

## CERRAHİ YENİDOĞANLARDA ANTİBİYOTİK REJİMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Hüseyin Dindar\* Meral Barlas\* Turan Kanmaz\*\* İ. Faruk Özgüner\*\*  
Murat Çakmak\*\* İ. Haluk Gökçora\*\*\* Selçuk Yücesan\*\*\*

Yenidoğanın bağışıklık sistemindeki yetersizliği, prematürite ve intrauterin gelişme geriliği gibi olumsuzluklara cerrahi gerektiren hastalığın bebekleri bakteriyemiye daha açık hale getirmesi, ayrıca cerrahi ve anestezi travmanın eklenmesi bu bebekleri sepsise ileri derecede eğilimli kılmaktadır. Bu ana özellik yenidoğan cerrahisinde antibiyotik kemoterapisinin önemini artırmaktadır (6). Çağdaş yenidoğan cerrahisinin gelişmesinde en önemli unsurlar yenidoğan fizyolojisinin daha iyi anlaşılması, parenteral besleme, sterilitate ve antibiyotik kemoterapisidir. Bununla beraber antibiyotiklerin yaygın ve uygunsuz olarak kullanılmaları, sonuç alamama, direnç gelişimi, yan etkiler, gereksiz ekonomik yük gibi önemli sorunlara yol açmaktadır. Cerrahi yenidoğanlarda hekim sorununun acil olması nedeniyle genellikle kültür çalışmalarından önce antibiyotik tedavisine başlamak zorunda kalmaktadır (6). Bu özellikler gözönüne alındığında antibiyotik tedavisinin gerekliliği, kombine tedavinin gerekliliği, başlama ve sonlandırma zamanları gibi konularında belirli kıstaslara uyulması gerektiği ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada, 1991 yılında cerrahi sorunları nedeniyle Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalında tedavi gören yenidoğanlarda, oluşturulan antibiyotik rejimleri karşılaştırmış ve elde edilen sonuçlar değerlendirilmiştir.

\* A.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi Yard. Doç. Dr.

\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi

\*\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi Prof. Dr.

(VII. Türk Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi'nde sunulmuştur.)

Geliş Tarihi : 11 Kasım 1992

Kabul Tarihi : 28 Mayıs 1993

## GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanede görülen enfeksiyonları belirlemek amacıyla yenidoğanı kontamine etmesi olası olan odaklar belirlenmiş ve retrospektif olarak üretilen mikroorganizmalar ve hangi antibiotiklere duyarlı oldukları ortaya konulmuştur. Bu amaçla idrar, boğaz, vagen ,periton, kan, yara, gaita kültürleri esas alınmıştır. Bu ön incelemenin sonucuna göre yenidoğan antibiotik rejimleri belirlenmiştir. Uygulanan antibiotik rejimleri Ceftazidim + Amikacin, Ceftriaxone + Amikacin, Cefotaxime + Amikacin'den oluşmaktadır. Bu çalışmanın amacı sefalosporinlerin karşılaştırılması olduğundan gram negatifler için sabit bir antibiotik olarak amikacin uygulanan bebekler değerlendirmeye alınmıştır. Bütün rejimlerde antibiotikler yedi gün kullanılmış, daha uzun antibiotik tedavisi gerektirenler değerlendirme dışında tutulmuştur. Cef-tazidim 50 mg/kg/gün, ceftriaxone 50 mg/kg/gün, cefotaxime 100 mg/kg/gün dozunda günde iki kez; amikacin 15 mg/kg/gün tek dozda damar içi yapılmıştır.

Değerlendirilen 42 olgunun 12'si prematür diğerleri term bebeklerden oluşmaktadır. Olguların 30 tanesinde doğumsal anomaliler, 12 tanesinde ise diğer hastalıklar belirlenmiştir (Tablo I). Her

Tablo I : Cerrahi yenidoğanların tanılarına göre dağılımları.

