



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM
DALI

2012-2014 YILLARI ARASINDA YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM
ÜNİTEMİZDEKİ KÜLTÜR İLE KANITLANMIŞ SEPSİSLİ HASTALARIMIZ

Dr. HÜLYA KARA
UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2014



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM
DALI

2012-2014 YILLARI ARASINDA YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM
ÜNİTEMİZDEKİ KÜLTÜR İLE KANITLANMIŞ SEPSİSLİ HASTALARIMIZ

Dr. HÜLYA KARA

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Yrd. Doç. Dr. Sabahattin Ertuğrul

DİYARBAKIR – 2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım; Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Kenan HASPOLAT ve diğer hocalarım Prof. Dr. M. Ali TAŞ, Prof. Dr. M. Fuat GÜRKAN, Prof. Dr. Murat SÖKER, Prof. Dr. Celal DEVECİOĞLU, Prof. Dr. Aydın ECE, Prof. Dr. Ahmet YARAMIŞ, Doç. Dr. Ayfer GÖZÜ PİRİNÇÇİOĞLU, Doç. Dr. Gökhan BAYSOY, Doç. Dr. Mustafa TAŞKESEN, Doç. Dr. Meki BİLİCİ, Yrd. Doç. Dr. Selvi KELEKÇİ, Yrd. Doç. Dr. Ali GÜNEŞ, Yrd. Doç. Dr. Servet YEL, Yrd. Doç. Dr. Velat ŞEN, Yrd. Doç. Dr. Tuğba TUNCEL, Yrd. Doç. Dr. Duran KARABEL, Yrd. Doç. Dr. Müsemma KARABEL, Yrd. Doç. Dr. İlhan TAN, Yrd. Doç. Dr. Ünal ULUCA, Uzm. Dr. Sevgi YAVUZ'a şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamın planlaması, yönlendirilmesi ve hazırlanmasında katkılarından dolayı tez hocam Yrd. Doç. Dr. Sabahattin Ertuğrul'a en içten dileklerimle teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında benden desteğini ve hoşgörüsünü esirgemeyen, Aileme ve arkadaşlarıma sonsuz desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Dört yıl boyunca mesai ve nöbetlerde pek çok şeyi paylaştığım tüm doktor arkadaşlarıma, ayrıca kliniğimizin hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Dr. Hülya KARA

Diyarbakır-2014

ÖZET

2012-2014 YILLARI ARASINDA YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTEMİZDEKİ KÜLTÜR İLE KANITLANMIŞ SEPSİSLİ HASTALARIMIZ

Amaç: Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin (YYBÜ) hizmetlerinin gelişmesine, tanı ve tedavideki ilerlemelere rağmen yenidoğan sepsisi, hem gelişmiş, hem de gelişmekte olan ülkelerde yenidoğanın önemli mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. Bu çalışmamızda, YYBÜ’ümüzde takip ve tedavi ettiğimiz yenidoğanlarda görülen kültürle ispatlanmış sepsis olgularını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışma Eylül 2012 – Eylül 2014 tarihleri arasında YYBÜ’ünde kültürle kanıtlanmış sepsis tanısı alan yenidoğan hastalarının retrospektif olarak incelenmesi ile yapıldı. Bu amaçla kültürle kanıtlanmış sepsis tanısı almış olan 52 hasta çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Hastalarımızın ortalama gebelik yaşı 32.75 ± 1.45 hafta ve ağırlık ortalaması 1895 ± 516.49 gramdı. Hastaların 35’i (% 67.3) prematüre ve 17’si (% 32.7) term yenidoğandı. Çalışmamızdaki toplam 1641 hastadan 137’i (% 8) sepsis tanısı almış, bunlardan ise 52 (% 3.2) hastada kültür ile sepsisi tanısı kanıtlanmıştı. Klinik sepsis tanısı alan hastalarda kültürde üreme oranı ise % 38 (52 hasta) bulunmuştur. Hastaların 3’ü (% 5.8) erken neonatal sepsis ve 49’u (% 94.2) da geç neonatal sepsis tanısı aldı. Preterm yenidoğanlarda mortalite oranı % 40 (tüm yenidoğanlar arasında % 26.9), term yenidoğanlarda ise % 29.4 (tüm yenidoğanlar arasında % 9.6) olarak saptandı. Hastaların % 50.0 retraksiyon (solunum sıkıntısını) en fazla görülen bulguydu, % 42.3 bradikardi ikinci ve % 38.5 rezidü üçüncü en sık görülen bulguydu. Çalışmamızda 24 hasta (% 46.1) ile en fazla üreyen patojen KNS idi, 11’inde (% 21.2) Klebsiella pnömonia ve 5’inde (%9.6) E.coli üremesi oldu.

Sonuç: Elde edilen kan kültür sonuçları üniteler arasında farklılıklar gösterebilir ve ayrıca antimikrobiyal tedavi duyarlılığı da değişebilir. Bu nedenle, her ünite elde edilen kültür sonuçlarına göre üniteleri için yenidoğan sepsisinde tedavi stratejileri oluşturmaları gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sepsis, Yenidoğan, Prematüre, Kan Kültürü

ABSTRACT

PATIENTS WITH CULTURE-PROVEN SEPSIS IN OUR NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT BETWEEN THE YEARS OF 2013-2014

Objective: Despite in diagnosis, treatment and the development of services in the neonatal intensive care unit (NICU), both in developed and in the developing countries neonatal sepsis continues to be an important cause of morbidity and mortality. In this study, we aimed to evaluate that having followed and treated in neonates with culture-proven sepsis in our NICU.

Materials and Methods: September 2012 - September 2014 between, the retrospective analysis was performed with the NICU in the diagnosis of neonatal patients with culture-proven sepsis. For this purpose, 52 patients who had been diagnosed with culture-proven sepsis were admitted in the study.

Results: The mean gestational age of patients was 32.75 ± 1.45 weeks, and the average weight was 1895 ± 516.49 grams. The patients were 35 (67.3%) premature and 17 (32.7%) term newborn. From sum of 1641 patients in our study had been diagnosed with sepsis 137 patients (8%) , and 52 of them (3.2%) had a diagnosis of proven sepsis in patients with culture. Growth rate in culture for clinical sepsis patients were 38% (52 patients). They were diagnosed 3 patients (5.8%) early neonatal sepsis and 49 (94.2%) patients late neonatal sepsis. The mortality rate was 40% in preterm infants (26.9% of all newborns), and 29.4% in term neonates (9.6% of all newborns), respectively. The retraction of the most common symptom in patients (respiratory distress), 50.0% , the second most common symptoms of bradycardia 42.3% and the third residue was 38.5%. The first three agents in positive blood cultures were CNS (46.1%), *Klebsiella pneumoniae* (21.2%) and the *Escherichia coli* (9.6%).

Conclusion: Blood culture results obtained may vary between units and also vary in sensitivity to antimicrobial therapy. Therefore, each unit should establish treatment strategies for sepsis in units according to the culture results are obtained.

Key Words: Sepsis, Newborn, Premature, Blood Culture.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET.....	II
ABSTRACT.....	III
TABLolar DİZİNİ.....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
KISALTMALAR.....	VII
1 GİRİŞ.....	1
2 GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Yenidoğan Sepsisi.....	3
2.1.1 Epidemiyoloji.....	4
2.1.2 Etiyoloji.....	11
2.1.3 Klinik.....	15
2.1.4 Tanı.....	18
2.1.5 Tedavi.....	30
2.1.6 Korunma.....	35
3 GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
3.1 Laboratuvar İncelemeleri.....	37
3.2 İstatistiksel incelemeler.....	38
4 BULGULAR.....	40
5 TARTIŞMA.....	54
6 SONUÇLAR.....	74
7 KAYNAKLAR.....	76

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Neonatal Sepsise Yol Açabilen Mikroorganizmalar	11
Tablo 2: Cinsiyete Göre Grubun Dağılımı.....	40
Tablo 3: Gebelik Haftalarına Göre Grubun Dağılımı	41
Tablo 4: Çalışmadaki Prematürelerin Gebelik Haftalarına Göre Grubun Dağılımı.....	42
Tablo 5: Doğum Ağırlığına Göre Grubun Dağılımı	43
Tablo 6: Kateter Durumuna Göre Grubun Dağılımı	44
Tablo 7: Başlangıç Bulgularına Göre Grubun Dağılımı	45
Tablo 8: Üreyen Etkenlere Göre Grubun Dağılımı.....	46
Tablo 9: Beyaz Küre Düzeylerine Göre Grubun Dağılımı	47
Tablo 10: Trombosit Düzeylerine Göre Grubun Dağılımı.....	47
Tablo 11: CRP Düzeylerine Göre Grubun Dağılımı.....	48
Tablo 12: Eksitus Oranlarına Göre Grubun Dağılımı	49
Tablo 13: Eksitus Oranlarına Göre Grubun Dağılımı	50
Tablo 14: Üreyen Etkenlerde Exitus Oranlarına Göre Grubun Dağılımı.....	51
Tablo 15: Sepsis Oranlara Göre Exitus Oranlarının Dağılımı	52
Tablo 16: Sepsis Oranlarına Göre Grubun Dağılımı.....	52
Tablo 17: Üreyen Etkenlere Göre Katater Oranlarının Dağılımı.....	53

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Cinsiyete Göre Grupların Karşılaştırılması	40
Şekil 2: Gebelik Haftalarına Göre Grubun Karşılaştırılması	41
Şekil 3: Çalışmadaki Prematürelerin Gebelik Haftalarına Göre Grupların Karşılaştırılması	42
Şekil 4: Doğum Ağırlığına Göre Grubun Karşılaştırılması	43
Şekil 5: Kateter Durumuna Göre Grubun Karşılaştırılması	44

