

RUTIINIVERIKOKEIDEN MERKITYS VASTASYNTYNEIDEN
INFEKTIODIAGNOSTIIKASSA

Maija Pietinalho
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Tammikuu 2012

Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö

Maija Pietinalho: Rutiiniverikokeiden merkitys vastasyntyneiden infektiodiagnostiikassa

Kirjallinen työ, 11 s.
Ohjaaja: Outi Tammela

Tammikuu 2012

Avainsanat: vastasyntyneen infektion oireet, C-reaktiivinen proteiini, verenkuvat, I/T-suhde

Tausta ja tavoite:

Tampereen yliopistollisessa sairaalassa (TAYS) vastasyntyneen infektioriski arvioidaan kohonneeksi, jos äidillä on tiettyjä infektioriskitekijöitä. Näitä vastasyntyneitä seurataan ensimmäisen 48 tunnin ajan tarkemmin. Tutkimuksessa ”Rutiiniverikokeiden merkitys vastasyntyneiden infektiodiagnostiikassa” oli tavoitteena arvioida C-reaktiivisen proteiinin (CRP) määrityksen tarpeellisuutta päätettäessä sellaisten vastasyntyneiden hoidosta, joilla infektioriski on kohonnut.

Tutkimusasetelma:

Tämä tutkimus oli retrospektiivinen kohorttitutkimus, jossa aineistona oli TAYS:ssa vuonna 2007 infektion hoidossa olleet vastasyntyneet. Aineisto jaettiin tarkastelua varten hoitoon otettaessa oireisiin ja hoitoon otettaessa oireettomiin, joita vertailtiin infektion kehittymisen ja hoidon keston suhteen.

Tulokset:

Infektion hoitoon otettaessa oireisia vastasyntyneitä oli aineistossa 257 ja oireettomia 29. Hoitoon otettaessa oireiset ja hoitoon otettaessa oireettomat eivät merkitsevästi eronneet toisistaan CRP:n merkittävän nousun suhteen (korkein CRP >10 mg/l). Aineistossa 72:llä oli ensimmäinen CRP koholla (>10 mg/l) ja 214:lla ensimmäinen CRP oli matala (<10 mg/l). Hoitoon otettaessa oireiset ja hoitoon otettaessa oireettomat eivät merkitsevästi eronneet antibiootihoidon pituuden (yli tai alle neljä päivää) suhteen, mutta hoitoon otettaessa oireisia hoidettiin useammin alle neljä päivää.

Johtopäätökset:

Noin joka kymmenennellä CRP-arvoa nostavan infektion kehittäneellä vastasyntyneellä ei ollut hoitoon otettaessa oireita, eli ilman CRP:n määrittystä 10 % infektioista olisi jäänyt diagnosoimatta varhaisessa vaiheessa. Tulos puoltaa sellaisten vastasyntyneiden, joiden infektioriski on kohonnut, infektiodiagnostiikassa TAYS:ssa käytössä olevia periaatteita.

