullanımı da özellikle dirençli etkenlerin neden olduğu sepsis olasılığını artırır.

GBS, erken yenidoğan sepsis etkeni olarak, ülkeler arasında farklı sıklıkta görülmektedir. ABD’de gebelerin %15-40’ında vajina, rektum ya da rektum-vajina GBS kolonizasyonu bildirilmiştir. Ülkemizde ise bu sıklık % 2-7 olarak bulunmuştur. Ülkemizde de erken başlangıçlı sepsis etkeni olarak, en sık *Klebsiella* kökenleri ve *Staphylococcus epidermidis*’in görüldüğü, GBS’nin ön sıralarda yer almadığı bildirilmiştir.

## Klinik Belirti ve Bulgular

Yenidoğan sepsisinde belirti ve bulgular özgül değildir. Erken başlangıçlı sepsiste belirti ve bulgular bebeklerin çoğunda ilk 24 saat, hemen hepsinde (%90) ise ilk 48 saat içinde ortaya çıkar. Bu nedenle, özellikle riskli bebeklerin yaşamın ilk 48 saatinde dikkatle izlenmesi erken başlangıçlı yenidoğan sepsisinde tanı için temel etmendir. Erken başlangıçlı sepsiste genellikle birden çok organ ya da sistem tutulurken, geç sepsiste tutulum çok sistemli ya da pnömoni, artirit, osteomyelit gibi tek odaklı olabilir. Yenidoğan sepsisi bulguları Çizelge 2’de verilmiştir

### Yenidoğan sepsisinde genel bulgular:

- İyi görünmeyen bebek
- Beslenme güçlüğü
- Isı düzensizliği (bebeklerin üçte ikisinde ateş ya da hipotermi)
- Hipoaktivite, huzursuzluk
- Dolaşım bozukluğu, ödem

### Yenidoğan sepsisinde sistem bulguları:

- Solunum sistemi: Apne, inleme, solunum sayısının artması, burun kanadı solunumu, çekilme, siyanoz, emmeme
- Dolaşım sistemi: Taşikardi ya da bradikardi, hipotansiyon, periferik dolaşım bozukluğu, kapiller geri dolun süresinde uzama
- Sindirim sistemi: Beslenme intoleransı, kusma, distansiyon, ishal, sarılık, hepatomegali, nekrotizan enterokolit (NEK)
- Kan sistemi: Peteşi, purpura, sarılık, kanama
- Deri bulguları: Püstül, apse, omfalit, sklerema
- Merkez sinir sistemi: Huzursuzluk, uykuya eğilim, tonus azalması, havale

## Çizelge 2. Yenidoğan sepsisi bulguları

Şüpheli sepsis tanısı, sepsise ait bulguların özgül olmaması ve yenidoğan bebekte olası birçok duruma benzerlik göstermesi nedeniyle YYBÜ’lerinde en sık konan tanıdır. Sepsis şüphesi ile izlenen yenidoğan bir bebekte ayırıcı tanıda, yenidoğan döneminde sık karşılaşılan yenidoğanın geçici takipnesi, apne, mekonyum aspirasyonu, aspirasyon pnömonisi, solunum sıkıntısı hastalığı (respiratuvar distres sendromu) hipoksik iskemik ensefalopati, ventrikül içi kanama ve doğuştan kalp hastalıkları, metabolik sorunlar gibi yenidoğan dönemine özgü sorunları düşünülmelidir.

### Laboratuvar İncelemeleri

Sepsis tanısı için altın standart kan kültüründe etkenin üretilmesidir. Kan kültürü üremelerin büyük çoğunluğu ilk 24-48 saat içinde olur. Kan hacminin 1 ml olması gerekli olduğu bildirilmiştir. Yenidoğan sepsisinde kan kültüründe üreme olması tanı koydurur, ancak olmaması sepsisi tanı dışı bırakmaz. Klinik bulgularıyla sepsis düşünülen ancak kan kültüründe üreme olmayan bir bebekte, tedavi klinik sepsis tanısıyla tamamlanmalıdır. Sepsisli bebeklerin %25’inde bakteriyemi düşük düzeyde ( $\leq 4$  CFU/ml) bulunmuştur. Düşük- düzey bakteriyemide 0.5 ml kan örneğinde üreme olmayabilir.

