

Geç Başlangıçlı Yenidoğan Sepsisi Tanısına Hematolojik Bulgular ve C-Reaktif Proteinden Oluşan Skorlama ile Yaklaşım

Emin Ünüvar¹, Asuman Çelenk Çoban²

Özet: Geç başlangıçlı yenidoğan sepsisinin erken tanısında laboratuvar bulgularından oluşan bir skorlama sisteminin yararı incelendi. Çalışmaya yaşamın 5-30. günleri arasında sepsis klinik bulgularının gözlemlendiği 40 minör yenidoğan alındı. Lökosit sayısı, immatür/total nötrofil oranı (I/T), immatür/matür nötrofil oranı (I/M), trombosit ve band sayısı, serum C-reaktif protein (CRP) düzeyi tanı anında saptandı. Hemokültürde % 45 oranında bakteriyemi gösterilebildi (n=18). Hemokültürde üreme olan grupta I/T oranının >0.2 olması, lökopeni ve yüksek CRP bulgusunun sıklığı üreme olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.01$; $p<0.05$ ve $p<0.01$). Patolojik I/T oranı, lökopeni, trombositopeni, CRP, lökositoz ve lökosit dejeneratif değişiklikleri ile bir skorlama yapıldı. Şüpheli sepsis klinik bulguları olan yenidoğanlarda skorun 3 veya daha yüksek bulunması % 83 duyarlılığa, % 78 özgüllüğe, % 78 pozitif tahmin değerine ve % 85 negatif tahmin değerine sahipti. En az üç parametrenin pozitifliği, hemokültürde üreme olan grupta anlamlı olarak farklıydı ($p<0.01$). Belirtilen bu skorlama sistemi ile geç başlangıçlı yenidoğan sepsisinin erken tanısını daha doğru bir yaklaşım yapılabileceği görülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Yenidoğan sepsisi, hematolojik bulgular, C-reaktif protein, infeksiyon tanısı.

Summary: Scoring system in early diagnosis of late-onset sepsis. In this study the value of a hematologic scoring system in combination with high serum C-reactive protein (CRP) was evaluated in the early diagnosis of neonatal sepsis. Forty term newborn infants with clinical suspected sepsis were included. Leukocyte counts, immature/total neutrophil ratio (I/T), immature/mature neutrophil ratio (I/M), thrombocyte and band counts and CRP level were examined. Eighteen patients had positive blood culture (45%). In this group the frequency of high I/T ratio (>0.2), leukopenia and high CRP level (>0.8 mg/dl) were significantly higher than those in the group with negative blood cultures ($p<0.01$; $p<0.05$ and $p<0.01$, respectively). A scoring system including some hematologic findings and high CRP level was developed. We found that scores of ≥ 3 had a sensitivity of 83%, specificity of 78%, positive predictive value 78% and negative predictive value 85% in the diagnosis of proven sepsis. Scores ≥ 3 were significantly associated with a positive blood culture ($p<0.01$). Our findings suggest that the use of a scoring system is helpful for early detection of neonatal septicemia.

Key Words: Neonatal sepsis, hematologic findings, C-reactive protein, diagnosis of infection.

Giriş

Yenidoğan sepsisi günümüzde önemli bir neonatal morbidite ve mortalite nedenidir (1-5). Antibiyotiklerin kullanıma girmesiyle mortalite oranında bir düşüş görülmüşse de % 10-40 gibi oldukça yüksek düzeydedir (5-7). Yenidoğan sepsisinin hızlı bir klinik seyri olmasına karşın, başlangıç bulguları hastalık için özgül değildir. Risk faktörlerinin bilinmesi tanıya yönlendirici olabilmektedir. Kesin tanı hemokültür sonucu ile konulabilmektedir (8). Ancak bu denli hızlı hastalıkta, hemokültür en iyi yöntemlerle dahi 24-48 saatte sonuçlanmaktadır. Spesifik olmayan klinik bulgular yanında yardımcı laboratuvar incelemeleri hekimi tanıya yaklaştırmaktadır. En sık olarak hematolojik bulgulardaki değişiklikler ve akut faz proteinlerindeki yükselme kullanılmaktadır (9-11). Bu çalışma ile geç başlangıçlı yenidoğan sepsisinin erken tanısında kullanılacak laboratuvar bulgularından oluşan bir skorlama sisteminin geliştirilmesi amaçlandı.

Yöntemler

Çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, şüpheli sepsis klinik bulguları olan (ateş, emmeme, syanoz, apne, hipotoni vb.) 40 yenidoğan alındı. Olgularda göz önünde bulundurulacak kriterler şunlardı: [1] postnatal 5. gününü doldurmuş olmak; [2] daha önce hiçbir antibiyotik tedavisi almamış olmak; [3] gestasyon yaşının ≥ 38 ve < 42 hafta olması; [4] doğum tartısının > 2500 gr olması.