KISALTMALAR

BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CRP	: C-Reaktif Protein
CIE	: Counter immünoelektroforez
ÇDDA	: Çok düşük doğum ağırlığı
DİK	: Dissemine intravasküler koagülasyon
DDA	: Düşük doğum ağırlığı
EMR	: Erken membran rüptürü
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
Fn	: Fibronektin
GBS	: Grup B Streptokok
G-CSF	: Granülosit koloni stimülan faktör
GM-CSF	: Granülosit makrofaj koloni stimülan faktör
Ig	: İmmünglobulin
IL	: İnterlökin
IL-1ra	: İnterlökin-1 reseptör antagonisti
İNS	: İmmatür nötrofil sayısı
İ/T	: İmmatür nötrofil sayısı / Total nötrofil sayısı
IαIp	: İnter-α-İnhibitör Proteinleri
KNS	:Koagülaz-Negatif Stafilokok
LBP	: Lipopolisakkarit bağlayıcı protein
LP	: Lomber ponksiyon
NEK	: Nekrotizan enterokolit
PCT	: Prokalsitonin
RDS	: Respiratuvar distres sendromu
SAA	: Serum Amiloid A
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
TNS	: Total nötrofil sayısı
YYBÜ	: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi
ML	: Mililitre
CFU	; Koloni Forming Unit
NG	: Nanogram

1 GİRİŞ

Yaşamın ilk 28 gününde ateş veya diğer sistemik enfeksiyon bulgularının olduğu ve kandan etken patojenin izole edildiği klinik sendroma yenidoğan sepsisi denir. Yenidoğan yoğun Bakım Ünitelerinin (YYBÜ) hizmetlerinin gelişmesine, tanı ve tedavideki ilerlemelere rağmen yenidoğan sepsisi, hem gelişmiş, hem de gelişmekte olan ülkelerde yenidoğanın önemli mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir.

Yenidoğan sepsisi bin canlı doğumda 1-5 oranında görülen perinatal risk faktörlerine, prenatal bakıma ve ekonomik standartlara göre de değişmektedir (1). Prematürelde görülme oranı artmakta, 1500 gramın altındaki yenidoğanlarda 1000 canlı doğumda 13-27'ye kadar çıkmaktadır. Ölüm oranı %13-25 gibi yüksek oranlarda görüldüğü için sepsis şüphesi bulunan her yenidoğana genellikle antibiyotik tedavisi başlanmaktadır (2).

Yenidoğan dönemide sepsis görüldüğü zamana göre erken, geç veya çok geç başlangıçlı sepsis olarak tanımlanmakta, bu tanımlara göre etiyolojik ajan, klinik görünüm ve tedavi değişiklik göstermektedir.

Sepsis sistemik bir enflamasyon olup kliniğin hızlı ve ölümcül seyretmesinden dolayı tanının erken konması çok önemlidir. Ancak sepsisin erken ve kesin tanısı halen güncel sorunlardan biridir. Klinik belirti ve bulgular sepsise özgü değildir. Günümüzde sepsis tanısı iyi bir fizik muayene yanında yardımcı laboratuvar teşhis yöntemlerine dayanır. Bu yardımcı laboratuvar yöntemleri antibiyotik tedavisine başlamanın yanı sıra antibiyotik tedavisinin kesilmesi kararının verilmesine de yardımcı olurlar.

Geç başlangıçlı yenidoğan sepsis, YYBÜ'deprematüre ve çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) yenidoğanlar ile cerrahi nedenlerle uzun süreli intravenöz beslenme ve hastane yatışı gerektiren yenidoğanlarda sıklıkla gelişmektedir. Yapılan çok merkezli bir çalışma, ÇDDA bebeklerin beşte birinden daha fazlasında kültür ile kanıtlanmış geç başlangıçlı sepsisin geliştiğini göstermektedir. Geç başlangıçlı neonatal sepsisin sistemik enfeksiyon / enflamasyonolan durumlar ve enfeksiyon olmayan durumlar (örneğin, bronkopulmoner displazinin akut alevlenmesi,

prematüre apnesi ve gastrointestinal dismotilite) arasında klinik ayırıcı tanısını yapmanın güç olduğu bildirilmiştir (3).

Yenidoğan sepsisinin tanısında kan kültüründe üreme olması kesin ve en değerli yöntem olarak kabul edilmektedir. Fakat kontaminasyona bağlı yalancı pozitifliğin olduğu gibi bazen de ilerleyici ve ölümcül bakteriyel enfeksiyona rağmen kan kültüründe negatiflik olabilmektedir. Tanı amacıyla kan kültürüne ek olarak kullanılan diğer yardımcı yöntemler; beyaz küre sayımı, total nötrofil sayısı, immatür nötrofillerin - total nötrofillere oranı, trombosit sayısı, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), prokalsitonin, serum amiloid-A (SAA), haptoglobülin, fibronektin, idrar, beyin omurilik sıvısı (BOS) gibi çeşitli vücut sıvılarından alınan kültürler ve ayrıca transferrin, fibrinojen, prealbumin, laktoferrin, çeşitli bakteriyel ajanların antijenlerinin saptanmasına dair yapılan aglütinasyon testleri ve serum IgM düzeyleridir. Mevcut tanı testlerinin duyarlılığı %30 ila 90 arasında değişmektedir. Bu nedenle duyarlık ve özgüllük olarak bu tanısal testler yeterli değildir. Bunun için günümüzde halen yenidoğan sepsisinde erken ve kesin tanı koyabilecek ideal biyobelirteç veya belirteçlerin arayışı sürmektedir.

Prenatal faktörler, doğum odası bakım ve resüsitasyon koşulları, doğum odası ve yenidoğan yoğun bakım florası, sağlık personeli sayısı ve kalitesi, YYBÜ'nde kullanılan kontrol yöntemleri ve sepsis sırasında kullanılan antibiyotikler bu sıklığı belirleyen faktörlerdir (4). Sepsis etkeni olabilecek bakteriyel mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları üniteler arasında farklılık gösterebileceği gibi, aynı ünite bile zaman içinde değişebilir. Yoğun bakım ünitelerinin kendi bakteriyel floralarının tespiti ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi, bu ünitelerdeki olası sepsis etkenlerinin tahmini ve başlangıç ampirik antibiyotik tedavisi seçiminde önemlidir (4-6).

Bu çalışmamızda, 2012- 2014 yılında YYBÜ'mizde takip ve tedavi ettiğimiz yenidoğanlarda görülen kültürle ispatlanmış sepsis olguları ve etken mikroorganizmaları değerlendirmeyi amaçladık.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Yenidoğan Sepsisi

Neonatal sepsis hayatın ilk bir ayında ortaya çıkan, sistemik bulguların yer aldığı tabloyu ifade eder. Bakteriyemi sıklıkla menenjitte de yol açtığı ve sepsis ile menenjitin etiyolojisi ve patogenezi benzer olduğu için, genellikle her ikisi birlikte ele alınır (4). Tedavideki gelişmelere, yenidoğan yaşam desteğindeki ilerlemelere ve perinatal risk faktörlerinin tanınmasına rağmen mortalite oranı hala yüksek seyretmektedir. Yenidoğan enfeksiyonları dünyada yenidoğan ölümlerinin yaklaşık %36'sını oluşturur ve en sık ölüm nedenidir. Bu ölüm nedenleri içinde sepsis, menenjit ve pnömoni birlikte %24 oranına ulaşmaktadır (5, 6). Sepsis gelişen yenidoğanlarda merkezi sinir sistemi enfeksiyonuna bağlı nörolojik sekeller, persistan pulmoner hipertansiyon ve ağır akciğer parankim hastalıkları gibi önemli komplikasyonlar gelişebilmektedir (7).

Yenidoğan sepsisi başlama zamanına göre erken başlangıçlı sepsis (ENS) , geç başlangıçlı sepsis (GNS) ve son yıllarda çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yoğun bakım ünitelerinde kalış sürelerinin uzamasına bağlı olarak "çok geç başlangıçlı sepsis" olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır (1). Erken başlangıçlı sepsis hayatın ilk 4 gününde ortaya çıkan sıklıkla anneden geçen bakterilerle oluşurken geç neonatal sepsiste 4 günden sonra gelişen sepsis olarak kabul edilmektedir (2, 8, 9). Ancak bazı kaynaklar 7. günden sonrasını geç başlangıçlı sepsis olarak kabul etmektedir (1).

A. Erken başlangıçlı sepsis:Çoğunlukla anneden bebeğe vertikal geçen bakterilerle, yaşamın ilk 4 günü içerisinde ortaya çıkar. Sıklıkla mikroorganizma intrapartum periyotta annenin genital yolundan alınır. Kliniği hızlı seyreder, birden çok sistem tutulumu olur ve sıklıkla pnömoni ile birlikte görülebilir. Geç başlangıçlı sepsise göre mortalitesi daha yüksektir. İntrapartum bir komplikasyon genellikle bulunur.

B. Geç başlangıçlı sepsis: Yaşamın 4gün - 3 ay arasında görülür. Patojen doğum sırasında annenin genital yolundan alınabileceği gibi sıklıkla doğumdan sonra insanlarla temas ya da kontamine eşyalarla alınır. Erken

başlangıçlı sepsise göre doğum komplikasyonlarıyla ilişkisi daha azdır. Enfeksiyonun menenjit ile birlikteliği vardır. Erken başlangıçlı sepsise göre mortalitesidaha düşüktür,mortalitesi %5'tir.