Menenjit de olan sepsisli bebeklerde erken başlangıçlı olanların %10-15’inde, geç başlangıçlı olanların ise yaklaşık 1/3’ünde kan kültüründe üreme yoktur. Yenidoğan sepsisine bebeklerin %20-25’inde menenjit de eşlik ettiğinden **erken, geç ya da çok geç başlangıçlı yenidoğan sepsisi şüphesi doğuran belirti ya da bulgu olan bebeklerde lomber ponksiyon (LP) yapılmalıdır.**

Yaşamın ilk üç gününde sepsisli bebeklerde idrar kültüründe üreme oranı düşük olduğundan erken sepsisin rutin araştırılmasında, idrar kültürü alınması önerilmez.

Sepsis için beyaz küre sayısı yüksekliğinin pozitif belirleyici değeri çok azdır. Tam kan sayımında nötrojeni ve genç (immatür) nötrofil sayısının total nötrofil sayısına oranı (İ/T oranı) yenidoğan sepsisi için en duyarlı göstergelerden biridir. Ayrıca İ/T oranının özellikle negatif öngörüşel doğruluğu yüksektir; oran normale, enfeksiyonun olmama olasılığı çok yüksektir. Normal İ/T oranı değeri doğumda 0.16 iken 60. saatte 0.12'e düşer. Sepsis belirteci olarak İ/T oranı için >0,2 değerlerin alınması önerilmektedir. Düşük trombosit sayısı sepsisin özgül olmayan geç belirteçidir. Bakteri enfeksiyonu olan bebeklerin %50'nde trombosit sayısı 100.000/mm<sup>3</sup> altındadır.

C-reaktif protein (CRP) yenidoğan sepsisinde en çok çalışılmış akut evre (faz) tepkidir (reaktan). CRP enfeksiyon başlangıcından 4-18 saat sonra ölçülür düzeye erişir ve 8-60 saatte en yüksek düzeyine ulaşır, serum yarılanma ömrü kısadır, iyi tedavi edilmiş sepsiste de 5-10 günde normale iner. Oniki-24 saat aralıklı ölçümlerde CRP artışının görülmesi, enfeksiyon tanısını koymada önemli bir yol göstericidir. CRP yükselmesinin olmadığı bebeklerde erken sepsis için negatif öngörüşel değeri %99,7'dir. Ancak serum CRP düzeyi, enfeksiyonun yanı sıra, annede ateş, EMR, zor doğum, perinatal asfiksi gibi etmenlerle de yüksek olduğundan erken sepsis tanısı için düşük özgüllüktedir. Yenidoğanda normal derişimi 1 mg/dl altındadır.

Prokalsitonin (PCT), bir akut evre tepkini olarak yenidoğan sepsisi için de çalışılmıştır. Prokalsitonin endotoksinle karşılaşma sonrası 2-4 saat içinde yükselmeye başlar, 6-8. saatlerde serumda en yüksek düzeye ulaşır ve en az 24 saat o düzeyde kalır. Serum PCT düzeyi, CRP düzeyinden önce artmakla birlikte, PCT'nin doğuma bağlı olarak fizyolojik olarak yükselmesi, doğum asfiksisi, kafa içi kanama ve hipokside de artabilmesi, erken başlangıçlı sepsis için tanısal kullanımını sınırlamaktadır.

Yenidoğan sepsis tanısını koyma ya da tanı dışı bırakılması amacıyla, duyarlılık ve yüksek negatif öngörüşel doğruluk taşıyan sonuçlara ulaşmak için, testlerin birlikte kullanılması düşünülmüştür. Örneğin CRP ile İ/T oranının birlikte kullanılması gibi tarama incelemelerinde negatif öngörüşel doğruluk artmış, ancak pozitif öngörüşel doğruluk ve duyarlılık istenilen düzeye ulaşmamıştır.