SISÄLLYS

1 JOHDANTO	1
2 KÄSITTELY	3
2.1 Aineisto	3
2.2 Tutkimusmetodi	4
3 TULOKSET	4
4 POHDINTA	8
5 JOHTOPÄÄTÖKSET	10
LÄHTEET	11

1 Johdanto

Varhain alkava neonataalisepsis on ensimmäisten 72 tunnin aikana vastasyntyneelle kehittyvä vakava infektio. Sepsiksen ilmaantuvuus vastasyntyneillä, joiden syntymä on sujunut ongelmitta, on 0,8–1,2 1 000 syntynyttä kohden (1, 2). Neonataalisepsiksen diagnostiikka on silti keskeinen kliininen haaste, koska taudin kulku on nopea ja hoitamattomana sepsis johtaa merkittävään kuolleisuuden ja sairastavuuden kasvuun. Yleisesti hyväksytty käytäntö on, että kaikille oireileville vastasyntyneille tehdään sepsistä arvioiva tutkimus ja antibioottihoito aloitetaan varhaisessa vaiheessa (3, 4). Vastasyntyneen sepsikseen viittaavia kliinisessä tutkimuksessa havaittavia oireita ovat ärhäkkyys, käsittelyarkuus, vaisuus ja keltaisuus (5). Lisäksi kuume (lämpö $>37,5\text{ }^{\circ}\text{C}$) ja alilämpö (lämpö $<36,5\text{ }^{\circ}\text{C}$) voivat viitata infektiin (5). Sepsisarviota tehtäessä on tärkeää havainnoida verenkierron ja hengityksen tilaa. Takypnea (hengitystaajuus $>60/\text{min}$), alhainen hengitystaajuus (hengitystaajuus $<40/\text{min}$), hengitystauot, lisähapen tarve, bradykardia (syke $<100/\text{min}$), takykardia (syke $>140/\text{min}$), huono äärisverenkierto ja matala verenpaine (keskipaine pienempi kuin raskaudenkesto viikoissa) voivat olla infektion oireita (5). Syömisongelma saattaa viitata tajunnantason häiriöön ja siten infektiin (5). Kaikilla neonataalisepsikseen sairastuvilla vastasyntyneillä ei kuitenkaan ole syntymän yhteydessä oireita, ja toisaalta oireiden ilmaannuttua sepsis saattaa tunneissa kehittyä henkeä uhkaavaksi (6). Siksi on tärkeää tunnistaa ne vastasyntyneet, joilla on suurentunut riski sairastua neonataalisepsikseen. Tutkimuksissa on havaittu, että tietyt äitiin liittyvät tekijät lisäävät vastasyntyneen infektoriskiä. Tällaisia tekijöitä ovat kalvojen puhkeaminen vähintään 24 tuntia ennen synnytystä, äidin kuume synnytyksen aikana, enneaikainen tai yliaikainen synnytys, äidin Streptococcus Agalactiae -antigeenipositiivisuus (SAGA-positiivisuus), äidin saama antibioottihoito synnytyksen aikana ja epiduraalipuudutus (7, 8). Eräässä tutkimuksessa havaittiin enneaikaisen ja yliaikaisen synnytyksen, epiduraalipuudutuksen, kalvojen enneaikaisen puhkeamisen ja äidin synnytyksen aikaisen kuumeen olevan selvästi infektiota ennustavia tekijöitä (7).

Sepsisdiagnoosi varmistetaan veriviljelyllä. Neonataalisepsiksen yleisimmät aiheuttajat ovat Streptococcus Agalactiae ja Escherichia Coli (E. Coli) (8). Veriviljelytuloksen saaminen kestää kuitenkin useita päiviä, joten hoidon aloittamisen arvio ei voi perustua viljelytulokseen.

Sepsiksen oireiden epäspesifisyys ja hoitamattoman sepsiksen ennusteen vakavuus johtavat helposti yli diagnostiikkaan ja turhiin antibioottihoitoihin. Empiirinen antibioottihoito saattaa johtaa jopa 30 terveen vastasyntyneen hoitoon jokaista infektiota todella sairastuneen antibioottihoitoa kohden (9–11). Vastasyntyneen infektiodiagnostiikassa käytetään laboratoriokokeita kliinisen kuvan tukena. Diagnostiikkaan kaivattaisiin ennen kaikkea sensitiivinen, mutta toisaalta myös spesifinen infektiomarkkeri. Monessa tutkimuksessa on selvitetty hematologisten testien, akuutin vaiheen proteiinien, immunologisten välittäjäaineiden ja solun pintaproteiinien käytettävyyttä vastasyntyneen infektiodiagnostiikassa. On havaittu, että C-reaktiivinen proteiini (CRP) nousee hitaasti infektion alussa ja sen sensitiivisyys sepsisarviota tehtäessä on 60 % (6). CRP:n määrittäminen 24:n ja 48 tunnin kuluttua kuitenkin nostaa sensitiivisyyttä (82 % ja 84 %) (6). CRP:n spesifisyys ja positiivinen odotusarvo on kaikilla määrittämissä hetkillä 93–100 % (6). CRP:a voidaankin pitää spesifisenä, mutta myöhäisenä infektiomarkkerina (6). Interleukiini-6 (IL-6) on tärkeä sytokiini varhaisessa puolustusreaktiossa, ja sen pitoisuus nousee nopeasti bakteerille altistumisen jälkeen. Infektion käynnistyessä IL-6:n sensitiivisyys on 89 % ja negatiivinen ennustearvo 91 % (6). IL-6:n puoliintumisaika on kuitenkin lyhyt ja 24 tunnin kuluttua sen sensitiivisyys on 67 % (6). Kliinisesti on havaittu, että CRP:n ja IL-6:n yhdistäminen oletetun sepsiksen ensimmäisten 48 tunnin aikana tuottaa paremman sensitiivisyyden kuin kumpikaan yksin (6). Leukosyyteistä on havaittu, että kypsymättömien neutrofiilien suhde kaikkiin neutrofiileihin (I/T-suhde) $>0,2$ on sensitiivinen infektiomarkkeri ja leukopenia ja neutropenia ovat spesifisiä infektiomarkkereita (12–15).