C. Çok geç başlangıçlı sepsis: Üçüncü aydan sonra görülür. Mortalitesi daha düşüktür. Daha çok Kandida türleri ve Koagülaz negatif stafilokoklarla (KNS) oluşur. Bu enfeksiyonda invazif girişimler (intravasküler kateterler, endotrakeal entübasyon) ve intravenöz lipid solüsyonlarının verilmesi gibi hazırlayıcı etkenler söz konusudur (10). GenellikleYYBÜ'lerindeki ÇDDAbebeklerde görülür. Çok düşük doğum tartılı bebeklerin yaşayabilirlik oranının artması ile birlikte görülme sıklığı artmıştır.

Hastane kaynaklı veya hastanede kazanılmış enfeksiyonlara nozokomiyal enfeksiyonlar denir. Ancak doğumdan sonraki ilk 48 saat içinde gelişen enfeksiyonların genellikle hastane kaynaklı olmadığı, daha sonra gelişenlerin ise hastane kaynaklı olduğu ve potansiyel olarak önlenabilir oldukları kabul edilir. Nozokomiyal enfeksiyonlar genellikle geç sepsis kategorisinde değerlendirilseler bile, annenin ve/veya doğum ortamının hijyeninin iyi olmadığı durumlarda, ilk 3 gün içinde de ortaya çıkabilirler (8)

2.1.1 Epidemiyoloji

Yenidoğan ölümlerinin %75'i yaşamın ilk haftasında ve bu ölümlerin de % 25 ila % 45'i ise yaşamın ilk günü ortaya çıkmaktadır. Neonatal ölümler ise çoğunlukla şiddetli enfeksiyonlar (% 36), prematürite (%28) ve doğum kusurlarından (% 7) kaynaklanmaktadır (11).Yenidoğan enfeksiyonları, dünyada yenidoğan ölümlerinde %36 oranı ile en sık ölüm nedenidir. Sepsis yenidoğan ölümleri içinde oranı%24'eulaşmaktadır (5).

Sepsis görülme oranı konakçı özelliklerine, perinatal risk faktörlerine, doğum öncesi ve sonrası bakıma ve sosyoekonomik koşullara göre değişir. Gelişmiş ülkelerdeki sepsis sıklığı 1000 canlı doğumda 2-4 iken bu oran tüm dünyada 1000 canlı doğumda 1-10 arasında değişir (12).

Prematürite veya düşük doğum ağırlığı olmak sepsise zemin hazırlayan en önemli faktörlerdir.Zamanında doğan normal doğum ağırlıklı bebeklere göre

prematüre bebekler 3-10 kat daha fazla enfeksiyon oranına sahiptir (13). Gebelik haftası ve doğum tartısıyla sepsis insidansı ters orantılı olarak artar ve ÇDDA bebeklerde görülme oranı %30' ları bulabilir (13). Doğum ağırlığı 1000-1500 gram arasında olanlarda sepsis sıklığı % 12-14 iken, 500-1000 gram arasında yenidoğanlarda ise % 25-40 civarındadır(4).

Binbeşyüz gramın altındaki bebeklerin YYBÜ bakım şartlarındaki gelişmelere paralel olarak giderek daha fazla yaşatılması nozokomiyal enfeksiyon sıklığını da arttırmıştır (4). Nozokomiyal enfeksiyon oranı üniteden üniteler arasındafarklılık göstermektedir, Amerika Birleşik Devletleri'nde oran % 6 ile % 40 arasında değişmektedir. Gelişmekte ve az gelişmiş ülkelerde bu oran daha yüksek bildirilmektedir (14).

Ölüm oranları yenidoğan bakımındaki teknolojik gelişmelerle ve yeni antimikrobiyal ajanlarla önemli oranda azalmıştır. Son yirmi yılda enfeksiyon kaynaklıyenidoğan ölümler hızla azalmaya devam etmiştir.Günümüzde bu oran erken başlangıçlı sepsiste %5-20 ve geç sepsiste %5 olarak bildirilmektedir. (1).

Erken teşhisin büyük önemi nedeniyle, yenidoğan sepsisinin hazırlayıcı risk faktörleri iyi bilinmelidir.

2.1.1.1 Anne ve peripartum risk faktörleri

Anneye bağlı faktörler yenidoğanda sistemik bakteriyel enfeksiyonların gelişimini etkileyebilir. Anne yaşının 20'nin altında veya 30'un üstünde, nüllipar veya mültipar oluşuve perinatal bakımın yapılmayışı sepsis riskini arttırmaktadır (4). Annenin düşük sosyoekonomik düzeyi, prematüre doğumu ve intrauterin büyüme geriliğini arttırarak, asemptomatik bakteriüri ise erken doğum riskini arttırarak yenidoğanda sepsis ve enfeksiyon sıklığını artırır (1).

Neonatal enfeksiyonlar için riski artıran peripartum faktörlerden bazıları tedavi edilmemiş veya tam olarak tedavi edilmemiş annenin fokal enfeksiyonları (idrar yolu, vajinal veya servikal enfeksiyonlar dâhil), annede septisemi veya odağı belli olmayan maternal ateş gibi sistemik enfeksiyonlardır. Maternal idrar yolu

enfeksiyonu ve asemptomatik bakteriüri bulunması erken doğum ve/veya korioamniyonit riskini artırarak yenidoğan sepsis riskini artırır (15, 16).

Annenin genital yolunda kolonize olan mikroorganizmalar, rüptüre membranlara asendan yoldan ulaşarak enfeksiyona yol açabilirler. Membranların erken yırtılması veya amniyon sıvısının mekonyumla karışması söz konusu ise bu yol önem kazanır. Doğum sırasında ve doğum kanalından geçerken deri, mukoza, konjunktiva, nazofarenks, orofarenks kolonize olabilir. Organizmanın çoğalmasını izleyerek, üst solunum yolu veya diğer odaklardan kana geçiş gerçekleşir. Bakteriyeminin ardından enfeksiyonun metastatik odakları ortaya çıkar ve merkezi sinir sistemi, akciğer, dalak, böbrek, kemik gibi organ tutulumu gerçekleşir (17, 18).

Yenidoğan sepsis olasılığını risk faktörlerinin ne kadar arttırdığı en iyi vajinal Grup B Streptokok (GBS) veya Streptokokkus agalaktia kolonizasyonu olan gebe kadınlarda gösterilmiştir. Grup B Streptokok ile kolonize olan annelerin intramniyotik enfeksiyon, erken membran rüptürü (EMR) ve erken doğum olasılığı ile yenidoğan sepsisi için bir risk oluşturduğu iyi bilinmektedir (19). Gelişmiş ülkelerde bu risk özellikle daha yüksektir (20). Bu farklılıkta, mikroorganizmanın üretilmesi için mikrobiyolojik yöntem olarak seçici kültür ortamı kullanılmasının rolünün yanı sıra seksüel pratikler, beslenme ve hijyeninde etkisi vardır. Amerika Birleşik Devletleri'nde hamile kadınların yaklaşık % 10-30'u GBS ile kolonize iken uygulanan etkin profilaktik önlemlere rağmen yenidoğan sepsis oranı 1000 canlı doğumda 0.4'tür. Yenidoğan tıbbi bakımdaki ilerlemeler sonucunda GBS enfeksiyonları için % 4 ile % 6 civarında ölüm oranları ile daha iyi sonuçlar alınmıştır. Maternal koriyoamniyonit, intrapartum ateş olması (koriyoamniyonitin klinik bir göstergesi) ve uzamış membran rüptürü GBS hastalığı ile ilişkilidir. Gestasyon yaşı azaldıkça ölüm oranı artmakta ve prematüre bebeklerde ölüm oranları zamanında doğan bebeklere göre sekiz kat daha fazla olabilmektedir. Grup B Streptokok enfeksiyonlarında özellikle menenjit sonucu oluşan uzun süreli sekeller önemli bir ölüm nedenidir. Menenjit geçirenlerin uzun süreli takiplerinde, çocukların yaklaşık % 50'sinde bazı sorunların olduğu ve bunların % 29'unda ağır nörolojik sekellerin bulunduğu görülmektedir (21).

Annede *Escherichia coli* (E.koli) kolonizasyonu yenidoğanda sepsis gelişiminde diğer bir risk faktörüdür. E.koli sepsislerinde en sık görülen, en şiddetli sepsislere neden olan ve E.koli yenidoğan menenjitlerinin % 75'inden fazlasına neden olan E.koli'nin K1 serotipidir (12).

Listeria monositogene(L.monositogene) de transplasental geçişle veya asendan intrauterin enfeksiyon sonucu erken başlangıçlı neonatal sepsisine neden olabilir. Etken doğumdan sonra çevresel kaynaklardan bulaşırsa yenidoğanda geç başlangıçlı enfeksiyona da yol açabilir (22).

Erken membran rüptürü doğumdan önce amniyotik suyun gelmesi, uzamış erken membran rüptürü ise amniyotik suyun gelmesi ile doğumun gerçekleşmesi arasındaki sürenin 18 veya 24 saatten uzun olmasıdır (23). Membranın yırtılmasıyla fetus ve dış ortam arasındaki bariyer ortadan kalkarak enfeksiyon riski artmaktadır. Uzamış membran rüptüründe term yenidoğanlarda kültürle ispatlanmış sepsis sıklığı %1, prematürelerde ise % 4'tür. Eğer uzamış membran rüptürüne koriyoamniyonit eşlik ederse enfeksiyon riski 4 kat artmaktadır (24).

Koriyoamniyonit annede 38°C ve üzerinde ateş varlığında fetal taşikardi, uterusu hassasiyet, maternal lökositoz veya kötü kokulu vajinal akıntı bulgularının en az ikisinin olması ile tanı konulur. Amniyotik sıvı ve/veya vajinal kanalı enfekte eden bakterilerin vertikal geçişi, intrauterin dönemde veya daha sık olarak doğum anında olur. Çoğunlukla polimikrobiyal bakteriyel etkenlerle enfeksiyon oluşur. Amniyotik enfeksiyon bazen intakt olan membranlarla ya da çok kısa süreli membran yırtılması ile de görülebilir. Amniyotik sıvı enfeksiyonu asemptomatik olabilir veya annede sadece ateş veya koriyoamniyonitin sistemik bulguları ile birlikte olabilir(25). Koriyoamniyonit varlığında kanıtlanmış yenidoğan sepsis sıklığı %3-8'dir (4).