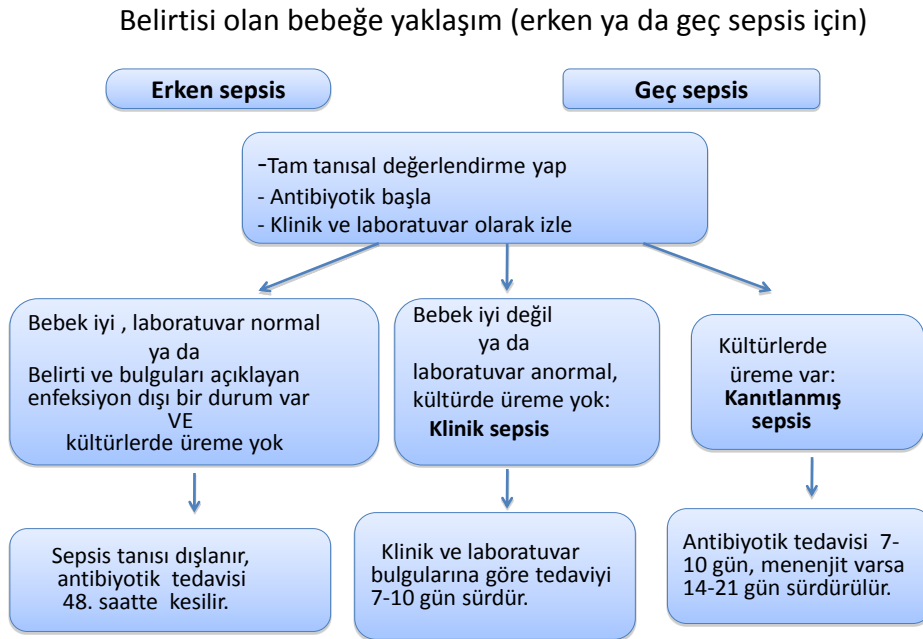
Belirti ve bulguları nedeniyle sepsis şüphesi ile değerlendirilen bir yenidoğanda tam tanısal değerlendirme olarak tam kan sayımı, periferik yayma, CRP, kan kültürü istenmeli, LP yapılarak beyin-omurilik sıvısı (BOS) incelemesi ve kültürü, solunum sorunu varsa akciğer filmi çekilmeli ve sepsis tedavisi başlatılmalıdır. Sınırlı tanısal değerlendirme ise tam kan sayımı, periferik yayma, kan kültürü ve CRP alınmasını içerir. Bir bebekte akyuvar sayısı, nötrofil sayısı, İ/T nötrofil oranı, CRP ve BOS incelemeleri normale, sepsisi düşündüren belirti ve bulgular 24 saatlik izlemde yatışıyorsa ya da izlemde belirti ve bulguları açıklayacak enfeksiyon dışı bir durum belirlenirse ve kültürlerde üreme yoksa, sepsis olasılığı düşüktür. Bu bebekte başlanmış olan antibiyotik tedavisine 48 saatin sonunda son verilir. Öte yandan, laboratuvar ve seyir sepsisle uyumlu ya da kültürde üreme varsa antibiyotik tedavisi 7-10 güne, menenjit de varsa 14-21 güne tamamlanmalıdır.

Bebek belirtisiz, ancak risk etmenlerinin olması nedeniyle sepsis şüphesi varsa beyaz küre sayısı, nötrofil sayımı, İ/T oranı ve CRP değerlendirmeleri yapılmalı gebelik yaşına ve risk etmeni ya da koryoamniyonit olup olmamasına bağlı olarak tedavi edilmelidir. (Bakınız sepsis akış şeması)