Tässä tutkimuksen lähtökohtana oli selvittää Tampereen yliopistollisessa sairaalassa (TAYS) vastasyntyneiden infektiodiagnostiikassa käytettävien keinojen tarkoituksenmukaisuutta. TAYS:ssa kliinisen päätöksenteon tukena käytettävät äitiin liittyvät riskitekijät ovat kalvojen puhkeaminen vähintään 18 tuntia ennen synnytystä, äidin synnytyksen aikainen kuume, äidin SAGA-positiivisuus, vihreä lapsivesi ja ennenaikainen synnytys. Vastasyntynyt, jolla on äidin riskitekijöitä, seurataan 48 tunnin ajan mahdollisten infektiioireiden kehittymisen varalta. Tällaisten vastasyntyneiden pulssia ja hengitystä seurataan ja heiltä määritetään verenkuvat ja CRP 1–2 kertaa. Tutkimuksessa keskityttiin erityisesti rutiinisti otettavien verikokeiden ja ennen kaikkea CRP:n merkitykseen infektion hoidon aloituksesta päätettäessä. Lähtöoletus oli, että infektiota sairastavat vastasyntyneet löytyvät ajoissa oireiden perusteella ja ettei CRP:n määrittämisestä rutiiniluontoisesti ole klinikolle hyötyä.

2 Käsittely

2.1 Aineisto

Tämä tutkimus toteutettiin retrospektiivisena kohorttitutkimuksena. Aineistona oli TAYS:ssa vuonna 2007 diagnoosilla P39.9 infektion hoidossa olleet vastasyntyneet (n = 286).

Poissulkukriteerinä oli raskauden kesto alle 32 viikkoa ja vastasyntyneen syntymäpaino alle 1500 grammaa (diagnoosit P07.00–07.11 ja P07.2). Vastasyntyneistä kerättiin synnytystä koskevat tiedot, syntymätiedot, äidin riskitekijät, äidin sairaudet, verenkierrosta ja hengityksestä tehdyt havainnot, infektion oireiden esiintyminen, infektiota kuvaavat laboratorioarvot, keuhkokuvalöydökset, hoidon aloittamisen syy, hoidon kesto, käytetty antibiootti ja infektion laatu. Infektion oireet, joiden esiintyminen kerättiin tähän tutkimukseen, olivat ärhäkkyys, käsittelyarkuus, vaisuus, lämpöily, alilämpö, syömisongelma, tiheähengitteisyys ja keltaisuus.

Tarkastelussa aineisto jaettiin kahteen osaan sen mukaan, oliko vastasyntyneellä osastolle hoitoon otettaessa sepsikseen viittaavia oireita. Ryhmiä vertailtiin kerättyjen tietojen suhteen toisiinsa. Infektion laadun määrittämisessä käytettiin Suomen neonatologien (Suomen Perinatologisen Seuran alajaosto) neonataalisepsiksen luokittelua (5). Luokittelu jakaa infektiot neljään luokkaan: varma, ilmeinen, mahdollinen ja ei todennäköinen/poissuljettu. Luokittelussa infektio on varma, kun vastasyntyneellä on kliinisiä oireita sekä positiivinen veriviljely. Ilmeisessä infektiossa veriviljely on negatiivinen, mutta vastasyntyneellä on selvät kliiniset oireet sekä CRP >10 mg/ml ja jokin muu laboratoriolöydös. Mahdollisessa infektiossa vastasyntyneellä on joko kliinisiä oireita tai jokin laboratoriolöydös tai suuri infektoriski. Ei todennäköisessä tai poissuljetussa infektiossa muiden luokkien kriteerit eivät täyty ja antibioottihoito on päästy lopettamaan kolmen päivän sisällä. Toisena infektioluokitteluna

käytettiin jakoa korkeimman CRP:n mukaan, jossa infektioksi tulkittiin korkeimman CRP:n arvo yli 10 mg/l.