Tüm olgular İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tedavi gördüler. Her olguda tedaviye baş-

lanmadan önce hemokültür, beyin-omurilik sıvısı (BOS) kültürü, genel durumu uygun olan hastalarda da idrar kültürü alındı. Hemokültür için "Hemoline" (bio-Merieux, France) kullanıldı. Bu kültür ortamı piridoksin, hemin ve nikotinamidden zengindi. Kültür ortamları 24., 48. saatte ve 15. günde üreme yönünden değerlendirildi. Olguların tümünden yatışlarında lökosit ve trombosit sayısı, periferik kan yaymaları yapıldı. Toksik granülasyon ve vakuolizasyon gibi dejeneratif değişiklikler kaydedildi. Total nötrofil sayısı, immatür/total nötrofil oranı (I/T), immatür/matür nötrofil oranı (I/M), band sayısı saptandı. I/T oranının ≥ 0.2 olması patolojik olarak alındı. Trombosit sayısının $< 150.000/\text{mm}^3$ olması trombositopeni olarak değerlendirildi (11). Serum C-reaktif protein (CRP) düzeyi 1,2,3 ve 10. günlerde türbidimetrik yöntemle kantitatif olarak saptandı (12). Düzey > 0.8 mg/dl ise patolojik olarak değerlendirildi. CRP'nin tepe değerine ulaştığı zaman araştırıldı. Her bir bulgunun tanı yönünden duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif ve negatif tahmin değerleri belirlendi (13). Hemokültürde üreme olan ve olmayan grupların değerlerinin anlamlılığı χ^2 testi ile incelendi ve Yates düzeltilmesi yapıldı.

Sonuçlar

Yaşları 5-30 gün arasında değişen olguların (ortalama: 10.1 ± 1.4 gün) doğum tartısı ortalaması 3150 ± 130 gr (dağılım 2940-3890), gestasyon yaşı ortalaması ise 39.7 ± 0.2 (dağılım 38.1-41.6) hafta idi. Olguların 19'u kız (% 48), 21'i erkekti (% 52). Hemokültüründe üreme olan ve olmayan gruplar arasında doğum tartısı, boy, gestasyon yaşı, cins, doğum yeri, doğum şekli yönünden anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 1).

Olguların 18'inde hemokültürde üreme saptandı (% 45). 10. günde alınan hemokültürlerin hiçbirisinde üreme olmadı. Hemokültürden en sık izole edilen bakteri *Klebsiella pneumoniae* idi

(1) İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul

(2) İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Çapa-İstanbul

Tablo 1. Olgular ile İlgili Genel Özellikler

	Hemokültürde üreme olanlar (n=18)	Hemokültürde üreme olmayanlar (n=22)	P
Doğum tartısı, gr	3100±118	3190±132	AD*
Boy, cm	50.8±2	52.1±3	AD
Gestasyon yaşı, hafta	39.4±0.3	39.8±0.2	AD
Postnatal yaş, gün	9.6±2.4	10.2±1.8	AD

* AD: Anlamlı değil

Tablo 2. Hemokültürden İzole Edilen Bakterilerin Olgulara Göre Dağılımı (n=18)

Bakteri	n	(%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	(38)
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	(27)
Koagülaz-negatif stafilokok	2	(12)
<i>Enterobacter</i> cinsi bakteriler	3	(16)
<i>Escherichia coli</i>	1	(7)

(Tablo 2). Tüm olguların altısında BOS'ta menenjit bulgusu saptandı, ancak 1 olguda bakteri izole edilebildi (*Staphylococcus aureus*).

Hemokültürde üreme olan grupta en sık yüksek I/T oranı saptandı (% 77). Bunu trombositopeni, lökopeni, lökositoz ve lökosit dejeneratif değişiklikleri izlemekteydi. Tanı anında iki grup arasında I/T, CRP yüksekliği lökopeni sıklığı açısından anlamlı bir fark mevcuttu (Tablo 3). Hematolojik bulgular arasında tanıda en yüksek duyarlılık patolojik I/T oranı ile yüksek CRP düzeyindeydi (% 78, % 83) (Tablo 4).