## Antibiyotik Tedavisi

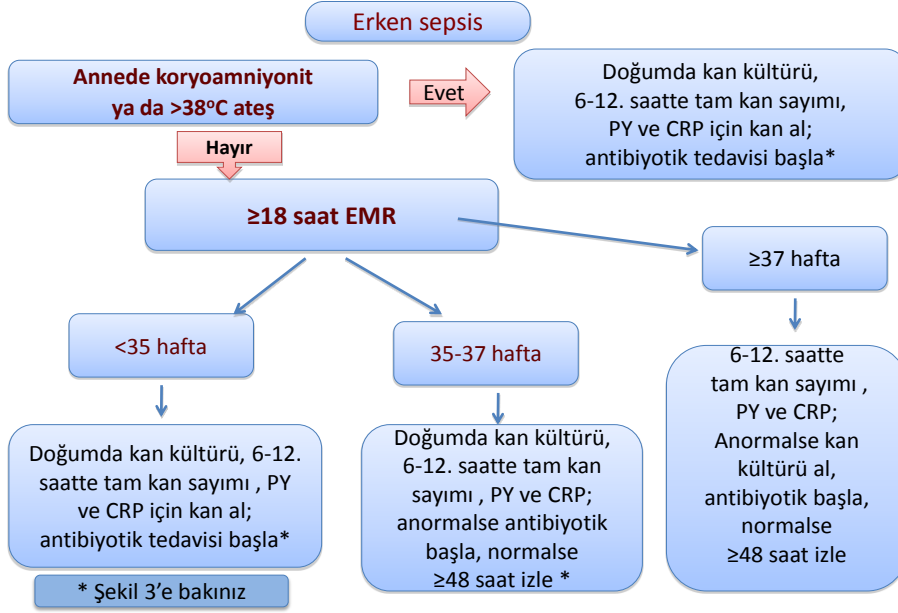
Yenidoğan sepsisi olasılığını düşündürülen belirti ve bulguların olduğu bebekte muayene ertesinde, laboratuvar incelemeleri ve kültür için örnekler alınır alınmaz tedaviye başlanmalıdır. Yenidoğan sepsisinde antibiyotik tedavisi, belirti ve bulguların başlama zamanı, etkenin edinildiği ortam ve -varsa- enfeksiyon odağına ilişkin bilgiler temelinde, olası etkenler ve olası antibiyotik duyarlılığına göre ampirik antibiyotik tedavisi başlanır.

Şekil 1: Semptomu olan bebeğe yaklaşım (erken ya da geç sepsis için)



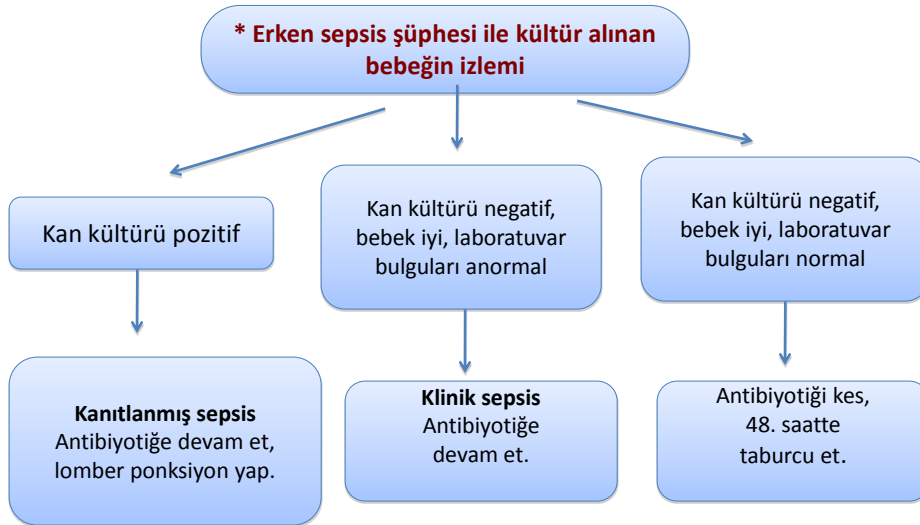
**Şekil 2: Semptomu olmayan sepsis risk etmeni olan bebeğe yaklaşım I (erken sepsis için)**

