

# **Yenidoğan Sepsisinin Erken Tanısı**

**ZERRİN ABBAN MEDENİ**

**Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı**

## **ÖZET**

Yenidoğan sepsisi, semptomatik sistemik hastalık tablosu ve kanda bakteri saptanması ile karakterize klinik bir sendromdur. Bu yazında yenidoğan sepsislerinin erken tanısı için kullanılan yöntemler gözden geçirilmiştir.

## **SUMMARY**

### **EARLY DIAGNOSIS OF NEONATAL SEPSIS**

Neonatal sepsis is a clinical syndrome characterized by symptomatic systemic illness and bacteria in the blood. The methods for early diagnosis of neonatal sepsis is reviewed in this report.

Yenidoğan septisemileri, günümüzde erken tanı ve tedâvi yönünden sorun teşkil eden konular arasında yer almaktadır.

Yenidoğan, immunolojik olarak olgunlaşmamış olduğu için, savunma mekanizması gerektiği şekilde çalışmamakta ve bu nedenle mortalite, morbidite ve sekelli iyileşme oranı hâlen yüksek düzeyini sürdürmektedir<sup>34</sup>.

Gelişmiş ülkelerde yenidoğan septisemilerinin görülme sıklığı, miyadında doğan çocuklarda %0.1, prematürelerde %0.4 olarak bildirilmiştir<sup>34, 39, 42</sup>. Mortalite oranı %50<sup>39, 42</sup>, sekel oranı %60-85'tir. Yenidoğanda hastane infeksiyonları ise %10-20 oranındadır<sup>41</sup>. Bu oran, hastanenin çalışma koşulları, hemşire bakımı, prematürelilik gibi faktörlerle ilişkilidir.

Yenidoğan septisemilerinin etiyolojisinde prenatal ve perinatal faktörler önemli bir yer tutar. Maternal infeksiyonlar, prematürite, düşük doğum tartışısı, membran rüptürünün erken oluşu, intrapartum asfaksi, anneye yönelik obstetrik girişimler, lecithin/sfingomyelin oranının düşük oluşu<sup>14</sup> ve yenidoğanın immunolojik özelliği riski artırmaktadır<sup>7, 23, 37</sup>. Yenidoğanın

immunolojik yönden özelliği immatür oluşudur. Transplasental olarak kazanılan maternal IgG dışında diğer antikorlar yoktur. T-lenfositlerin virjin oluşu, granulositlerin kemotaktik uyarıya cevaplarının azlığı, opsonik aktivite eksikliği, polimorf nüveli lökositlerde yeterli migrasyon ve fagositozun olmayışı, kompleman faktörlerinin, özellikle C<sub>3</sub>'ün fonksiyonel eksikliği yenidoğan immun sisteminin özellikleridir. Gram (-) bakterilere karşı bağışıklığın IgM tipindeki antikorlarla sağlanması, bu tip antikorların ise yenidoğanda eksikliği, Gram (-) bakteri infeksiyonlarına karşı eğilimi artırmayı nedenlerin başında gelir<sup>10, 11, 27, 37, 45</sup>.

Gerçekten yenidoğan sepsislerinde saptanan ajan %50-75 arasında *E. coli* ve B Grubu Streptokoklar'dır<sup>29</sup>. Sepsise neden olan diğer mikroorganizmalar ise sırası ile *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella*, *Enterobacter* ve *Pseudomonas aeruginosa*'dır. %20 oranında da anaerob bakteri infeksiyonları saptanmıştır<sup>37</sup>. *E. coli*'nin K<sub>1</sub> kapsül antijeni taşıyan tipi %70 oranında infeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır<sup>28, 35, 36</sup>. Çünkü K<sub>1</sub> antijenine karşı bağışıklık, IgM tipi immunglobulinler tarafından sağlanır ve yenidoğan devresinde IgM son derece düşüktür.

Yenidoğan sepsislerinin tanısı özel bir dikkat gerektirir. Davranış değişikliği, letarji, emme güçlüğü, aktivite azlığı gibi erken ve nonspesifik belirtilerle ortaya çıkabileceği gibi; siyanoz, apne nöbetleri, kilo alamama, abdominal distansiyon, sarilık, hepatosplenomegali, hipotonî gibi geç ve spesifik belirtilerle de karşımıza gelebilir<sup>7, 10, 20, 24, 26</sup>. Komplikasyonlar yanında mortalite ve sekel oluşumunun önlenmesinde erken tanı ve tedâvi son derece önemlidir<sup>14</sup>.