Doğumdan önceki veya sonraki 24 saat içinde annede 38°C'nin üzerinde ateşin olması yenidoğan sepsisine neden olan GBS veya E.coli gibi etkenlere bağlı koriyoamniyonit, bakteriyemi, endometritin veya idrar yolu enfeksiyonunun bir bulgusu olabilir (2).

2.1.1.2 Yenidoğan ve çevreye ait risk faktörleri

Yapılan daha önceki çalışmalarda inutero enfeksiyonlar dışındaki sepsis ve menenjitte erkek yenidoğanların daha fazla etkilendikleri belirtilmiştir. Bu X. kromozomda lokalize olan immünoregülatör bir genin timus fonksiyonları ve immünglobulin yapımını daha güçlü uyardığı görüşü ile açıklanmıştır. Bu genin kızlarda çift olmasının enfeksiyonlara karşı koruyucu bir faktör olduğu öne sürülmektedir. Bu fark prematüre ve DDA bebeklerde ise çok belirgin değildir (1,2). Neonatal immun sisteminin immatüritesinin de enfeksiyona yatkınlıkta da bir rolü olabileceği ileri sürülmektedir. Fakat sonraki çalışmalarda erkeklerde bakteriyel sepsis ve menenjit sıklığının daha fazla olduğu doğrulanmamıştır (6).

Sepsise yatkınlığa neden olan en önemli risk faktörleri prematürelilik ve düşük doğum tartısıdır. Bu bebeklerde enfeksiyon riski 3-10 kez daha sıktır. Ağırlığı 1500 gramın altındaki bebeklerde zamanında doğan bebeklere oranla erken sepsis 25 kez daha fazla görülmektedir ve ölüm oranı da yaklaşık olarak 4 kat daha fazladır (4). Doğum ağırlığı azaldıkça enfeksiyon riski de aynı oranda artmaktadır. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaklaşık %20'sinde kültürle kanıtlanmış geç sepsis geliştiği bildirilmektedir (26).

Fetal distres, ilk 5 dakikada Apgar değerinin 6'nın altında olması, perinatal asfiksi ve ikiz eşi olma sepsis oranının artmasıyla ilişkilidir. Ayrıca yenidoğanın santral sinir sistemi anomalileri, idrar yolu anomalileri, aspleni gibi konjenital anomaliler ile doğması da enfeksiyon için risk faktörüdür (1).

Yenidoğanın metabolik hastalıkları da enfeksiyon gelişme için bir riski oluşturmaktadır. Galaktozemi olan yenidoğanlarda bozulmuş nötrofil bakterisidal aktivitesi gram-negatif sepsisine (E.coli) zemin hazırlar. Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim eksikliğinde de enfeksiyon gelişme riski artmıştır. Steroid tedavisi, demir tedavisi, biberon ile besleme, konjenital immün yetmezlikler, obstrüktif üropati, hastanede uzamış yatış süresi, personel yetersizliği ve bakım eksikliği gibi durumlar da yenidoğanda sepsis görülme oranını artırır (1, 4, 27, 28).

Yenidoğanlar enfeksiyon ajanlarına doğumdan sonra hastanede ya da toplumda maruz kalmaktadırlar. Doğumdan sonra ise enfeksiyonlar, hastane

personeli özellikle de YYBÜ çalışanları, anne veya diğer aile üyeleriyle temas sonrası meydana gelebilir. Bu enfeksiyonların en sık kaynağında hastane personelinin kontamine elleridir. Bununla birlikte antibiyotiklerin sık olarak kullanılması normal floranın kolonizasyonunu engelleyip antibiyotiklere dirençli bakteriler ile kolonizasyonunu kolaylaştırabilir. Bu patojen ajanlar yenidoğan derisinde, göbek kordonunda, sindirim ya da solunum yollarında kolonize olup enfeksiyon gelişimine neden olabilirler (29).

Neonatal enfeksiyonlar yüksek riskli yenidoğanlarda, hem altta yatan hastalığa hem de immatür immün sisteme bağlı olarak bakterilerin etkin şekilde lokalize edilememesi ve temizlenememesi sonucu oluşur. Bu enfeksiyonlar özellikle YYBÜ'lerinde izlenen yenidoğanlarda invazif girişimlerin uygulanması ve yenidoğanın derisinde ve sindirim sisteminde bulunan doğal savunma mekanizmaların kırılmasıyla gelişir. Nozokomiyal enfeksiyonlar için risk faktörleri yenidoğanın kontamine araçlarla resüsite edilmesi, mekanik ventilasyon, doğum sonrası bakım sırasında kontamine araçların kullanımı, kateterizasyonlar veya ventriküloperitoneal şantların uygulanması gibi girişimler, lipit solüsyonları ile parenteral beslenme, geniş spektrumlu antibiyotiklerin sık kullanımı, YYBÜ'de bebek hemşire oranının yüksek olması ve hastanede kalış süresinin uzamasıdır (30-32).

2.1.2 ETİYOLOJİ

Neonatal sepsise neden olan etkenler, postnatal yaş, enfeksiyonun anneden, toplumdan veya hastaneden kazanılmış olması, immün durum ve altta yatan hastalığa göre değişiklikler gösterir. Bundan dolayı erken ve geç yenidoğan sepsisinden sorumlu ajanlar farklılıklar gösterir. Bu nedenle hangi etkenlerin daha çok görüldüğünü bilmek başlanacak tedavi açısından önemlidir. Tablo 1’de neonatal sepsise yol açabilen mikroorganizmalar görülmektedir (8).

Tablo 1: Neonatal sepsise yol açabilen mikroorganizmalar

Gram-pozitif aerobik bakteriler	Gram-negatif aerobik bakteriler
Stafilokokkus aureus Koagülaz-Negatif Stafilokoklar B Grubu Streptokoklar C, A, G, D Grubu Streptokoklar Streptococcus viridans Streptokokkus pnömonia Listeria monositogenez	E. coli Klebsiella türleri Psödomonas aeruginosa Hemofilus influenza Salmonella türleri Sitrobakter türleri Gardnerella vaginalis Neisseria menengitidis Proteus türleri
Anaerob bakteriler	Diğer
Bakteroides fragilis Clostridium perfringens Clostridium septicum Clostridium sordelli	Borrelia burgdorferi Mantarlar(Kandida, Aspergillus) Virüsler

Erken yenidoğan sepsisine en sık yol açan patojenler GBS ve E.coli’dir. Grup A, C ve G *Streptokoklar*, *Streptococcus viridans*, *Enterokoklar*, *Streptococcus pnömonia*, *Hemofilus influenza* (*H. influenza*) ve *L. monositogenez* daha az görülen etkenlerdir. *Stafilococcus aureus* (*S. aureus*), Enterokok türleri, *Klebsiella*, *Enterobakter* türleri ve KNS erken sepsisin daha az görülen etkenleridir (26). Erken sepsis gelişmekte olan ülkelerde ise en fazla izole edilen patojenin klebsiella türleri olduğu, bunu *S. aureus* ve *E. coli*’nin izlediği, GBS’lerin oranının daha düşük

bulunduğu, erken sepsiste gram negatif bakterilerin gram pozitif bakterilere oranının 2: 1 olduğu bildirilmiştir (27). Yapılan çalışmalarda, ülkemizde gelişmiş ülkelerde rapor edilenden farklı olarak erken sepsiste GBS'lerin en sık görülen patojenler arasında yer almadığını, *Klebsiella* türleri ve *Stafilococcus epidermidis*'in (*S. epidermidis*) sık görüldüğünü göstermektedir (26). Erken sepsis etkeni olarak GBS'lerin görülme sıklıklarının ülkeler arasında farklılık göstermesinde gebe kadınların vajinal kolonizasyon oranlarının veya antikör düzeylerinin farklı olmasının, kültür farklılıklarının ve suşların virulansının etkili olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda gebelerde GBS vaginal kolonizasyon oranları %4-18.6 arasında değişmektedir. Türkiye'de vaginal GBS izolasyon oranları %2-10.6 arasında olup, Karakuş ve arkadaşları (19) yaptıkları çalışmada bu oranı %2.6 bulmuşlardır.

Grup B *Streptokoklar* (*Streptococcus agalactia*) deri, boğaz, dışkı, idrar, serviks, vajina gibi vücudun değişik bölgelerinden izole edilebilirler. En sık sepsis etkeni türleri tip 1, 2, 3'tür. Geç sepsise neden olanlar ise daha çok III. serotiplerdir (4).

Geç neonatal sepsisinin en sık görülen etkeni KNS'dir. *S.aureus*, *Enterokoklar*, GBS, *Gram negatif* bakteriler ve *L.monositogenez* de geç sepsisin diğer etkenlerindendir. Geç sepsis etkeni olarak ülkemizde yapılan çalışmalarda da en sık KNS'nin görüldüğü bildirilmiştir. Çok geç başlangıçlı sepsis, uzun süre hastanede yatırılan ÇDDA ve erken doğan bebeklerde görülür, ana kaynağı hastane ortamıdır (33).