Belirtisi olmayan, sepsis risk etmeni olan bebeğe yaklaşım - I



**Şekil 3: Semptomu olmayan sepsis risk etmeni olan bebeğe yaklaşım II**

Belirtisi olmayan, sepsis risk etmeni olan bebeğe yaklaşım - II



## 1. Erken sepsiste tedavi

Erken sepsise en sık GBS ve *E. coli* neden olduğundan, deneyimlere dayalı (*ampirik*) tedavide ampisilin ve bir aminoglikozit (öncelikle gentamisin) kullanılmalıdır. Ampisilin GBS, listeriya, çoğu enterokok ve *E. coli* kökenine; aminoglikozitlerince, çoğu *E. coli*, klebsiella, enterobakter, proteus kökeniyle *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı etkin olması beklenir. Aminoglikozitlerin böbrek ve kulak için istenmeyen etkileri, hekimi yenidoğan sepsisinde ampisilin eşliğinde üçüncü kuşak sefalosporin (öncelikle sefotaksim) kullanımına yöneltebilir. Ancak, üçüncü kuşak sefalosporinlerin yaygın kullanımlarının dirençli köken gelişimine yol açtığından, yenidoğan sepsisinde ampirik tedavide kullanımı öne çıkarılmamalıdır. Öte yandan, GBS ve olasılıkla Gram negatif etkenlere karşı etkinlik gösteren sefalosporinler, *L. monocytogenes* ve enterokoklara etkili değildir. Bu nedenle, sefotaksim, eşliğinde ampisilin olmaksızın, yenidoğan sepsisinin ampirik tedavisinde tek başına kullanılmamalıdır. Menenjit varlığı ya da olasılığında sefotaksim ile daha yüksek bakteri öldürücü serum ve BOS derişimleri sağlanması nedeniyle, ampisilin ve gentamisin yerine ampisilin ve sefotaksim tedavisinin yeğlenmesi önerilir.

Kanıtlanmış ya da olası erken yenidoğan sepsisinde ampisilin ve gentamisin ile tedavi süresi 7-10 gündür. Belirti ve bulguların sepsis olasılığı -linik sepsis- düşündürdüğü bebeklerde, kan kültüründe üreme olmasa da sepsisin olduğu varsayılarak tedavi süresi tamamlanır. Tedaviye yanıt bebeğin durumu ve laboratuvar incelemeleriyle izlenir. Tedaviye başlanmasını izleyen 24-48 saatte belirti ve bulguların düzelme göstermesi, 48-72 saatte beyazküre sayısı, İ/T oranı ve CRP düzeyinin normale dönmeye başlaması uygun yanıt alındığını gösterir. Kültürde üreme olduğunda, etkenin antibiyotik duyarlığı bilgileri ışığında antibiyotik kullanımına geçilmesi uygun olacaktır.

Sepsis için risk faktörleri (EMR, koryoamniyonit) olan bebeklerde tanı için yapılacak testler, tedavi ve izlem yaklaşımı 1-3. Şekillerde özetlenmiştir.

## 2. Geç sepsis tedavisi

Şüpheli geç sepsisin *ampirik* antibiyotik tedavisinde seçilecek antibiyotiklere ilişkin rastgele seçimli, karşılaştırmalı çalışmalara dayalı kanıtlar yetersizdir. Antibiyotik seçimi YYBÜ'lerde daha sık görülen etkenler ve antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre düzenlenmelidir. Evde, hastalanmış yenidoğanın toplum kökenli geç sepsisi için de ampisilin ve gentamisinle 7-10 gün tedavi uygundur.

Hastanede yatan bebeklerde gelişen geç yenidoğan sepsisindeyse, önde gelen etkenler metisiline duyarlı ya da dirençli koagülaz negatif stafilokoklar ve *Staphylococcus aureus*, enterokoklar, enterik gram-negatif çomaklar, *P. aeruginosa* ve başta *Candida albicans* olmak üzere kandida türleri olduğundan, tedavide vankomisin eşliğinde amikasin (ya da gentamisin) ya da vankomisin eşliğinde seftazidim kullanılmalı ve tedavi 10-14 güne tamamlanmalıdır. Bu tedavide vankomisinin GBS, koagülaz negatif stafilokoklar, *S. aureus* ve enterokoklara; aminoglikozit ve seftazidimin de özellikle gram-negatif etkenlere karşı etkin olması beklenir. Çoğul dirençli gram-negatif çomak sepsisi söz konusuysa, etkenin antibiyotik duyarlığı bilgilerine göre bir aminoglikozit eşliğinde seftazidim, piperasilin ya da bir karbapenem kullanılmalıdır. Erken doğum, çok düşük doğum ağırlığı, geniş yelpazeli antibiyotik kullanımı, deri ve mukoza bütünlüğünü bozan girişimler ve parenteral beslenme yenidoğanda sistemik mantar enfeksiyonu için önde gelen risk etmenleridir. Amfoterisin B yenidoğanın sistemik mantar enfeksiyonu