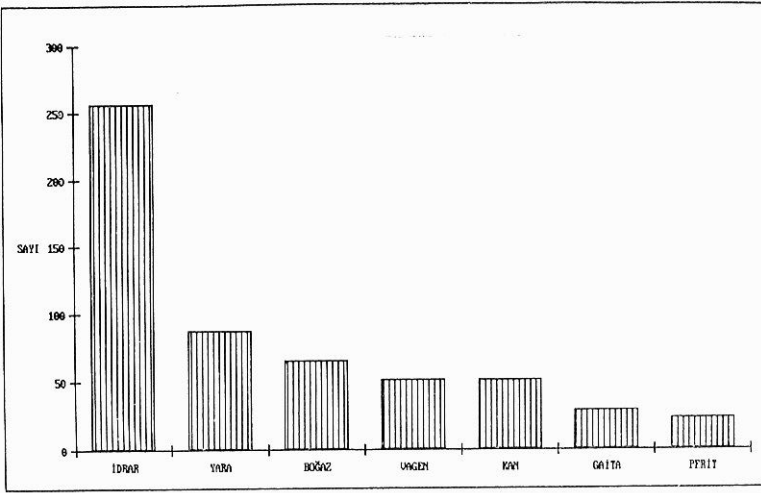
<b>Doğumsal Anomaliler :</b>	
Sindirim Dizgesi Atrezileri	12
Hirschsprung Hastalığı	6
Karın Duvarı Defekti	3
Bilier Atrezi	3
Mekonyum İleusu	3
Doğumsal Diafragmatik Herni	3
<b>Diğer Hastalıklar :</b>	
Nekrotizan Enterokolit	9
Neonatal Pnömotoraks	3

antibiotik rejim grubunda dört sindirim dizgesi atrezisi ve üç neonatal nekrotizan enterokolit, iki Hirschsprung hastalığı bulunmaktadır. Bu gruplarda ayrıca birer karın duvarı defekti, billier atrezi, mekon-

yum ileusu, doğumsal diafragmatik herni, neonatal pnömotoraks dahil edilmiştir. Bu anlamda gruplar arasında homojen bir dağılım sağlanmıştır.

## SONUÇLAR

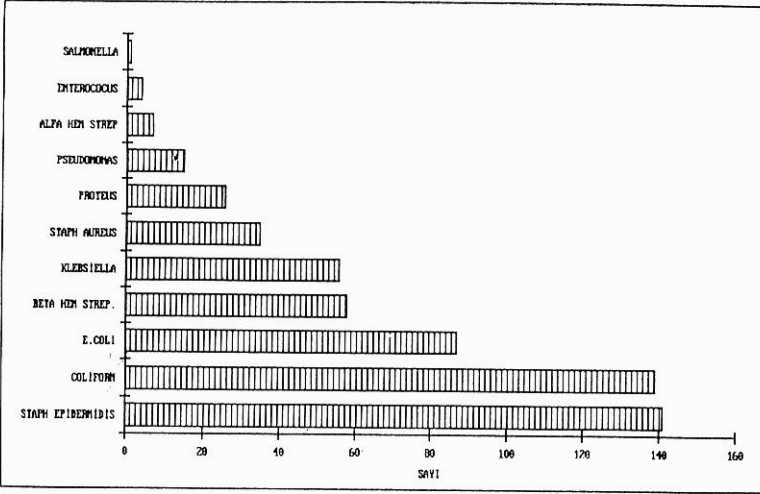
Hastanede görülen enfeksiyonları belirlemek amacıyla; 257'si idrar, 66'sı boğaz, 52'si vagen, 24'ü periton, 52'si kan, 88'i yara, 30'u gaita kültürleri olmak üzere toplam 569 kültür incelenerek üreyen mikroorganizmalar ortaya konulmuştur (Şekil 1).