Tanı yöntemlerinin başında kan, boğaz, idrar, gaita, beyin, omurilik sıvı kültürlerinin alınması gelir. Lökosit, trombosit sayısı, band/nötrofil oranı, eritrosit sedimentasyon hızı, gastrik ve trakeal aspirasyon sıvısında polimorf nüveli lökosit aranması, iğne aspirasyonu ve doku biyopsisi, «counter current immun electrophoresis», lateks agglutinasyon testi, LDH, laktat, CRP, «urosomucoid acid», fibrinojen, haptoglobin düzeyleri, «lymulus lysate» testi, lökosit alkalen fosfataz düzeyinin saptanması, dışkulak yolundan kültür alınması, gaz kromatografisi, EEG, röntgen incelemeleri, kordon ve plasenta değişikliklerinin gözlenmesi, nitroblue tetrazolium testi, endotoksinle stimüle edilmiş nitroblue tetrazolium testi (SNBT) ve «Buffy-Coat» yöntemi gibi direkt ve indirekt yöntemler, yenidoğan septisemilerinin tanısını kolaylaşuran yöntemlerdir<sup>1, 25, 26, 33, 37, 39</sup>.

Sepsisin, erken döneminde nonspesifik belirtilerle kendini göstermesi tanıda gecikmeye neden olmaktadır. Bu yüzden, kültür sonuçları alınıncaya-kadar bazı yöntemlerle tabloyu aydınlatma ve hastanın tedâvisini düzenlemeye önemli bir sorundur. Bu yazında, sepsis düşündürilen yenidoğanlardan erken tanıya yönelik, fazla araç ve gereç gerektirmeyen, hasta başında yapılabilme kolaylığına sahip yöntemlerden ve değerinden bahsedilecektir.

Yenidoğan devresinde lökopeni, nötropeni ve trombositopeni genellikle tablonun fatal, prognozun kötü olduğunu belirtir. Konak yanıtının yeterli olmayışının bir göstergesi olarak kabul edilir<sup>5, 15, 19, 23, 24, 39, 40, 41</sup>. Genel olarak  $5000/\text{mm}^3$  altındaki lökosit değerleri yenidoğanda lökopeni olarak kabul edilir<sup>23</sup>. Lökosit sayısının  $1000/\text{mm}^3$  altında oluşu ise olgunun fatal olduğunu gösterir<sup>23</sup>. Ancak, değerlendirmede lökopeni yapabilecek başka nedenleri de düşünmek gereklidir<sup>5, 15</sup>. Bunun yanında septisemili olgularda lökosit sayısı artabilir<sup>2, 5, 15</sup> veya tamamen normal kalabilir<sup>43</sup>.

Bu nedenle sepsisin erken tanısında yüksek nötrofil sayısının değerli olduğu düşünülmüşse de<sup>17, 39, 43</sup>; postnatal dönemde ilk 24 saat içinde ve ilk 5 günde nötrofil sayısının yüksek olduğu bilinmektedir<sup>23</sup>. Bundan dolayı, ilk 5 günde nötrofil sayısının fazla yardımcı olamayacağı açıktır.

**Band/Nötrofil Sayısı (B/NS) oranı veya Band/Total Nötrofil Sayısı (B/TNS) oranı, Manroe ve ark. tarafından bildirildiği gibi önemli bir kriterdir<sup>5, 24</sup>.**

Bu konu ile ilgili değerler şu şekildedir :

B/TNS : = 0.8<sup>9</sup>

B/NS > 0.14<sup>37</sup>

B/TNS > 0.2<sup>33</sup>

Ancak tanı konulmasında nötrofillerdeki kalitatif değişikliklerin de saptanması önemlidir<sup>45</sup>.

Trombosit sayısının azalması da, sepsis tanısında önemli bir kriter teşkil etmektedir<sup>45</sup>. Trombosit sayısının alt sınırı için  $80.000^{40}$  ve  $150.000^{7}$  gibi farklı değerler bildirilmektedir. Bunun yanında hasta yeni doğanlarda «Platelet associated IgG» saptanarak immun trombositopeniden bahsedilmiştir<sup>21</sup>. Trombositopeninin, yapım azlığından kaynaklanmayıp bakteri ve ürünlerinin trombositler veya damar endoteli üzerine etkileri nedeni ile trombosit yükü veya artmış utilizasyondan kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür<sup>29</sup>.