2.2 Tutkimusmetodi

Tilastollisessa testauksessa käytettiin χ^2 -testiä, Fisher exact –testiä, kun oletetut frekvenssit missä tahansa solussa olivat alle viisi sekä riippumattomien otosten t-testiä. P-arvon alle 0,05 arvioitiin edustavan tilastollisesti merkitsevää eroa.

3 Tulokset

Infektioepäilydiagnoosilla vuonna 2007 TAYS:ssa hoidetuista vastasyntyneistä 257:lla oli hoitoon otettaessa infektion oireita ja 29 oli hoitoon otettaessa oireettomia. Yleisin sairauskertomukseen merkitty syy osastolle ottamiseen oli molemmissa ryhmissä CRP:n nousu (taulukko 1). Hoitoon otettaessa oireisten ja hoitoon otettaessa oireettomien antibiootihoidon keston keskiarvoissa ei ollut merkitsevää eroa, ja molempia hoidettiin antibiootilla keskimäärin viisi vuorokautta (taulukko 2). Antibiootihoidon pituudella (yli tai alle neljä päivää) ei ollut merkittävää eroa hoitoon otettaessa oireisten ja hoitoon otettaessa oireettomien välillä (p-arvo = 0,117). Hoitoon otettaessa oireisia hoidettiin kuitenkin useammin alle neljä päivää (23 % vs. 10 %). Niitä, joilla oli hoitoon otettaessa oireita ja ensimmäinen CRP-arvo koholla (>10 mg/l), hoidettiin todennäköisemmin yli neljä päivää kuin niitä, joilla oli hoitoon otettaessa vain oireita, mutta ensimmäinen CRP ei ollut koholla (p-arvo = 0,000). Vastasyntyneistä 235:lla oli antimikrobisena hoitona ampisilliinin ja netilmisiinisulfaatin yhdistelmä, 19:llä bentsyylipenisilliinin ja netilmisiinisulfaatin yhdistelmä ja 21:lla kolmen tai useamman antibiootin yhdistelmä. Oireiset ja oireettomat otettiin osastolle hoitoon keskimäärin samassa iässä (taulukko 2). Verenpaineen ja infektiolaboratorioarvojen keskiarvot oireisilla ja oireettomilla eivät eronneet merkitsevästi toisistaan (taulukko 2). Napavaltimoveren pH oli

todennäköisemmin korkeampi hoitoon otettaessa oireisella vastasyntyneellä kuin hoitoon otettaessa oireettomalla lapsella (taulukko 2).

Taulukko 1. Tulokset: tulokset on kerätty tarkimman mahdollisen kliinikon sairauskertomukseen merkitsemän tuloksen mukaan.

	Oireita hoitoon otettaessa, n = 257, n (%)	Ei oireita hoitoon otettaessa, n = 29, n (%)
Infektion epäily	8 (3,1)	0 (0)
CRP >10 mg/ml	129 (50,2)	18 (62,1)
Infektion oireita	29 (11,3)	2 (6,9)
Infektion riskitekijöitä	7 (2,7)	1 (3,4)
Seuranta muun syyn vuoksi	25 (9,7)	4 (13,8)
Asfyksia	3 (1,2)	1 (3,4)
Huono kunto	1 (0,4)	0 (0)
Leukosytoosi	1 (0,4)	0 (0)
Hengitysoireet	53 (20,6)	3 (10,3)
Bradykardia	1 (0,4)	0 (0)
Yhteensä	257 (100)	29 (100)

Taulukko 2. Hoitoon otettaessa oireisten ja hoitoon otettaessa oireettomien vertailua.