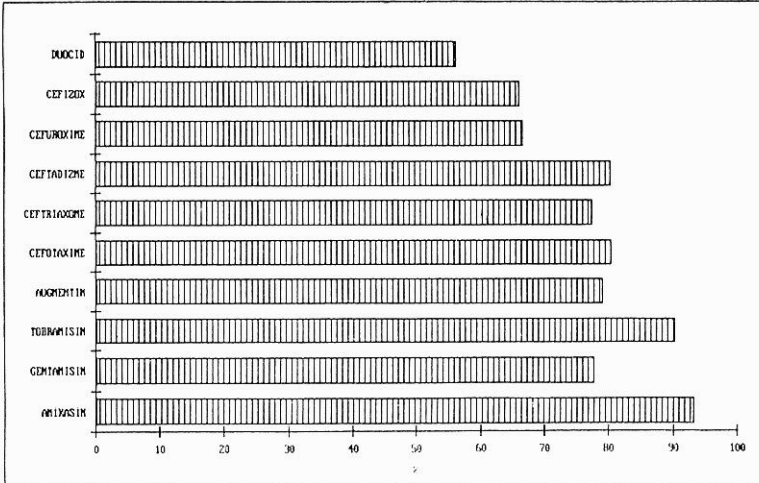
Şekil 1 : Hastanede görülen enfeksiyonları belirlemek amacıyla değerlendirilen kültürler

Alınan toplam 569 kültürden 226'sında E. Coli, 141'inde Staf. Epidermitis, 58'inde Beta Hemolitik Streptokok, 56'sında Klebsiella, 35'inde Staf. Aureus, 26'sında Proteus, 15'inde Psödomonas, 7'sinde Alfa Hemolitik Streptokok, 4'ünde Enterokok ve 1'inde Salmonella üremiştir (Şekil 2).

Kültüre göre oluşturulan antibiyogram sonuçlarıyla, genel duyarlılık oranları % 70 üzerinde olan ve yenidoğanda güvenle kullanılabilen antibiyotikler Cefotaxime, Ceftriaxone, Augmentin, Tobramicine, Gentamicine ve Amikacin olarak bulunmuştur (Şekil 3). Uygulanan antibiyotik rejimleri Cefazidime + Amikacin, Ceftriaxone + Amikacin, Cefotaxime + Amikacin şeklindedir. Uygulanan antibiyotik rejimlerinin sonuçları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo



Şekil 2 : Hastanede görülen enfeksiyonları belirlemek amacıyla değerlendirilen kültürlerde üreyen mikroorganizmalar



Şekil 3 : Hastanede görülen enfeksiyonlarda üretilen mikroorganizmaların duyarlı oldukları antibiyotikler (Yenidoğanlarda güvenle kullanılabilenler ve ön çalışmada % 70'in üzerinde duyarlılık gösterenler esas alınmıştır).

II). Koruyuculuk oranları, yaşayan ve primer hastalığa bağlı olarak ölen hastaların, aynı antibiyotik rejimi uygulanan toplam hastalara bölümüne göre bulunmuştur (5).

Tablo II : Antibiyotik rejimlerinin koruyuculuk oranları. Yaşayan ve primer hastalığa bağlı olarak ölen hastaların toplam hastalara yüzde oranları (5).

	CFTZM + A	CFTRIAX + A	CFTXM + A	TOPLAM
Yaşayan	10	8	9	27
Hastalığa Bağlı Ölen	3	3	3	9
Sepsise Bağlı Ölen	1	3	2	6
TOPLAM	14	14	14	42
3600/42				
Koruyuculuk (%) :	92.86	78.57	85.71	85.71