Sepsisli bebeklerde yapılan çalısmalar, sedimantasyon hızının semptomlar başladıkten sonraki ilk 24-48 saat içinde yükselmediğini ortaya koymuştur<sup>5</sup>.

Yenidoğan devresinde septisemi tanısı ön planda hemokültürün pozitif oluşuna dayanır. Ancak kültürün negatif oluşu sepsis olasılığını ortadan kaldırılmaz<sup>22</sup>.

Yenidoğanın immunolojik özellikleri nedeni ile bakteri kolonizasyonunun yüksek oluşu ve bakterilerin hücre dışında yer alışı *buffy-coat* yöntemi denen bir yöntemin tanıda yer almamasına neden olmuştur<sup>12</sup>. Bu yöntemle, hemokültür sonucu gelinceye kadar, sepsise neden olan ajanın ayrimının yapılabilmesi ve buna göre tedâvinin düzenlenmesi mümkündür. Bu yöntemde heparinli az miktarda kan, yüksek devirde santrifüje edilir, santrifüj sonucunda kandaki şekilli elemanlar özgül ağırlıklarına göre sıralanırlar. Lökositler ve trombositler, plazma ile eritrositlerin birleşim yerinde beyaz bir tabaka oluştururlar. Bakteriler de bu tabakaya taşınmakta ve yapılan yaymada bakterileri görmek mümkün olmaktadır. Daha sonra preparatların Gram boyası ile boyanması yöntemiyle Gram (+) ve Gram (-) bakteriler ayrılabilir<sup>16</sup>. Bu yöntem hemokültürün yerine geçecek bir yöntem değildir, ancak yardımcı bir yöntemdir ve erken tanı konulmasını sağlayabilir<sup>5, 26</sup>. Ayrıca lökositlerin dışında çok fazla bakteri saptanması, hastlığın şiddetini ve savunmanın kötü olduğunu yansıtıyor olabilir. Bu yöntemle yenidoğanlarla bakteriyemi %70 oranında saptanmıştır<sup>6, 11, 12, 18, 33, 38</sup>.

Nitroblue Tetrazolium Testi (NBT) bakteriyel infeksiyonları, bakteriyel olmayanlardan ayıran önemli bir testtir. Bakteriyel infeksiyonların seyri esnasında periferik kan nötrofillerinin, nitroblue tetrazolium (NBT) boyasını artan oranda spontan olarak redükledikleri ilk kez 1968 yılında Park, Fikriç, Smithwick tarafından gösterilmiştir<sup>31</sup>. Bir bakterinin, granulositler tarafından fagositoz enerji gerektiren bir olaydır. Lökosit suspansiyonu içine sarı renkte okside NBT boyası eklendiğinde suda eriyen boyanın oksidaz reaksiyonunda O<sub>2</sub> yerine geçtiği, redüklendiği ve renk değişirdiği gözlenmiştir<sup>3</sup>. Bu, kantitatif NBT testidir. Park ve ark. fagositik sisteme NBT boyası eklenmesinden sonra yapılan yaymada, lökositlerin içinde erimeyen mavi siyah renkte formozan denilen prensipitasyonlar göstermişlerdir<sup>31</sup>. Bakteriyel infeksiyonların ayırcı tanısında NBT (+) hücrelerin yüzdesinin saptanmasının önemli olduğu gösterilmiştir<sup>4, 5, 8, 12, 13, 30, 32, 44</sup>.

Normal yenidoğanlarda NBT (+) hücre sayısının üst sınırı %30 olarak buluamış ve bunun üstündeki değerlerin sepsislerde olduğu savunulmuştur<sup>8</sup>. 1980 yılında Boyle ve ark. NBT testini sepsisli bebeklerin ayırcı tanısında kullanmış ve %60'a ulaşan yüksek değerler bildirmiştir<sup>5</sup>.

*E. coli* endotoksini ile stimüle edilmiş NBT testi olan stimülasyonlu NBT testinin ise yenidoğandaki bakteriyeminin tamında çok daha yararlı bir yöntem olduğu gösterilmiştir<sup>16</sup>.