Skorlama sistemi: Sepsis düşünülen yenidoğanda tanımlanabilecek laboratuvar parametreleri ile bir skorlama yapıldı (Tablo 5). Bu skorun 3 olması durumunda hemokültürde üreme olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı bir fark mevcuttu ($p<0.01$). Skorun 3 olması hali (yüksek I/T+yüksek CRP+trombositopenininin bir arada olması gibi) tanıya yaklaşımda % 83 duyarlılığa, % 81 özgüllüğe, % 78 pozitif tahmin değerine ve % 85 negatif tahmin değerine sahipti.

İrdeleme

Yenidoğan sepsisinin tanısı klinik bulgulara dayanmalı ve laboratuvar bulgularıyla da desteklenmelidir. Klinik bulguların varlığı ile sepsis düşünülen bir yenidoğanda "hemokültür negatif kalcıncaya kadar antibiyotik almalıdır" ilkesi halen geçerliliğini sürdürmektedir (3,4).

Tablo 3. Tanı Anındaki Laboratuvar Değerleri

Bulgu	Hemokültürde Üreme Olanlar (n=18)	Hemokültürde Üreme Olmayanlar (n=22)	P
Lökopeni <500/mm ³	8 (% 44)	4 (% 18)	<0.05
Lökositoz >20 000/mm ³	8 (% 44)	10 (% 45)	AD
CRP>0.8 mg/dl	15 (% 83)	8 (% 36)	<0.01
I/T* >0.2	14 (% 78)	11 (% 50)	<0.01
Trombositopeni <150 000/mm ³	10 (% 55)	8 (% 36)	AD
Lökosit dejeneratif değişiklikleri	4 (% 22)	7 (% 31)	AD

* I/T: İmmatür/total nötrofil

Tablo 4. Tanı Anında Laboratuvar Bulgularının Yorumu

Bulgu	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Lökopeni	44	81
Lökositoz	44	54
CRP	83	63
I/T	78	82
Trombositopeni	55	64
Lökositoz dejeneratif değişiklikleri	22	90

Tablo 5. Sepsis Skorlama Sistemindeki Parametreler

Parametre	Puan
Lökopeni	1
Lökositoz	1
I/T	1
CRP	1
Trombositopeni	1
Lökosit dejeneratif değişiklikleri	1
Toplam	6

Öncelikle geç neonatal dönemdeki sepsis olgularını değerlendirmeye alan bu çalışmadaki, olgu popülasyonu sınırlarının net olarak belirlenmesine karşın, sayı olarak yetersizdi. Ancak olguların sepsis yönünden riskli değil, sepsis klinik bulgularının gözleendiği yenidoğanlar olduğu unutulmamalıdır.

Sepsis klinik bulgularının gözleendiği yenidoğanlarda % 45 oranında bakteriyemi saptanabildi. Bu sonuç hemokültür alınma anındaki kan bakteri koloni sayısı ile sıkı ilişkilidir. Koloni sayısı ne kadar yüksek ise o oranda bir pozitiflik saptanabilmektedir. Hemokültür sonuçlarında saptanan bakteriler birimizde gözlenen geç neonatal dönem sepsis etkenleri ile uyumlu idi.

Hematolojik bulguların tanı yönünden anlamlılığı incelendiğinde en yüksek duyarlılık I/T oranındaydı. Benueck ve arkadaşları (14)'nin yenidoğan sepsisi tanısında en etkin parametre olarak bildirdikleri yüksek I/T oranı çalışmamızda da en yararlı bulgu olarak belirlendi.

Hemokültür sonuçları geç gelmekte ve her zaman bakteriyemi-yi saptayamamaktadır. Bildirilen bu laboratuvar bulgularından hiçbirinin tek başına sepsis tanısı koydurabilme etkinliği güçlü değildir. Bu nedenle yapılabilecek bir skorlama faydalı olacaktır. Skorlama basit, anlaşılır, kesin ve kısa sürede uygulanabilir olmalıdır. Çalışmamızda da bu kriterler göz önünde bulundurulmuştur. Bildirilen skorlama parametreleri basit bir laboratuvarıda hemen her zaman değerlendirilebilir. Ancak bu skorlamayı sepsis tarama yöntemi olarak kullanmak yanıltıcı olacaktır. Çünkü sepsis klinik bulgularının olduğu "şüpheli sepsis" olgularında faydalıdır. Bu çalışmanın sonuçları Philip ve arkadaşları (9)'nin geç yenidoğan sepsisi tanısı için bildirdikleri lökosit sayısı, I/T, CRP, mini eritrosit sedimentasyon hızı parametrelerden oluşan çalışmanın sonuçları ile benzerdi. En etkin bulgular I/T oranındaki yükseklik ile yüksek serum CRP düzeyi olarak bildirilmiştir. Rodwell ve arkadaşları (16) yenidoğan sepsisi erken tanısına ulaşmada I/T, total polimorf nüveli lökosit sayısı, I/M, band sayısı, trombosit sayısı ve lökosit dejeneratif değişikliklerinden bir skorlama bildirmişlerdir. Sepsis tanısına ulaşmada salt hematolojik bulgular yerine bildirilen skorlamanın önemine dikkat çekmişlerdir. 1982'de Töllner (17) klinik bulgulara dayanan bir skorlama bildirmişti. Olgularımızda klinik skorlama yapılamadı. Çünkü çalışmaya sepsis klinik bulgularının olduğu yenidoğanlar alınmıştı. Töllner'in bildirdiği skorlama sepsis yönünden riskli yenidoğanlara uygulanabilir. Bütün bu skorlamaların ortak özellikleri akut faz proteinlerindeki değişimlere dayanması ve hematolojik bulgulardan oluşmasıdır (8,18).