tedavisinde seçilecek ilk ilaçtır. Sepsis şüphesi ile antibiyotik tedavisi alan bebeklerin %95'inin bu tedaviyi gereksiz aldığı gösterilmiştir. Tedaviye yanıt, bebekteki belirti ve bulgular ve laboratuvar testleriyle izlenir. Antibiyotik kullanımına başladıktan sonra 24-48 saat aralarla kan kültürü yinelenmeli, bakteriyeminin ortadan kalkması izlenmelidir.

Preterm bebeklerde antibiyotik tedavisinin 5 günden uzun sürmesinin geç sepsis, NEK ve mortalite artışı ile ilişkili olduğu bulunmuş. Bu riski azaltmak için sepsis olasılığı ortadan kalkar kalkmaz 48 saat içinde antibiyotik tedavisine son verilmesi önerilmektedir.

### **YENİDOĞAN MENENJİTİ**

Menenjitli yenidoğanların %70'inde etken GBS ve *E. coli*'dir. Gram-negatif bağırsak çomakları, *L. monocytogenes* ve enterokoklar diğer yenidoğan menenjit etkenlerini oluşturur. Yenidoğan menenjitinde başlıca erken belirti ve bulgular, beslenme azlığı, kusma, solunum sıkıntısı, tonus azalması ve beden sıcaklığı değişiklikleridir. Yenidoğan menenjit belirti ve bulgularının özgül olmaması, yüksek ölüm (%3) ve kalıcı sorun oranı (%50) olması, enfeksiyon varlığı düşünülen her bebekte menenjitin dışlanmasını gerektirir. İlk 24-72 saat içinde sepsis şüphesiyle antibiyotik tedavisi başlanan, belirtisiz olan, genel durumu LP yapılmasına uygun olmayan ve trombositopenisi olan bebeklere LP yapılması önerilmemektedir. Ancak bunun dışında klinik sepsis şüphesi nedeni ile antibiyotik başlanan her bebekte tedavi öncesi lomber ponksiyon yapılmalıdır. Beyin-omurilik sıvı değerlendirilmesinde değerler bebek ve çocuk değerlerinden farklı olacağından bebeğin yaşına göre yapılmalıdır.

Neonatal menenjitin beyin-omurilik sıvısı laboratuvar özellikleri şunlardır:

- Etken bakterinin Gram boyamada gösterilmesi ya da kültürde üremesi,
- Beyaz küre sayısının artmış olması (20-30 hücre /mm<sup>3</sup> üzerinde),
- Protein derişiminin artması (preterm için 150 mg/dl, term için 100 mg/dl üzerinde olması),
- Glukoz derişiminin azalması (preterm için <20 mg/dl, term bebek için <30 mg/dL olması, ya da eş zamanlı kan şekeri değerinin %70-80'den az olması)

Menenjitte antibiyotik tedavisinin GBS, gram-negatif enterik çomak ve *L. monocytogenes*'i kapsamaması gereklidir. Bu nedenle erken ve geç yenidoğan menenjitinde ampisilin eşliğinde sefotaksim kullanımı önerilir. Geç yenidoğan menenjitinde, tedavi seçeneği olarak vankomisin eşliğinde sefotaksim kullanılabilir; bu tedaviye bir aminoglikozit de eklenebilir. Etken ve antibiyotik duyarlılığı bilindiğinde, gerekirse tedavi yeniden düzenlenir. Etken GBS ya da *L. monocytogenes* ise tek olarak ya da gentamisin eşliğinde ampisilin; *E. coli* ve diğer bağırsak çomaklarından biriye tek olarak ya da bir aminoglikozit eşliğinde sefotaksim; *P. aeruginosa* ise seftazidim ve bir aminoglikozit; enterokoksa ampisilin ve gentamisin, ampisiline direnç varsa vankomisin ve gentamisin kullanılmalıdır.