Yukarıda adı geçen yöntemler aracılığı ile sepsis olduğundan şüphelenilen yenidoğanların kan kültürü sonucu beklenmeden bir değerlendirmesinin yapılması ve tedavilerinin zaman geçmeden yönlendirilmesi mümkün olabilmektedir. Bu da doğal olarak hastanın прогнозunu son derece iyi yönde etkilemektedir.

## KAYNAKLAR

1. Adler, S.M., Denton, R.L. : The erythrocyte sedimentation rate in the newborn period. *J. Pediatrics*, **86** : 942, 1975.
2. Akenzua, G.I., Yin, T.H., Milner, R. : Neutrophil and bound counts in the diagnosis of neonatal infections. *Pediatrics*, **54** : 38, 1974.
3. Anderson, D.C., Pickering, L.K. and Feigin, R.D. : Use of NBT test in neonates. *J. Pediatrics*, **94** : 164, 1979.
4. Anderson, D.C., Pickering, L.K. and Feigin, R.D. : Leucocyte function in normal and infected neonates. *J. Pediatrics*, **85** : 240, 1974.
5. Boyle, R.J., Chandler, B.D. et al. : Early identification of sepsis in infants with RDS *Pediatrics*, **62** : 744, 1978.
6. Brooks, G.F., Pribble, A.H. et al. : Early diagnosis of bacteremia by buffy-coat examinations. *Arch. Intern. Med.*, **132** : 673, 1973.
7. Buchino, J.I., Ciambarella, E. : Systemic Group D Strept. Infection in newborn infants. *Am. J. Dis. Child.* **133** : 270, 1979.
8. Chandler, B.D., Kapoor, N., Barker, B.E., Boyle, J.R. : Nitroblue tetra zolium test in neonates. *J. Pediatrics*, **52** : 638, 1978.
9. Christensen, R.D. and Rothstein, G. : The leucocyte left shift in clinical and experimental neonatal sepsis. *J. Pediatrics*, **98** : 101, 1981.
10. Davies, A.P. : Bacterial infection in the fetus and newborn. *Arch. Dis. in Child.*, **46** : 1, 1971.
11. Dietzman, D.E., Fischer, G.W., et al. : Neonatal *E. coli* septicemia bacterial counts in blood. *J. Pediatrics*, **85** : 128, 1974.
12. Faden, H.S. : Early diagnosis of neonatal bacteremia by buffy-coat examination. *J. Pediatrics*, **83** : 1032, 1976.
13. Fikriğ, S.M., Berkovich, S., Emmett, S.M. : NBT dye test and differential diagnosis of meningitis. *J. Pediatrics*, **82** : 855, 1973.