	Oireita hoitoon otettaessa, keskiarvo	Ei oireita hoitoon otettaessa, keskiarvo	p-arvo ¹⁾
Paino, g	3552	3486	0,627
Pituus, cm	50,4	50,7	0,699
Napavaltimoveren pH	7,26	7,22	0,031
Sairaalahoidon kesto, vrk	7,4	7,6	0,876
Tuloikä osastolle, h	19,8	18,7	0,764
Syketaso	133	132	0,576
Systolinen verenpaine, mmHg	66	71	0,181
Diastolinen verenpaine, mmHg	37	39	0,521
Hengitysfrekvenssi	62	55	0,044
Saturaatio, %	96	96	0,980
Lämpö, °C	39,2	37,2	0,718
Korkein leukosyyttiarvo, x10 ⁹ /l	12,8	22,2	0,816
Matalin trombosyyttiarvo, x10 ⁹ /l	246	253	0,638
Antibioottihoidon kesto, vrk	5	5	0,894
1. CRP, mg/l	9,1	6,7	0,425
Korkein CRP, mg/l	39,1	38,3	0,862
I/T-suhde	0,06	0,07	0,386

1) Tilastollisena menetelmänä käytetty riippumattomien otosten t-testiä.

Tutkimuksessa havaittiin, että oireiset ja oireettomat eivät eronneet tilastollisesti merkitsevästi toisistaan CRP:n merkittävän nousun suhteen (korkein CRP >10 mg/l) (p-arvo = 0,118). Havaittiin kuitenkin, että hoitoon otettaessa oireettomista suuremmalla osalla CRP nousi yli 10 mg/ml (taulukko 3). Vastasyntyneet jakautuivat lähteen 5 infektioluokituksen mukaan siten, että varmoja infektioita oli 1 (0,3 %), ilmeisiä infektioita 65 (22,7 %), mahdollisia infektioita 165 (57,7 %) ja ei todennäköisiä/poissuljettuja infektioita 55 (19,2 %) (taulukko 4). Hoitoon otettaessa oireisten ja hoitoon otettaessa oireettomien ryhmät eivät eronneet tilastollisesti merkitsevästi varmojen tai ilmeisten infektioiden määrän suhteen (taulukko 4). Hoitoon otettaessa oireiset kehittivät merkitsevästi todennäköisemmin mahdollisen infektion kuin hoitoon otettaessa oireettomat (p-arvo

= 0,013) (taulukko 4). Aineistossa 72 (25,2 %) vastasyntyneellä oli ensimmäinen mitattu CRP koholla (>10 mg/l) ja 214:lla (74,8 %) ensimmäinen mitattu CRP jäi matalaksi (<10 mg/l). Suuremmalla osalla hoitoon otettaessa oireisista oli ensimmäinen mitattu CRP koholla (>10 mg/ml) kuin hoitoon otettaessa oireettomista (26,1 % vs. 17,9 %), mutta ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa (p-arvo = 0,342). Sellaisista hoitoon otettaessa oireettomista vastasyntyneistä, joilla ensimmäinen mitattu CRP oli >10 mg/ml, 20 % kehitti varman tai ilmeisen infektion.

Taulukko 3. Hoitoon otettaessa oireisten ja oireettomien jakautuminen CRP:n merkittävän nousun (>10 mg/l) suhteen.

	Oireita hoitoon otettaessa, n = 257, n (%)	Ei oireita hoitoon otettaessa, n = 28, n (%)	Yhteensä, n = 285, n (%)
Korkein CRP <10	49 (19,1%)	2 (7,1%)	51 (17,9%)
Korkein CRP >10	208 (80,9%)	26 (92,9%)	234 (82,1%)
Yhteensä	257 (100%)	28 (100%)	285 (100%)

Taulukko 4. Hoitoon otettaessa oireisten ja hoitoon otettaessa oireettomien vastasyntyneiden jakautuminen lähteen 5 infektioluokituksen mukaan.

	Oireita hoitoon otettaessa, n = 257, n (%)	Ei oireita hoitoon otettaessa, n = 29, n (%)	p-arvo ¹⁾
Varma infektio	1 (0,4)	0 (0)	1,00
Ilmeinen infektio	62 (24,1)	3 (10,3)	0,093
Mahdollinen infektio	142 (55,3)	23 (79,3)	0,013
Ei todennäköinen/poissuljettu infektio	52 (20,2)	3 (10,3)	0,20
Yhteensä	257 (100)	29 (100)	

1) Tilastollisina menetelminä käytetty χ^2 -testiä ja Fisher exact-testiä.