Yenidoğan menenjitinde tedavi süresi, etken Gram pozitif bakteriyse en az 14 gün, Gram negatif çomaksa en az 21 gün sürdürülür. Yaşayan bebeklerin üçte birinde kalıcı artsorun olarak nörolojik hasar, işitme kaybı, zeka geriliği, nöbet ve hidrosefali gelişebilir. Bu nedenle hastaların klinik ve nörogelişimsel gelişmeleri uzun süre izlenmelidir.

## MANTAR ENFEKSİYONLARI

Mantar enfeksiyonları özellikle geç yenidoğan enfeksiyonlarında sıktır ve kandida türleri üçüncü sırada sorumlu etken olarak bildirilmiştir. Özellikle doğum ağırlığı 1000 gram altında olan bebeklerde sistemik kandida enfeksiyonu en sıktır. Gebelik yaşının 32 haftanın altında olması, düşük Apgar skoru, kullanımı, entübasyon, kateter kullanımı, enteral beslenmenin geç başlanması, TPN, steroid kullanımı, üçüncü kuşak sefalosporin ve uzun süreli antibiyotik kullanımının kandida enfeksiyonu için risk etmeni olduğu gösterilmiştir.

Sistemik kandida enfeksiyonu tedavisinde, ilk seçilecek mantar karşıtı ilaç birçok kandida türüne etkili olan amfoterisin B'dir. Amfoterisin B, ilk dozunun 0,5 mg/kg olarak verilmesinden 12-24 saat sonra 1 mg/kg dozuyla günde bir kez kullanılır. Optimal tedavi süresi için fikir birliği olmamakla beraber çoğu ünite de tedavi kültür negatif olduktan sonra en az 14 gün olacak şekilde yapılmaktadır. Ancak bazı ünitelerde de özellikle ÇDDA bebeklerde tedaviye kümülatif doz 20-25 mg olana dek devam edilmektedir. Amfoterisin B tedavisinin, seyrek görülen ancak önemli olabilen potasyum ve magnezyum düşüklüğü, kemik iliği baskılanması ve böbrek ve karaciğerle ilgili istenmeyen etkilerinin gelişmesi olasılığı vardır. Merkez sinir sistemi tutulumu da olan kandida enfeksiyonunda tedaviye amfoterisin B'nin yanı sıra flukonazol de eklenmelidir. Sistemik kandida enfeksiyonunda ölüm oranı, tedaviye rağmen %40-50 gibi yüksek orandadır.

## DESTEK TEDAVİSİ

Sepsiste destekleyici tedavi çok önemlidir. Hastanın sindirim sistemi yoluyla (*enteral*) ya da damar yoluyla (*par-enteral*) beslenmesi sürdürülmelidir. Sepsisli yenidoğanın yaşamsal bulguları, sıvı ve elektrolit dengesi, aldığı çıkardığı sıvı miktarı, kan şekeri, kan gazları, böbrek ve karaciğer işlevleri yakın izlenmelidir. Elektrolit ve glikoz düzeyleri normal sınırlarında tutulmalı, uygun sıvı-elektrolit tedavisi uygulanmalı, hipovolemi ve asidoz önlenmeli, konvülziyon varsa tedavi edilmeli, şok erken dönemde tanımlanarak sıvı tedavisine ek olarak inotropik ilaçlar verilmelidir. Hipoksi varsa düzeltilmeli, hasta solunum yetmezliği açısından izlenmeli, gerektiğinde destek solunum aygıtı kullanılmalıdır. Konvülziyon varsa antikonvülsif tedavi uygulanmalıdır. Yaygın damariçi pıhtılaşma varsa taze donmuş plazma, trombosit ya da eritrosit desteği yapılmalıdır. Kortikosteroidlerin yalnızca adrenal yetmezlik varlığında kullanılması önerilmektedir.