Koagülaz *Negatif Stafilokoklar* (KNS) türleri insanların normal deri ve mukoza florasının önemli bir üyesidir. Başta *S. epidermidis* olmak üzere bütün KNS türleri nozokomiyal enfeksiyonlara neden olduğu bilinmektedir. *S.haemolyticus* insanda doğal kapak endokarditi, septisemi, peritonit, üriner sistem enfeksiyonu, yara, kemik ve eklem enfeksiyonlarına yol açabilen ikinci en sık görülen KNS'dir. KNS'lerin adezyonu; damar grefti, çeşitli protez ve peritoneal diyaliz kateterlerinde, ortopedik implantlarda, prostetik kalp kapakçıklarında, eklem protezlerinde, serebrosipinal şant ve invaziv vasküler kateterlerde ve idrar yollarında ağır seyreden enfeksiyonlara neden olmaktadır .(34).

Bunlar arasındaki en önemli tür. *S.epidermidis* (insanlarda cilt florasının çok önemli bir üyesidir) olup, KNS infeksiyonlarının çok büyük bölümünden sorumludur. *S.saprophyticus* kadınlarda üriner sistem infeksiyonu etkeni olması, *Staphylococcus haemolyticus* (*S.haemolyticus*) da ender rastlanan ama çok dirençli bir hastane infeksiyonu olması nedeniyle önemlidir. KNS türleri novobiosine dirençli ve duyarlı olmalarına göre ikiye ayrılır (35);

Novobiosine Dirençli KNS'ler

- *Staphylococcus saprophyticus*
- *Staphylococcus xylosus*
- *Staphylococcus cohnii*

Novobiosine Duyarlı KNS'ler

- *Staphylococcus epidermidis* grubu
 - *Staphylococcus epidermidis*
 - *Staphylococcus haemolyticus*
 - *Staphylococcus hominis*
 - *Staphylococcus capitis*
 - *Staphylococcus warneri*
- *Staphylococcus simulans*
- *Staphylococcus auricularis*
- *Staphylococcus lugdunensis*
- *Staphylococcus schleiferi*

Neonatal sepsisinin ikinci önemli nedeni *E.coli*'dir. Dış ortamda yaygın olarak bulunan *E.coli*, normal bağırsak florasının en önemli elemanlarından biri olup yenidoğanda bakteriyemi ve sepsisin en önemli nedenlerindendir. Koliform bakteriler annenin doğum kanalında bulunur ve birçok yenidoğan bu bakterilerle kolonize olur. Kompleks antijenik bir yapıya sahip olan *E.coli*, birçok değişik tipte somatik, flagellar ve kapsül antijenine (K) sahiptir. Yenidoğan menenjitinden sıklıkla K1 serotipi sorumludur (8).

Listeria'nın insidansı ise değişkendir. Gıda kaynaklı salgınlarda ve annenin enfeksiyözite durumunda görülmektedir. Yenidoğan listeryozunun oranı 10000 canlı doğumda 1.3 olarak bildirilmiştir. *Listeria monositogene* aerop ve fakültatif anaerop, spor oluşturmayan 0.5-2 µm uzunluğunda gram pozitif bir basildir. Erken başlangıçlı septisemik formu transplasental ya da doğum esnasında vajinal yolla bulaşır. Doğumsal komplikasyonlar, prematürite, DDA ve mekonyumlu doğum ile ilişkilidir. Anneden alınan kültür genelde pozitifdir. Genelde menenjitin eşlik ettiği erken hastalığın mortalitesi %35-55 kadardır. Hastalığın geç formu menenjitik form olarak da bilinir ve ortalama 14. günde ortaya çıkar (8).

İntra-amniyotik enfeksiyonlarda veya koriyoamniyonit depolimikrobiyal bakteriyel etkenler görülmektedir. İntakt membranda dakoriyoamniyonit oluşabilir ve bu durumda alt genital sistemde bulunan Üreoplazma türleri ve Mikoplazma hominis etkindir (25).(1. De)

Cilt ve mukozaların normal florasında KNS bulunur ve prematüre yenidoğanlarda nozokomiyal sepsisin en önemli nedenidirler. Bütün dünyada başta *S. epidermidis* olmak üzere son yıllarda önemi artan bir nozokomiyal patojenlerdir. Yatış süresi uzadıkça yenidoğan bebek nozokomiyal flora ile kolonize olmaktadır. Bu durum bebeğin KNS, Enterokok, metisiline rezistan suşlar da dâhil olmak üzere *S. aureus* ve multi rezistan gram negatif enterik bakterilerle enfekte olma riskinde artırmaktadır. Lipit infüzyonları ve santral venöz kateterler KNS enfeksiyonları için önemli bir risk faktörüdür. İntravasküler kateterlerin üretiminde kullanılan sentetik polimer yüzeyler üzerinde *S. epidermidis* tutunabilir ve buralarda çoğalabilir. Salgıladığı mukoit bir madde olan glikokaliks ise antibiyotiklere ve opsono-

fagositoza karşı direnç sağlar. Bu nedenle de bu yüzeyler bakteriyeminin devamlı kaynağını oluşturmaktadır (5).

Psödomonas aeruginosa, *Klebsiella sp.*, *Serratia marseusens*, *Enterobakter sp.* ve *Sitrobakter yenidoğan* sepsislerinden daha az izole edilen ajanlar olmakla birlikte *H. influenzae* ve Enterokoklar son yıllarda giderek daha fazla dikkat çekmeye başlamışlardır.

2.1.3 Klinik

Neonatal sepsisinin klinik belirti ve bulguları sepsise özgün ve belirgin değildir, bu nedenle de kolaylıkla gözden kaçabilir. Yenidoğanın diğer problemlerinden ayırt etmek de zordur. Erken bulguların birçoğu enfeksiyöz olmayan durumlarda görülenlere benzeyebilir (6, 9, 33).

Bakteriyel enfeksiyonun erken tanısında günümüzde halen geçerli olan en pratik yöntem klinik gözlemdir. Saptanan anormal bir bulgu iyi olan bir yenidoğanda sepsisin bir belirtisi olabilir. Başlangıçta klinik bulgular çok anlaşılır değildir ve öncelikle anne veya hemşire tarafından belli belirsiz şikayetler olarak ifade edilebilir. Genellikle yenidoğanın iyi görünmemesi ilk belirtidir, fakat tam olarak tanımlamak zor olabilir. Bebeğin hafif hipotonik oluşu, beslenmeyi reddi veya rezidü kalması, irritabl olması veya tam tersine uyarılara cevapsız olması, renginin soluk veya kutis marmaratusun bulunması başlangıç belirtileri olabilir. Daha belirgin bulgular ise apne, solunum sıkıntısı, letarji, ateş veya hipotermi, sarılık, kusma, ishal, peteşi ve sklerem olabilir. Sistemlere göre klinik belirti ve bulgular değişiklikler gösterebilir (4, 26, 36). Fanaroff ve arkadaşlarının (37) doğum ağırlıkları 501-1500 gram olan, geç başlangıçlı sepsis tanısı alan 325 yenidoğan bebekte yaptıkları çalışmada; apne ve bradikardi atakları (%55), artmış oksijen ihtiyacı (%48), beslenme intoleransı, karın şişliği ve dışkıda gizli kan (%46), letarji ve hipotoni (%37) ve ısı değişiklikleri (%10) başlıca görülen klinik bulgular olmuştur. En sık eşlik eden metabolik düzensizliklerin laboratuvar bulguları ise açıklanamayan metabolik asidoz (%11) ve hipoglisemi (%10) olarak bildirilmiştir.

2.1.3.1 Vücut ısısında görülen değişiklikler

Ateş yenidoğan döneminde enfeksiyon için spesifik ve sensitif bir bulgu değildir. Her zaman bir enfeksiyonun olduğu anlamına gelmez. Çünkü çevre ısısının yüksekliği, dehidratasyon, fototerapi, damar yolundan ilaç uygulanması, büyük hematomlar, beyin kanaması, anoksi veya kernikterus gibi merkezi sinir sistemi hasarının olması, familyal disotonomi, hipertiroidizm veya ektodermal displazi gibi enfeksiyon dışındaki birçok hastalıkta da ateş görülebilir (13). Yenidoğan sepsisinde vücut ısısı yükselebilir, düşebilir veya normal olabilir. Yenidoğan bebeklerde ateş genellikle rektal ısının 37.8°C veya üzerinde olması olarak kabul edilmektedir. Yapılan bir çalışmada yenidoğanlarda ateş ve enfeksiyon ilişkisi için şu sonuçlar verilmiştir:

- Zamanında doğan yenidoğanlarda ateşin yükselmesi sık değildir.
- Sistemik enfeksiyon ile ateşin bir kez yüksek olmasının ilişkisi sık değildir.
- Ateşin bir saat boyunca yüksek devam etmesi enfeksiyona bağlı olma ihtimalini yükseltir.
- Sadece ateşin yüksek olması, enfeksiyona ait diğer bulgular olmadan nadirdir (1).

Vücut ısısı ne kadar düşük veya ne kadar yüksekse, klinik önemi de o kadar fazladır. Zamanında doğan bebeklerde ateşe daha sık rastlanırken, prematüreler genelde hipotermiye daha yatkındırlar (9).

2.1.3.2 Kardiyopulmoner belirti ve bulgular

Solunum sıkıntısı erken dönemde gelişen bulgulardandır. İnleme, hırıltı, burun kanadı solunumu, taşipne, siyanoz, interkostal veya subkostal çekilmeler, oksijen ihtiyacında artma, apne, solunum seslerinin azalması veya rallerin işitilmesi sepsisi olan veya sepsis şüphesi olan yenidoğanlarda sık görülür. Apne en spesifik bulgulardandır, ancak geç dönemde ortaya çıkabilir. Sepsise spesifik olmamasına rağmen solunum sayısı 60-70/dk veya üzerinde, kalp atım hızı 160/dk üzerinde olabilir. Pnömoni ve Respiratuar distres sendromu (RDS) özellikle erken sepsisin ayırıcı tanısında düşünülmelidir (4, 27).