### TARTIŞMA

Yenidoğan immünitesi yetersizdir ve intestinal immünite henüz oluşmamıştır. Yaşamın ilk haftalarında deri yolu ile sepsise girebilmektedirler. Prematüritesi ve intrauterin gelişme geriliği olanlar çok daha fazla risk altındadırlar. Bunlara ek olarak cerrahi ve anestezi travma immüniteyi ayrıca baskılamaktadır. İntestinal distansiyonla seyreden patolojilerde yenidoğan immünitesi ayrıca zarar görmektedir. Yenidoğanlarda intestinal tıkanıklık olduğunda barsakta distansiyon, doku basıncında artma ve sonuç olarak kan akımının azalmasıyla doku iskemisi ortaya çıkmaktadır. Yenidoğanda doku iskemisi erişkinlerden daha şiddetli seyrederek, koruyucu müküs sekresyonunu azaltmakta ve bakteriyemi arttırarak sepsise ya da ağır enfeksiyonlara yol açmaktadır. Yenidoğanda doku iskemisi sonrasında ATP gerektiren transportta yavaşlama erişkinlere göre daha fazladır. Buna bağlı olarak besinler lümende daha fazla kalmakta ve aşırı bakteriyel çoğalmayla bakteriyemi ve sepsis oranı yükselmektedir. Bu nedenle yenidoğanda cerrahi sınırlarda intestinal distansiyon antibiyotik koruması gerektirmektedir (2,6,9). Hospitalize edilen risk altındaki yenidoğanlarda mutlaka boğaz, gaita, kesi yeri, stoma, idrar, nazogastrik aspirat ve kan kültürleri alınmalıdır. 24 saat kültür için laboratuvar olanakları ve L formları ile anaeroblara uygun vasatlar bulunmalıdır.

Çalışmada uygulanan antibiyotik rejimlerinin genel duyarlılık oranlarının yüksek olması, yenidoğanda koruyucu ve tedavi edici olarak bu antibiyotiklerin kullanılabilirliğini göstermektedir. Yapılan kültürlerde en fazla üreyen patojen olan E. Coli'ye karşı, özellikle Gram (—) spektrumu geniş ilk yarısentetik aminoglikozit olan Amikasin'in etkinliği bilindiğinden bu antibiyotik her üç rejimde birden başarısını göstermiştir. Ayrıca Amikasin çok hızlı bakterisid etkiye sahip olan bir antibiyotiktir (8). Klinikte ilk kullanılan 3. kuşak sefalosporin olan Cefotaxime, Gr (—) aerobik basillerde, enterik basillerde ve Stafilokoküs Aureus'ta yararlı bulunmuştur. Gr (—) spektrumu Cefotaxime gibi olan Ceftriaxone, yarı ömrünün uzunluğu açısından kullanım kolaylığı getirirken, plazma proteinlerine % 95 oranında bağlanabildiğinden, indirekt hiperbilirübinemili yenidoğanlarda kullanım yeri sınırlı olmasına karşın diğer klinik olgularda olumlu sonuçlar ortaya koymuştur (4,7). Gram (—) ve (+) mikroorganizmaların salgıladıkları enzimlere dayanıklılığı ve antipsodomonal etkinliği yüksek olan Ceftazidim'in koruyuculuğunun ve tedavi edici işlevinin diğer sefalosporinlerden daha fazla olduğu bildirilmektedir (1,2,3,7).

Genel olarak enfeksiyon ajanı bilinmediğinden, yenidoğanlardaki enfeksiyonlarda tercih edilen Ceftazidime'in cerrahi işlem geçiren yenidoğanlarda da koruyuculuğunun uygulanan rejimlerdeki diğer ajanlara göre daha uygun olduğu ortaya çıkmaktadır.

Sonuç olarak Ceftazidim + Amikasin, Ceftriaxone + Amikasin, Cefotaxime + Amikasin, antibiyotik rejimleri cerrahi yenidoğanlarda koruyucu olarak kullanılmışlar. İstatistiksel kesin değerler alınmamasına rağmen izlenen gruplarda değişik sonuçlar alınmıştır. Kesin bir farklılık belirlemek mümkün olamamaktadır.