*İVİG, Hematopoetik büyüme faktörleri (G-CSF ve GM-CSF) kullanımı:* sepsisin önlenmesi ya da tedavisi amacıyla kullanımının morbitide ve mortaliteyi azaltmadığı çalışmalarda gösterilmiş, bu gün için rutin kullanımı önerilmemektedir.

*Pentoksifilin:* Özellikle gram negatif enfeksiyonlarda salınımı artan TNF- $\alpha$ 'nin inhibisyona neden olur. Sınırlı çalışmalarda sepsis mortalitesini azalttığı gösterilmiştir. Ancak rutin kullanımının önerilmesi için daha büyük çalışmalara gerek vardır.



*Mantar enfeksiyonu profilaksisi:* Profilaktik amaçlı oral nistatin, İV flukonazol ve İV amfoterisin B birçok çalışmada kullanılmıştır. Flukonazol profilaksisinin kandida sıklığını azaltmada en iyi seçeneklerden biri olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle kandida görülme sıklığının yüksek olduğu ünitelerde, çok düşük doğum ağırlıklı bebeklere haftada iki kez 3 mg/kg flukonazol verilmesi önerilmektedir.

## ÖZET

Sepsisle ilgili mortalite ve morbidite yenidoğan yoğun bakımındaki ilerlemelere rağmen halen önemli bir problem olarak devam etmektedir. Erken doğan bebekler immün sistemlerinin yeterince gelişmemiş olmasına bağlı olarak özellikle enfeksiyona daha açıktır. Enfeksiyonun başlama zamanı etken olabilecek mikroorganizmaları değiştirmektedir. Bunun için klinik ve laboratuvar bulguları sepsisi düşündüren bebeklere başlama zamanına göre uygun antibiyotikler kültür alındıktan hemen sonra başlanmalı ve bunların devamı için belirlenmiş akış şemaları kullanılmalıdır.

## Kaynaklar:

1. Edwards MS : Postnatal bacterial infections, Fungal and Protozoal Infections In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds): Fanaroff & Martin's Neonatal-Perinatal Medicine (9th ed) St. Louis: Elsevier Mosby, 2011: 793-840.
2. Ferrieri P, Wallen LD. Neonatal bacterial sepsis. In: Gleason CA, Devaskar SU (eds). Avery's Diseases of the Newborn (9th ed) Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012: 538-551.
3. Nizet V, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ (ed): Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant (7th ed) Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011: 222-275.
4. Kimberlin DW, Debra LP, Richard JW. Neonatal sepsis. In: Rudolph CD, Rudolph AM, Lister RF, Gershon AA (eds): Rudolph's Pediatrics (22th ed) China: Mc Graw Hill, 2011: 902-912.
5. Stoll BJ. Infections of the neonatal infant. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme III JW, Schor NF, Behrman RE(eds): Nelson Textbook of Pediatrics (19h ed) Philadelphia: Saunders, 2011: 629-647.
6. Satar M, Özlü F. Neonatal sepsis: A continuous disease burden. Turk J Pediatr. 2012; 54(5):449-57.
7. Polin RA and Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. Pediatrics 2012;129: 1006-15.
8. Lollis TR, Bradshaw WT. Fungal prophylaxis in neonates: a review article. Adv Neonatal Care. 2014; 14(1):17-23.



Türkiye Millî Pediatri Derneği  
1958



## **TÜRKİYE MİLLİ PEDIATRİ DERNEĞİ**

Cinnah Caddesi 35/6 Çankaya-Ankara

Tel: 0312 438 19 34 Faks: 0312 438 19 35

Web: [www.millipediatri.org.tr](http://www.millipediatri.org.tr)

## **TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ**

Atatürk Bulvarı No:219 /9 Kavaklıdere /Ankara

Tel: 0 312 428 52 89 Faks: 0 312 310 55 09

Web: [www.neonatology.org.tr](http://www.neonatology.org.tr)