Herhangi bir doğumsal kalp hastalığı olmaksızın taşikardi, aritmi, hipotansiyon, periferik dolaşımın bozulması, soluk / soğuk deri ve kapiller dolum zamanının 1-2 saniyeden daha uzun olması sepsis için oldukça duyarlı işaretlerdir (4).

2.1.3.3 Sindirim sistemi belirti ve bulgular

Batın distansiyonu, kusma, regürjitasyon, anoreksi, beslenme güçlüğü, emmede zayıflık, gastrik rezidü, dışkıda gizli kan, ishal ve ileus sepsisli yenidoğanlarda görülebilir.

Yenidoğanlarda karaciğer palpasyonla ele gelebilir ve kosta kenarından itibaren 2 cm palpe edilebilir. Hepatomegali sepsiste özellikle de intrauterin enfeksiyonlarda görülebilir. Ayrıca kalp yetersizliği, galaktozemi ve glikojen depo hastalığı gibi metabolik bozukluklarda da hepatomegali bulunabilir. Hem eritrosit yıkımına hem de bakteriyel endotoksinlere bağlı karaciğer disfonksiyonundan kaynaklanan direkt ve indirekt hiperbilirubinemiye bağlı sarılık görülebilir (8).

2.1.3.4 Deri ile ilgili belirti ve bulguları

Siyanoz, periferik dolaşımın bozulması, kutis marmoratus, solukluk, püstül, apse, omfalit, peteşi, purpura, sklerem, sellülit, impetigo ve nedeni açıklanamayan sarılık görülebilir. Spesifik olmayan bir bulgu olmasına rağmen sklerem sepsisin geç döneminde ortaya çıkar ve prognozun kötü olduğunu gösteren bir deri belirtisidir (8). Psödomonas enfeksiyonlarında ektima gangrenosum, L.monositogenez enfeksiyonlarında da küçük pembe papüller görülebilecek diğer deri bulgularıdır. Peteşiler sepsisin erken belirtisi olarak kabul edilirken purpura, trombositopeni ve yaygın damar içi pıhtılaşması (DİK) ise geç dönemde ortaya çıkmaktadır (13).

Başka bir bulgu olmasa bile ani gelişen sarılıklarda da enfeksiyonu düşünmek gerekir. Üriner sistem enfeksiyonu olanlarda özellikle sık görülür. Sarılık antibiyotik tedavisinin başlamasıyla birlikte azalmaya başlar (9).

2.1.3.5 Nörolojik belirti ve bulgular

Huzursuzluk, hiporefleksi, letarji, tremor, fontanel bombeliği, tiz sesle ağlama ve irritabilite saptanabilir. Hipotoni veya tonusta artış, letarji, konvülziyon,

apne, aşırı iritabilite ve fontanel bombeliği menenjitli yenidoğan bebeklerde en sık görülen bulgulardır (27).

2.1.3.6 Metabolik durumlarla ilgili belirti ve bulgular

Metabolik asidoz, kan glukozunun regülasyonunun bozukluğuna bağlı hipoglisemi veya hiperglisemi atakları görülebilir (2).

2.1.3.7 Diğer belirti ve bulgular

Yenidoğan sepsisinde klinik belirtiler zaman içinde farklılıklar gösterebilir. Sepsisin erken bulgularının gözden kaçtığı ve sepsisin ilerlediği durumlarda bulgular daha da ağırlaşır. Genelde başlangıç döneminde bir sisteme ait ve sınırlı semptomlar görülürken daha geç dönemlerde kardiyak, respiratuar, renal yetmezlik, pulmoner hipertansiyon, şok, karaciğer disfonksiyonu, serebral ödem ve tromboz, adrenal hemoraji ve/veya yetmezliği, kemik iliği disfonksiyonu ve DİK tablosu görülebilir.

2.1.4 TANI

Neonatal sepsisin tanısında karşılaşılan en önemli zorluk, klinik bulguların belirsiz olmasıdır. Erken tanı konulması hem bebeğin hayatta kalması ve hem de sekellerin önlenmesi açısından önemlidir. Bu nedenle tanıya giderken ilk yapılması gereken öncelikle sepsisten şüphelenmek olmalıdır. Ancak klinik bulguları genellikle belli belirsiz ve başlangıçta spesifik değildir, ancak hızla ilerleyebilir. Bu nedenle sadece klinik bulgulara dayanarak sepsis tanısını koymak oldukça zor olduğu için çeşitli laboratuvar yöntemleri geliştirilmiştir (31).

Kullanılan tanısal testlerin güvenilirliğinin sınırlı olması ve hızlı sonuç vermemeleri nedeniyle sepsis tedavisine başlanması için en fazla üzerinde durulması gereken kriterler klinik bulgulardır. Ancak klinisyenin bütün belirtileri, semptomları, tarama testlerini ve spesifik tanı testlerini göz önüne alarak tedaviye başlaması gerekir (26). Bu nedenle, çeşitli klinik ve laboratuvar bulguları kullanılarak sepsis skorlama sistemleri ve tarama testleri geliştirilmiştir. Sepsis şüphesi olan olgularda klinik yaklaşımı sağlayan skorlama yöntemlerinden biri de “Töllner sepsis skorlaması”dır (36)

2.1.4.1 Tanıya Yönelik Mikrobiyolojik Testler

a) Kültürler: Anne ve fetusun risk faktörleri göz önünde bulundurularak ya da klinik olarak enfeksiyon düşünülen bir yenidoğanda sepsisin kesin tanısını koymada en spesifik yöntem bakterinin vücut sıvılarından izolasyonudur (33). Kesin tanı için bakterilerin kan, BOS, idrar, periton, plevra, eklem boşluğu veya orta kulak sıvıları yanında kemik iliği, karaciğer, dalak gibi dokulardan izole edilmesidir. Bu kültürler en erken 24 saatte sonuç verdikleri için bu süre içinde bebeğin değerlendirilmesi ve gerekli girişimlerin yapılması gerekir (4).

b) Kan kültürü: Yenidoğan sepsisinin kesin tanısı pozitif kan kültürü ile konur (2). Genel olarak Yenidoğan sepsisinin tanısında önemli olan bir veya daha fazla kan kültüründe patojenin izole edilmesidir. Birden fazla sayıda alınması, kontaminasyona bağlı üremeleri ayırmadaya yararlı olabilir. Annenin intrapartum dönemde antibiyotik tedavisi alması, aralıklı bakteriyemi ve dolaşımda yoğunluğu az bakteri varlığında, kan kültürü alınırken yetersiz miktarda kan alınması durumunda ve kanın kültürde dilüe olması durumunda farklı yerlerden birden çok kan kültür alınması önerilmektedir (27, 33). Kan kültürü antiseptik solüsyonla silinerek temizlenmiş ve kurumaya bırakılmış tercihen bir periferik venden alınması ideal olanıdır. Bunun için alkol içeren klorheksidin veya iyodin solüsyonlar kullanılmalıdır (38). Üremenin elde edilmesi için önemli olan alınan kan miktarı değil esas olarak alınan kanın besiyerindeki dilüsyonudur (10). Eğer mikroorganizma 4 cfu/ml'den daha az miktarda ise kanın bakteriyemiye gösterme şansı belirgin derecede azalır. Bu nedenle yenidoğanlarda kültür için alınacak kan hacmi en az 0.5-1 ml olmalıdır (38, 39). Yenidoğan bebeklerden alınan kan kültürlerinde üremelerin %90'dan fazlası 48 saat sonunda saptanır (26). Hemofilus influenza, L.monositogeneze ve mantarlar için bu süre uzayabilir. Bu nedenle erken başlangıçlı neonatal sepsiste patojenleri modern kültür sistemleri ile ilk 48 saat içerisinde belirlenebilse de kültür ortamlarında üreme olup olmadığı bir hafta takip edilmelidir. Otomatize radyometrik Bactec yöntemi kullanılarak alınan kültürlerde ise en erken 8 saat içinde, genellikle ilk 24-48 saatte üreme görülebilmektedir (1). Sepsis için yenidoğanlarda kan kültürünün duyarlılığı en iyi şartlarda %50-80'dir (26). Sonuçta pozitif kan kültürü yenidoğan sepsisi için tanısal olsa da negatif kültür sepsisi dışlamaz (33). Kan kültüründe her zaman

mikroorganizma izole edilemediği için kültürü negatif ya da kan kültüründe üreme olmayan, sepsis kliniği bulunan yenidoğanlara “klinik sepsis” tanımlaması kullanılmaktadır.

Kan kültüründe ilk 24-48 saatte üreme olması daima anlamlıdır. Ancak alışkın olunmayan bir mikroorganizma üremesi, mikst üreme, klinikle uygun olmayan üreme, eş zamanlı alınan iki kültürde farklı bakteri üremesi ve inkübasyondan sonraki ilk 72 saatten sonraki üreme kuşkuyla karşılanmalıdır. Bulaşa engel olmak için kan kültürü kapiller tüpten veya umbilikal kateterden (takıldığı esnada hemen alınması hariç) alınmamalıdır (1).

S.epidermidis normal deri florasında da bulunduğu için kan kültüründen izole edilmesi, deriden kontaminasyonu da düşündürebilir. Böyle bir durumda kan kültürü tekrarlanmalıdır.

2) BOS incelenmesi ve kültürü:Yenidoğan sepsisinin %20-25'ine menenjit eşlik eder, bunların ise yaklaşık olarak 1/3'ünde kan kültüründe bakteri izole edilemez (27, 33). Erken başlangıçlı sepsisin yaklaşık %10'unda ve geç başlangıçlı sepsiste ise bundan daha sık oranda menenjit eşlik eder. Bu nedenle de geç sepsiste lomber ponksiyon (LP) özellikle daha da önem taşır (1, 10). Kan kültürü pozitif, sepsis kliniği olan ve/ veya letarji, konvülsiyon, apne, fontanel bombeliği, hipo-hipertoni gibi menenjit bulguları olan yenidoğanlara LP yapılmalıdır (7, 9, 12).