Minkään (TAYS:ssa käytössä olevan) äidin riskitekijän ei havaittu lisäävän todennäköisyyttä, että lapsella on hoitoon otettaessa infektion oireita (taulukko 5). Havaittiin myös, että mikään äidin riskitekijä ei lisää infektion kehittymisen todennäköisyyttä, kun infektioksi luettiin korkeimman CRP:n arvo >10 mg/l. Mekoniumaspiraatio ei tässä aineistossa lisännyt infektion oireiden todennäköisyyttä (p-arvo = 0,618). Hoitoon otettaessa oireisilla vastasyntyneillä ei myöskään ollut todennäköisemmin infektiomuutoksia keuhkokuivassa (p-arvo = 0,491).

Tutkimuksessa käytetyistä syntyessä esiintyneistä infektion oireista (ärhäkkyys, käsittelyarkuus, vaisuus, lämpöily, alilämpö, syömisingelma, tiheähengitteisyys, keltaisuus) mikään yksittäinen oire ei ennustanut infektion kehittymistä (korkein CRP >10 mg/l). Myöskään trombosyyttiarvon jääminen alle arvon $150 \times 10^9 /l$ ei ennustanut infektion kehittymistä.

Taulukko 5. Äidin riskitekijät.

	Oireita hoitoon otettaessa, n = 257, n (%)	Ei oireita hoitoon otettaessa, n = 29, n (%)	p-arvo
Kalvot puhjenneet >18h	177 (68,8)	17 (58,6)	0,436
Äidin kuume	38 (14,7)	5 (17,2)	0,772
Äiti SAGA-positiivinen ₁₎	18 (7,0)	1 (3,5)	1,00
Vihreä lapsivesi	107 (41,7)	15 (51,7)	0,323
Ennenaikainen synnytys (<H38)	42 (16,3)	2 (6,9)	0,275

1) SAGA-positiivinen = Streptococcus Agalactiae-antigeeniposiitiivinen

4 Pohdinta

Tampereen yliopistollisessa sairaalassa sellaisilta vsatasyntyneiltä, joiden infektioriski on kohonnut otetaan verenkuvaa ja CRP 1–2 kertaa ensimmäisten 48 elintunnin kuluessa. Aiemmissa tutkimuksissa on todettu CRP:n sensitiivisyyden olevan alkuvaiheessa 60 % ja spesifisyyden 93–100 % (6). Tässäkin tutkimuksessa ainoastaan 25 %:lla 286:sta hoitoon otetusta lapsesta oli ensimmäinen CRP:n arvo koholla. Varmoja, ilmeisiä ja mahdollisia infektioita oli aineistossa kuitenkin 231:lla (82 %) vastasyntyneellä. Infektioista vain 31 % olisi siis todettu ajoissa, jos arviointi olisi perustunut ainoastaan ensimmäisen CRP-arvon kohoamiselle. Sellaisista vastasyntyneistä, joiden infektioriski on kohonnut, tarkkaillaan myös infektion oireiden ilmaantumista. Aineistossa suurempi osa hoitoon otettaessa oireettomista kehitti lopulta infektion (korkein CRP >10 mg/l) kuin hoitoon otettaessa oireisista. Lisäksi vastasyntyneistä, joiden CRP kohosi yli 10:een, noin kymmenellä prosentilla ei ollut oireita.

Tulos viittaa siihen, että CRP:n mittaamisen yhdistäminen infektioriskitekijän olemassaoloon on TAYS:ssa ollut hyödyllistä infektioiden varhaisen löytymisen kannalta.

Hoitoon otettaessa oireisten ja hoitoon otettaessa oireettomien antibiootihoidon kestoilla ei ollut merkitsevää eroa. Hoitoon otettaessa oireisten antibioottihoito kesti kuitenkin useammin alle neljä päivää kuin hoitoon otettaessa oireettomien. Tulos viittaa siihen, että oireisiä hoidetaan herkemmin ja useammin varmuuden vuoksi kuin oireettomia. Vastasyntyneitä, joilla oli hoitoon otettaessa oireita ja joilla ensimmäinen CRP-arvo oli >10 mg/l, myös hoidettiin todennäköisemmin yli neljä päivää kuin vastasyntyneitä, joilla oli hoitoon otettaessa ainoastaan infektion oireita, mutta CRP ei ollut kohonnut. Aloitettaessa hoito pelkkien oireiden perusteella päädytään siis merkitsevästi todennäköisemmin antamaan "turha" antibioottihoito kuin aloitettaessa hoito sekä kliinisen kuvan että CRP:n nousun perusteella. Oireisella vastasyntyneellä antibioottihoitoa ei pidä kuitenkaan jättää aloittamatta. Toisaalta tutkimuksessa korkealle CRP:lle käytetty raja-arvo 10 mg/ml on melko alhainen arvo. Käytettäessä näin alhaista raja-arvoa voidaan päätyä antamaan pitkiä antibioottihoitoja lapsille, joilla CRP on kohonnut vain hieman.