## ÖZET

Cerrahi yenidoğanlarda koruyucu amaçla kullanılabilen antibiyotiklerin uygun seçimini yapmak amacıyla, hastanelerde alınan kültürlerde üreyen mikroorganizmalar ve duyarlı oldukları antibiyotikler belirlenmişler, bu antibiyotiklerden yenidoğanlarda kullanımları uygun olan, Gr (—) ler için Amikasin, Gr (+) için Ceftazidime, Ceftriaxone ve Cefotaxime seçilerek : Ceftazidime + Amikasin, Ceftriaxone + Amikasin ve Cefotaxime + Amikasin şeklinde antibiyotik grupları oluşturulmuştur. Bu rejimler mümkün olduğunca homojen olarak gruplandırılan 42 yenidoğanda uygulanmış ve Ceftazidime +

Amikasin grubunda % 92.8, Ceftriaxone + Amikasin grubunda % 78.6 ve Cefotaxime + Amikasin grubunda % 85.7 oranlarında koruyuculuk sağlandığı görülmüştür. Değişik özellik ve mikroorganizmalarda yapılan bu karşılaştırmada sayıların azlığı nedeniyle istatistik inceleme yapılamamıştır.

Anahtar Kelimeler : Cerrahi yenidoğan, Enfeksiyon, Antibiyotik koruması.

## SUMMARY

### (Antibiotic Coverage in Surgical Neonates, a Comparison of Ceftazidime, Ceftriaxone and Cefotaxime)

In order to define the appropriate antibiotics for surgical neonates, causative microbial agents of domestic infection and sensitive antibiotics to these agents has been evaluated retrospectively for 6 months period in Ankara University Cebeci Hospitals. Amikacin for gram negatives and Ceftadizime, Ceftriaxone, and Ceftadizime for gram positives has been preferred due to their safeness in usage in surgical neonates and results of preliminary study of antibiograms. Three regimens of antibiotics has been used in almost homogen 42 surgical, neonates. As far as concerned the sepsis and wound infection, the coverage rate of Ceftadizime + Amikacin was 92.8 %, while Ceftriaxone + Amikacin and Cefotaxime + Amikacin have a rate of 78.57 % and 85.71 % respectively.

Key Words : Surgical neonate, Infection, Antibiotic coverage.

## KAYNAKLAR

1. De Louvois J Mulhall A : Ceftazidime in the treatment of neonates. Neonatal Therapy : Un update Excerpta Medica, Amsterdam sayfa 249-263, 1986.
2. Engel RR Virning NL Hunt CE et al : Origin of mural gas in necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res* 7 : 292-299 1973.
3. Fanos V Fostini R Chiaffoni GP Perdoni G Lorenzetto P Padovani E M: Ceftazidime : Clinical efficacy, antibacterial activity and tolerance in the treatment of neonatal infections. *Current Therapeutic Research* 38 : 640-645, 1985.
4. Gulian JM Gonard V Dalmaso C Palix C : Bilirubin displacement by ceftriaxone in neonates : Evaluation by determination of «free» bilirubin and erythrocyte-bound bilirubin. *J Antimicrob Chemother* 19 : 823-829, 1987.

5. Hazebroek FWJ Tibboel D Leendertse-Verloop K Bos AP Madern GC Molenaar JC : Evaluation of Mortality in Surgical Neonates Over a 10-Year Period : Nonpreventable, Permissible, and Preventable Death. *J Pediatr Surg* 26 : 1058 - 1063, 1991.
6. Kesler RW Guhlow LJ Saulsbury FT : Prophylactic Antibiotics in Pediatric Surgery, *Pediatrics* 69 : 1-3, 1982.
7. Low DC Bissenden JG Wise R : Ceftazidime in neonatal infections. *Arch Dis Child* 60 : 360-364, 1985.
8. Stanford TS Ram Y : Treatment of Pediatric Infections with Amikacin as First - Line Aminoglycosyde. *Am J Med* 79 : 43-50, 1985.
9. Touloukian RJ : Etiologic role of the circulation. Neonatal Necrotizing Enterocolitis. *Monographs in Neonatology*. Brown EG, Sweet AY (eds). New York, Grune & Stratton, 41-55, 1980.