Beyin omurilik sıvı örneğinden hücre sayımı, hücre tipi tayini, biyokimyasal incelemeler, gram ve Wright boyama ve kültür yapılmalıdır. Yenidoğanlarda normal BOS'ta 15-30/mm³ gibi çok sayıda beyaz küre bulunabilir. Eğer BOS'taparçalıçekirdekli beyaz küre sayısı 30/mm³'ten fazla ise büyük olasılıkla menenjit lehinedir (38). Protein BOS'ta termelerde 65-150 mg/dL, prematürelerde 20-170 mg/dL'dir. Bu düzeyler menenjitte genellikle daha da yükselir. Glukoz düzeyi, kan glukozunun % 50 veya fazlası oranda olmalıdır. Bu oran kan glukozunun %30'undan aşağı olduğu durumda bakteriyel menenjitte uyumludur (41).

3) İdrar kültürü: Çoğunlukla geç sepsisin araştırılmasında kullanılmaktadır. Yaşamın ilk 24 saatindeki sepsis araştırılmasında pek yararının olmadığı

gösterilmiştir (42). Bu dönemde ürogenital sistem anomalileri dışında idrar kültürü önerilmemektedir. Ancak daha sonraki günlerde yapılan sepsis araştırılmasında kan kültürü ile korele olarak, yüksek oranda pozitif bulunmuştur (10, 27, 33).

Suprapubik mesane aspirasyonu veya kateterizasyon gibi yöntemlerle steril şartlarda idrar elde edilmeli, kimyasal ve mikroskopik analizlere gönderilmeli ve antibiyotik tedavisine başlanmadan önce kültürü yapılmalıdır. Torba ile alınan idrar örnekleri bulaşa açık olduğundan sonuçları fazla güvenilir değildir. Bu şekilde alınan idrar örneğinde 100 bin cfu/ml bakteri anlamlı iken suprapubik aspirasyonla alınan idrar örneğinde ise tek mikroorganizmanın bulunması bile anlamlı kabul edilmektedir (9, 43).

4) Trakeal aspirat kültürü: Yaşamın ilk 12 saati içerisinde alınan trakeal aspirasyon kültürlerinin yararlı olduğu bildirilmiştir (44). Bununla birlikte trakeal aspirat kültürleri entübe yenidoğanlarda pnömonin klinik bulguları olduğunda veya sekresyonların kalite ve hacmi değiştiğinde alınmalıdır. Fakat gelişi güzel alınan trakeal kültürleri yorumlamak zor olabilir (1). Trakeal aspirat kültürlerinde, bakteriyel patojenin üremesi yenidoğanda sepsis gelişeceği anlamına gelmez. Sepsisli hastanın solunum durumu klinik ve radyografik olarak değişmediği sürece, rutin olarak farinks ve trakea kültürlerinin alınması, düşük tahmin değerine sahip olmasının yanı sıra ekonomik de değildir.

5) Diğer kültürler: Deri ve yumuşak doku lezyonlarından alınacak biyopsi veya aspiratlar boyamaya ve kültüre gönderilebilir. Eklem enfeksiyonu şüphesi varsa eklem aspiratının değerlendirilmesi faydalıdır. Gayta kültürü *Şigella*, *Salmonella*, *Kampilobakter* gibi enterik patojenlerin neden olduğu neonatal septiseminin tanısına yardım eder, fakat çoğunlukla enfeksiyondan daha ziyade gastrointestinal sistem kolonizasyonunu yansıtan bakteriler ürettiği için kültürleri dikkatli değerlendirmek gerekir. Hayatın ilk günlerinde gastrik aspirat kültürü amniyotik sıvı enfeksiyonunu yansıtır ve yenidoğan enfeksiyonunun gelişiminde belirleyici değildir (1).

b) *Buffy coat* incelemesi: Antikoagülan eklenmiş kandan elde edilen plazma ile eritrositler arasında kalan buffy coat tabakasından yayma yapılır intraselüler bakteriler araştırılır. Bakterilerin görülmesi, bakteriyemi tanısı için önemli bir kanıt

oluşturur. Pozitif sonuç sepsis tanısını destekler, bakterinin morfolojik yapısı ve gram boyama karakterini belirler, fakat enfeksiyon ajanı hakkında bilgi vermez. Yenidoğan sepsislerinin yaklaşık % 70’inde buffy coat incelemesi pozitif bulunur (1, 8).

c) Antijen saptama testleri:Bakteri hücre duvarı veya kapsüler karbonhidrat antijenlerinin vücut sıvılarında gösterilmesi, kültür sonuçları çıkmadan önce, sepsis tanısını koymada yardımcı olur. Bu yöntemler kullanılarak GBS, E.koli, meningokok ve pnömokok antijenleri hızlı bir şekilde tayin edilebilir. Bu amaçla belirli bir antijene karşı geliştirilmiş counter immünoelektroforez (CIE) ve lateks aglütinasyon testleri kullanılabilir. Counter immünoelektroforez oldukça spesifik olmasına rağmen, duyarlılığı kültür kadar yüksek değildir. Lateks aglütinasyon GBS’lerin neden olduğu enfeksiyonların tanısı için hızlı, ucuz ve kolay bir testtir. Ancak spesifik olmasına rağmen CIE kadar duyarlılığı yüksek değildir (8).

2.1.4.2 Diğer Tanısal Testler

Sepsisin erken tanısı amacıyla birçok laboratuvar yöntemleri geliştirilmesine rağmen bu yöntemlerden hiçbirisi spesifik değilse de bir kaçının birarada kullanılması tanıda yardımcı olabilirler. Yapılan bu testlerin amacı, hastaya tedavinin başlanıp başlanmamasına, sepsis olmayanlarda veya tedavisi tamamlanan hastalarda antibiyotik tedavisinin kesilmesine karar vermektir (3).

Yenidoğan sepsisinin birçok akut faz reaktanı ve sitokin artışı ile paralellik gösterdiği ispatlanmıştır. Bu testlerin pek çoğunda yüksek duyarlılık varken ancak pek azında yüksek özgüllük vardır. Bunların çok azının pozitif tahmin değeri % 40’ın üzerindedir (45).

Beyaz küre:Yenidoğan sepsisinin tanısında beyaz küre sayısı ve beyaz küre formülü en sık kullanılan yöntemlerdendir. Yenidoğanlarda 120 saatin üstündeki total beyaz küre sayısının $<5000 /\text{mm}^3$ olması lökopeni, $>20000 /\text{mm}^3$ olması lökositoz ve total nötrofil sayısının $<1800 /\text{mm}^3$ olması da nötropeni olarak kabul edilmektedir. Beyaz küre sayısının 20000’den daha fazla ve 5000’den daha az olarak tanımlandığı lökositoz veya lökopeni, enfeksiyonun güvenilir bir belirleyicisi olduğuna inanılırken, günümüzde duyarlı ve özgül kabul edilmemektedir. Doğumdan

sonraki ilk birkaç gün içinde beyaz küre sayısının normal aralığının değişkenlik göstermesi ve sepsisli yenidoğanlarda lökositoz olabileceği gibi lökopeninin de bulunabilmesi, enfeksiyonların tanısında beyaz küre sayısının önemini azaltır. Total beyaz küre sayısı kanın alınma zamanı, kan örneğinin alınma yeri (venöz, kapiller veya arteriyel), bebeğin aktivitesi ve enfeksiyon dışı durumlara göre değişebildiğinden diğer beyaz küre göstergeleri ile birlikte değerlendirilmelidir. Ayrıca eritrositin çekirdekli öncülleri olan normoblastların kan sayım aletlerinde beyaz küre gibi algılanmasıyla hatalı sonuçlar verebildiği için yüksek değerler periferik yayma ile doğrulanmalıdır (1, 4).

Enfeksiyonu tahmin etmede total nötrofil sayısı yardımcı olarak kullanılmaktadır. Solunum sıkıntısıyla birlikte hayatın ilk saatlerinde görülen nötropeni erken başlanıçlı GBS sepsis ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Ancak birçok enfeksiyon dışı durum da hem nötropeni ve hem de nötrofil ile ilişkilidir. Annede hipertansiyon, 6 saatten uzun süre intrapartum oksitosin verilmesi, mekonyum aspirasyon sendromu, periventriküler kanama, RDS ile komplike olmayan pnömotoraks, asfiktik doğum (5.dakikada Apgar skoru ≤ 6) ve uzamış ağlama (≥ 4 dk) total beyaz küre sayısını artıran klinik faktörlerindendir. Yenidoğanlarda nötrofil sayısına etkisi olmayan klinik faktörler ise ırk, cinsiyet, annede diyabet, doğum şekli, komplike olmayan RDS, komplike olmayan yenidoğanın geçici taşipnesi, hiperbilirubinemi, fototerapi ve 3 dakikadan kısa ağlamadır. Bununla birlikte sepsis olarak değerlendirilen birçok yenidoğanının başlangıçtaki değerlendirmelerinde normal nötrofil sayısı bulunmaktadır. Bu nedenle mutlak nötrofil sayısı neonatal sepsisin tanısında ve dışlanmasında yararlı bulunmaz (1, 2).