Tutkimuksessa ei löydetty mitään yksittäistä oiretta tai äitiin liittyvää riskitekijää, joka olisi tässä aineistossa nostanut merkitsevästi infektion kehittymisen todennäköisyyttä. Aiemmissa tutkimuksissa on kuitenkin todettu äidin riskitekijöiden nostavan vastasyntyneen infektioriskiä (7, 8). Tämän tutkimuksen rajoitteena olikin aineiston pienuus ja kokeellisen aselman puuttuminen. Tulokset kuitenkin antavat viitettä, että suuremmalla aineistolla ja kokeellisella tutkimusasetelmalla voitaisiin saada vahvistus CRP:n hyödyllisyydestä vastasyntyneen infektiodiagnostiikassa.

Täydellistä laboratoriokoetta kliinisen kuvan tueksi ei vielä ole löydetty, ja lisätutkimukset herkemmän ja tarkemman laboratoriokokeen löytymiseksi vastasyntyneiden infektiodiagnostiikan tueksi ovat tarpeellisia. Tämän tutkimuksen tulokset puoltavat kuitenkin nykyisin TAYS:ssa käytössä olevia menetelmiä sellaisten vastasyntyneiden infektion arvioinnissa, joilla infektioriski on kohonnut.

5 Johtopäätökset

Tämän tutkimuksen tulokset eivät anna aihetta muuttaa TAYS:ssa käytössä olevia sellaisten vastasyntyneiden infektiodiagnostiikan periaatteita, joiden infektioriski on kohonnut. Tulokset puoltavat CRP:n käyttöä vastasyntyneen infektioarviossa.

Lähteet

1. Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein JO, editors. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. Philadelphia: WB Saunders; s. 949-55.
2. Karpuch J, Goldberg M, Kohelet D, Neonatal bacteremia. A 4-year prospective study. *Isr J Med Sci* 1983;19:963-6.
3. Gerdes JS. Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 1991;18:361-81.
4. Allen SR. Management of asymptomatic term neonates whose mothers received intrapartum antibiotics: Part 1. Rationale for intrapartum antibiotic therapy. *Clin Pediatr (Philadelphia)* 1997;36:563-8.
5. Suomen perinatologisen seuran alajaosto: Suomen neonatologit: Neonataalisepsiksen luokittelu ja kirjaaminen
6. Ng PC, Cheng SH, Chui KM, et al. Diagnosis of late onset neonatal sepsis with cytokines, adhesion molecules, and C-reactive protein in preterm very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 1997;77:F221-7.
7. Puopolo KM, et al. Estimating the Probability of Neonatal Early-Onset Infection on the Basis of Maternal Risk Factors. *Pediatrics* 2011;128:e1155
8. Chen KT, et al. The Role of Intrapartum Fever in Identifying Asymptomatic Term Neonates With Early-Onset Neonatal Sepsis. *J Perinatol* 2002;22:653-57
9. Hammerschlag MR, Klein JO, Herschel M, Chen FC, Fermin R. Patterns of use of antibiotics in two newborn nurseries. *N Engl J Med*. 1977;296:1268-9
10. Philip AG, Hewitt JR. Early diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatrics*. 1980;65:1036-41
11. Gerdes JS, Polin RA. Sepsis screen in neonates with evaluation of plasma fibronectin. *Pediatr Infect Dis J*. 1987;6:443-6
12. Seibert K, Yu VYH, Doery JCG, et al. The Value of C-reactive protein measurement in the diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr Child Health* 1990;26:267-70
13. Berger C, Uehlinger J, Ghelfi D, et al. Comparison of C-reactive protein and white blood cell count with differential in neonates at risk of septicaemia. *Eur J Pediatr* 1995;154:138-44
14. Da Silva O, Ohlsson A, Kenyon C. Accuracy of leukocyte indices and C-reactive protein for diagnosis of neonatal sepsis: a critical review. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:362-6
15. Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr* 1988;112:761-7