14. Friedman, A., Fleisher, G. : Meningitis update of recommendations for the neonate. *Clinical Ped.*, 19 : 395, 1980.
15. Gregory, J. and Hey, E. : Blood neutrophil response to bacterial infection in the first month of life. *Arch. Dis. of Child.*, 47 : 1972.
16. Hayward, R.A. : Current topics in immunology. In : Immunodeficiency. Ed: R.A. Pittmann Press. Bath, pp. 87, 1971.
17. Haider, S.A. : Polymorphonuclear leucocyte count in diagnosis of infection in the newborn. *Arch. Dis. Child.*, 47 : 394, 1972.
18. Humphrey, A.A. : Use of the buffy layer in the rapid diagnosis of septicemia. *Am. J. Clin. Pathol.*, 14 : 358, 1944.
19. Hutter, J.J., et al. : Hematologic abnormalities in severe neonatal necrotizing enterocolitis. *J. Pediatrics*, 88 : 1026, 1976.
20. Jeffrey, H., Mitchison, R., Wigglesworth, J.S. and Davies, P. : Early neonatal bacteraemia. *Arch. Dis. in Childhood*, 52 : 683, 1977.
21. Karnovsky, M.L. : The metabolism of leucocytes. *Semin. Hematol.*, 5 : 156, 1968.
22. Mangurten, H.H. and Le Beam, J.J. : Diagnosis of neonatal bacteremia by a microblood culture technique. *J. Pediatrics*, 90 : 990, 1977.
23. Manroe, B.L., Weinberg, G.A., et al. : The different leucocyte count in the assessment and outcome of early onset neonatal group B strep. Disease. *J. Pediatrics*, 51 : 632, 1977.
24. Manroe, B.L., Weinberg, G.A., et al. : The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. *Pediatrics*, 63 : 89, 1979.
25. Mc Cracken, G.H. and Howard, J.B. : Bacterial and viral infections of the newborn. In : Diseases of the newborn. Eds : A.J. Schaffer and W.E. Every. Fourth Ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia. London, Toronto, pp. 773, 1977.
26. Mc Cracken, G.H. : Neonatal septicemia and meningitis. *Hospital Practice*, 11 : 1976.
27. Mc Cracken, G.H. and Eichenwald, H.D. : Leucocyte function and the development of opsonic and complement activity in the neonate. *Am. J. Dis. Child.*, 121 : 120, 1971.
28. Mc Cracken, G.H., Saff, L.D. et al. : Relation between *E. coli* K<sub>1</sub> caps. antigen and a clinical outcome in neonatal meningitis. *Lancet*, 3 : 246, 1974.
29. Nelson, W.E., Behrman, R.E., Vaughan, M.K. : Textbook of pediatrics. 12. Ed. W.B. Saunders Company, Phil. London, Toronto, pp. 403-405, 1983.
30. Park, B.H. : The use and limitations of the NBT test as a diagnostic aid. *J. Pediatrics*, 78 : 376, 1951.
31. Park, B.H., Fikrig, S.M. and Smithwick, E.M. : Infection and NBT reduction by neutrophils. *Lancet*, 2 : 532, 1968.
32. Park, B.H., Holmes, B., Good, P.A. : Metabolic activities in leucocytes in newborn infants. *J. Pediatrics*, 76 : 237, 1970.
33. Philipp, A.G.S. and Hewitt, J.R. : Early diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatrics*, 56 : 1036, 1980.

34. Pichichero, E.M. and Todd, J.K. : Detection of neonatal bacteremia. *J. Pediatrics*, **94** : 65, 1979.
35. Robbins, J.B. McCracken, G.H., et al. : *E. coli* K<sub>1</sub> caps. Polysaccharide associated with neonatal meningitis. *New England J. Med.*, **290** : 1216, 1974.
36. Serra, G., Schiavoni, S., Grillo, F. : Determinazione di valori standard di attivazione spontanea di PMN e di monociti mediante il test NBT nel neonato. *Minerva Pediatr.*, **32** : 875, 1980.
37. Siegel, J.D., McCracken, G.H. : Sepsis neonatorum. *New England J. Med.*, **304** : 642, 1981.
38. Smith, H. : Leucocytes containing bacteria in plain blood films from patients with septicemia. *Aust. Ann. Med.*, **15** : 210, 1966.
39. Speck, W.T., Fanaroff, A.A., Marshal, K. : Neonatal infections in : Care of the high-risk neonate. Eds : M.H. Klaus, A.A. Fanaroff, Second Ed. W.B. Saunders Co. Phil. Toronto, London, pp. 279, 1979.
40. Squire, E., Favara, B., Todd, J. : Diagnosis of neonatal bacterial infection. *Pediatrics*, **4** : 60, 1979.
41. Tate, D.Y., Carlton, G.T. et al. : Immune thrombocytopenia in severe neonatal infections. *J. Pediatrics*, **98** : 449, 1981.
42. Wilson, H.D. and Eichenwald, H.F. : Sepsis neonatorum. *Ped. Clin. North.*, **21** : 571, 1974.
43. Xanthou, M. : Leucocyte blood picture in ill newborn babies. *Arch. Dis. Child.*, **47** : 741, 1972.
44. Yalçın, I. Yakacıklı, S., Öneş, Ü. : Çeşitli infeksiyon hastalıklarının tanısında NBT testinin değeri. XIII. Türk Ped. Kongresi, Tebliğler Kitabı, İst. Sermet Matbaası, 1974, s. 424.
45. Zipursky, A., Palko, J., Milner, M. and Akenzua, M.B. : The hematolgy of bacterial infections in premature infants. *Pediatrics*, **57** : 389, 1976.

Ayrı baskı için :

Z.A. Medeni  
Trakya Üniversitesi  
Tip Fakültesi,  
Pediatri Anabilim Dalı  
EDİRNE