Sonuç olarak, sepsis düşünölen yenidoğanlarda bu skorlama ile erken tanıya daha doğru bir yaklaşım yapılabilir. Skorun 3 olması % 83 duyarlılığa, % 81 özgüllüğe sahiptir. En etkin bulgular yüksek I/T oranı, lökopeni ve serum CRP düzeyi yüksekliğidir. Doğru tanıya erken yaklaşımla gereksiz antibiyotik kullanımı azaltılabilir ve dirençli suşların gelişimine de engel olunabilir.

Kaynaklar

1. Bennet R. The outcome of neonatal septicemia during fifteen years. *Acta Paediatr* 1989; 78: 40-4
2. Gerdes JS. Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 1991; 18: 361-81
3. Gotof SP. Neonatal sepsis. In: Behrman RE, ed. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 14th ed. Philadelphia:WB Saunders, 1992: 501-5
4. Joseph W, Polin RA. Neonatal sepsis, progress in diagnosis and management. *Drugs* 1988; 36: 784-800
5. Klein JO, Marcy SM. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS ed. *Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant*. Philadelphia: WB Saunders, 1990: 601-56
6. Siegel JD, McCracken HGJr. Sepsis neonatorum. *N Engl J Med* 1981; 642-7
7. Siegel JD. Neonatal sepsis. *Semin Perinatol* 1985; 9: 20-8
8. Kite P, Millar MR, Gorham P, et al. Comparison of five tests used in diagnosis of neonatal sepsis. *Arch Dis Child* 1988; 63: 639-46
9. Philip AGS. Detection of neonatal sepsis of late onset. *JAMA* 1982; 247: 489-92
10. Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, et al. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. *J Paediatr* 1979; 95: 89-98
11. Corrigan J. Thrombocytopenia. A laboratory sign of septicemia in infants and old children. *J Paediatr* 1974; 85: 219-21
12. Shorthland DB, MacFaydan U, Elaton A, et al. Evaluation of C-reactive values in neonatal sepsis. *J Perinat Med* 1990; 18: 157-63
13. Feinstein AR. On the sensitivity, specificity and discrimination of diagnostic tests. *Clin Pharmacol Ther* 1974; 17: 104-16
14. Benuck I, David RJ. Sensitivity of published neutrophil indexes in identifying newborn infants with sepsis. *J Paediatr* 1984; 105: 977-81
15. Eugene A. Serum C-reactive protein and problems of newborn infants. *J Paediatr* 1982; 101: 438-40
16. Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI, et al. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Paediatr* 1988; 761-7
17. Töllner U. Early diagnosis of septicemia in the newborn. *Eur J Paediatr* 1982; 138: 331-7
18. Philip AGS. Decreased use of antibiotics using a neonatal sepsis screening technique. *J Paediatr* 1981; 98: 795-9
19. Christensen RD, Rothstein G. Exhaustion of mature marrow neutrophils in neonatal sepsis. *J Paediatr* 1980; 96: 316-8
20. Engle WD, Rosenfeld CR. Neutropenia in high risk neonates. *J Paediatr* 1984; 105: 982-6
21. Haider SA. Polymorphonuclear leucocyte count in diagnosis of infection in the newborn. *Arch Dis Child* 1972; 47: 394-5
22. Klein JO. Bacteriology of neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 778-80
23. Mahmoud MM, McCracken G, Jr. Neonatal septicemia and meningitis. In: Rudolph A, ed. *Rudolph's Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Prentice-Hall, 1991: 551-9
24. Philip AGS, Hewitt JR. Early diagnosis of neonatal sepsis. *J Paediatr* 1981; 65: 1036-41
25. Vesikari T, Janas M, Gronroos P, et al. Neonatal septicemia. *Arch Dis Child* 1985; 60: 542-8