Parçalı nötrofillerin total nötrofillerden çıkarılarak elde edilen sayısı olarak tanımlanan total immatür nötrofil sayısı da sık olarak kullanılmaktadır. Sepsis olan yenidoğanlarda enfeksiyona olan cevapta kemik iliğinden salınan immatür hücreler normalin üst sınırının üstünde artabilir, ancak bu cevap uyumsuzdur ve bazen de gecikir, bu nedenle enfeksiyonun erken tanısında total immatür nötrofil sayısı duyarlı bir belirleyici değildir. Ancak enfekte olmayan bebeklerde total immatür nötrofil sayısının referans değerlerin üstünde yükselmesi alışılmış değildir, böyle bir durumda enfeksiyonu açıklayacak daha fazla değerlendirmeler yapılmalıdır (1).

Sepsisin erken tanısında immatür nötrofillerin total nötrofillere olan oranı (İ/T) da kullanılmaktadır. Hayatın ilk 24 saatinde enfeksiyonu olmayan yenidoğanlarda İ/T'nin en üst oranı 0.16 iken 60. saatte 0.12'ye düşer. Otuzikinci gebelik haftası veya altındaki yenidoğanlarda normalin üst sınırı hafif daha yüksek (0.2)'tir. Genel olarak ise İ/T oranının <0.12 olması normal, 0.12-0.20 arasında olması kuşkuyla sepsis ve ≥ 0.20 olması ise kuvvetle muhtemel sepsis olarak kabul edilmektedir(1, 4, 39).

Nötrofil morfolojisi yenidoğanın ağır bakteriyel enfeksiyonlarında toksik granülasyon, Döhle cisimciği, vakuolizasyon gibi kalitatif dejeneratif değişiklikler gösterebilir (46).

Trombosit sayısı: Trombosit sayısının düşmesi yenidoğan sepsisinde geç ortaya çıkan nonspesifik bir bulgudur. Trombositlerdeki bu düşüş ortalama bir hafta sürer. Trombositopeninin nedeni, bakteri ve bakteri ürünlerinin trombosit ve damar endotelini etkileyerek agregasyon ve adezyonu artırmasıdır. Ayrıca immün mekanizmalar yoluyla da trombosit yıkımının artması başka bir nedendir (6, 47).

Umbilikal kateterler, asfiksi, mekanik ventilasyon, mekonyum aspirasyonu, kan değişimi ve nekrotizan enterokolit (NEK) gibi sepsise yol açabilen durumlarda kültürler negatif olsa bile tek başına trombositopeni görülebilir. Maternal trombositopeni ve hipertansiyonda da trombositopeni gelişebilir. Bu nedenlerden dolayı, trombosit sayımı yenidoğan sepsisi tanısında çok güvenilir değildir (8, 47).

Eritrosit sedimentasyon hızı: Eritrosit sedimentasyon hızı daha çok akut faz reaktanlarındaki değişiklikleri yansıtmaktadır. Mikro-ESH bebeklerde kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Mikro- ESH yenidoğan sepsisinde kullanılan ucuz ve kolay uygulanabilen bir yöntemdir. Eritrosit sedimentasyon hızı anemi, hiperglobulinemi gibi enflamasyon ile ilgisi olmayan diğer faktörleri de etkileyebilir. Mikro-ESH değerleri hematokrit ile ters orantılıdır ancak doğum ağırlığı veya gebelik haftası ile çok az etkilenir. Klinik olarak, mikro-ESH düzeyleri yüzeysel enfeksiyonlar ve asfiksi, aspirasyon pnömonisi ve RDS gibi enfeksiyöz olmayan süreçler ile de hafif yükseklikler gösterebilir. İnflamasyon dışı nedenlerden etkilendiği için sepsis tanısında ESH'nin kullanımı sınırlıdır. Ayrıca, iyileşen hastalarda bile uzun süre

yüksek kalabilir ve bu nedenle tedavinin değerlendirilmesinde de kullanımı uygun değildir(1, 4).

C-reaktif protein: Görevi tam olarak belli değildir, ancak enflamasyona yanıt olarak karaciğerde sentezlenen, hasarlı dokulardan veya mikroorganizmalardan açığa çıkan potansiyel toksik maddeleri taşıyan bir protein olduğuna inanılmaktadır. C-reaktif protein üretimi için en önemli uyaran interlökin-6 (IL-6)'dır (1, 44).

Transplasental olarak CRP'nin geçişi minimal olsa da vardır, fakat konsantrasyonları gebelik yaşından etkilenmez. Yenidoğanlarda normal konsantrasyonu 1 mg/dL veya daha düşüktür. Artış genellikle 6 ila 18 saat içinde tespit edilir, enflamatuvar sürecin başlamasından 8-60 saat sonra ise tepe CRP değerleri görülür. Serumdaki yarılanma ömrü 5 ile 7 saattir ve uygun tedaviyle azalır. Önemli sistemik bakteriyel enfeksiyonu olan bebeklerin %50 ile % 90'ında ilk değerlendirme sırasında yükselir. Enfeksiyon belirtileri başladıktan sonra 12 saatlik aralıklarla CRP'nin seri tayini duyarlılığını artırır. Fakat, ilk 12 saat içinde ortaya çıkan erken sepsis ve bazı GBS enfeksiyonları olan yenidoğanlarda CRP'nin artmadığı gözlenmiştir. Serum CRP konsantrasyonlarındaki önemli artışların sistemik sepsis veya NEK'e sekonder bağırsak enflamasyonu / nekrozuyla ilişkili olma olasılığı daha yüksektir. Bakteriyel olmayan enfeksiyonlardaki küçük artış, viral enfeksiyonlarda önemli artış veya kültür-pozitif viral menenjitlerde normal olan değişken CRP yanıtları görülebilir. Mekonyum aspirasyon sendromu gibi enfeksiyöz olmayan süreçlerde de normal konsantrasyondan 10 kez yüksek CRP düzeyleri görülebilir. C-reaktif proteinin düşük bir pozitif tahmin değerine sahiptir ve sepsis tanısı için tek başına kullanılmamalıdır. Yenidoğan enfeksiyonlarında spesifik fakat geç bir belirteç olarak kabul edilmektedir. C-reaktif protein düzeylerinin seri ölçümleri sepsisin dışlanmasında faydalıdır. Şüpheli sepsis tanısında, 48 saat boyunca sürekli olarak normal seviyelerde kalması antibiyotik tedavisinin kesilmesine karar vermede yardımcı olabilir. Hem yanlış pozitif ve hem de yanlış negatif sonuçlar bildirildiği için CRP düzeylerinin ölçülmesinde sınırlamalar da vardır. Daha da önemlisi, CRP testi lokalize enfeksiyonlar, pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu ve izole düşük dereceli merkezi sinir sistemi mantar enfeksiyonunun tanısında duyarlı değildir. Aynı zamanda, cerrahi ya da aşılama sonrasında

dolaşımdaki düzeylerinde önemli ölçüde artışlar olma eğilimindedir. Bu nedenle, bu olaylardan sonra kullanımı yararlı değildir (1, 3, 8, 46).

Prokalsitonin: Bu hormon, tiroid bezinde üretilen ve 32 aminoasit içeren moleküler ağırlığı yaklaşık 13 kilodalton olan, 116 aminoasit içeren polipeptid yapısında kalsitoninin prekürsörü olan bir hormondur. Kaynağı tam olarak bilinmemekle birlikte karaciğer, akciğer ve barsaklardaki nöroendokrin hücrelerden salgılanabileceği düşünülmektedir. Endotoksin kana karıştıktan sonra prokalsitonin (PCT) düzeyi 3-4 saat sonra ölçülebilecek düzeye yükselir, 6-8 saat içinde hızla artarak 12 saatte en yüksek düzeye erişir ve 12 saat süreyle de yaklaşık aynı düzeyde kalır. Daha sonraki iki gün içerisinde ise normal düzeyine iner (33). Yarı ömrü yaklaşık olarak 20-24 saat arasında değişmektedir. Prokalsitoninin biyolojik görevinin ne olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Enflamatuvar yanıt sırasında ortaya çıkışı enflamasyonda bir görevinin olabileceğini düşündürmektedir. Bakteri endotoksinin PCT'nin üretimini sağlayan en güçlü uyaran olduğu kabul edilir. Ayrıca tümör nekrozis faktör- alfa (TNF-alfa), IL-6 ve IL-2'nin de PCT yapımını uyardığı düşünülmektedir. Viral hastalıklar, otoimmün hastalıklar, onkolojik hastalıklar, lokal ve sınırlı enfeksiyonlar ise PCT artışına neden olmazlar. Bu nedenle, PCT en çok bakteriyel hastalıklar ile bakteriyel olmayan hastalıkları ayırmak için kullanılmaktadır. Ayrıca ciddi sistemik enfeksiyona neden olan sepsis, bakteriyemi, menenjit ve mantar enfeksiyonlarında da serum PCT düzeyi yüksek bulunmuştur. Yenidoğan bebekte hayatın ilk iki günü PCT düzeyi fizyolojik olarak yüksek saptanır, üçüncü günden sonra ise yetişkin düzeyi olan 0.5 ng/ml düzeyinin altına iner. Bu yüzden referans aralıkları ilk 2 gün değişiklik gösterir (4, 27, 44, 46, 48, 49). Bakteriyel enfeksiyon sırasındaki serum PCT konsantrasyonunda önemli artışlar, doğumdan hemen sonraki dönemdeki küçük fizyolojik artışlardan kolayca ayırt edilebilir. Bazı çalışmalarda PCT'in daha iyi duyarlılık ve özgüllük oranları ile daha üstün olabileceği gösterilse de, genel olarak sepsis tanısında yararlılık derecesinin diğer akut faz reaktanlarına benzediği bildirilmiştir (3).

Fibrinojen: Konsantrasyonlarının enfeksiyonda artışı bilinmektedir. Fakat ağır enfeksiyonlara rağmen RDS, kan değişimi ve DİK gibi durumlarda düşük fibrinojen seviyeleri görülebilir. Enfekte ve sağlıklı bebekler arasındaki değerler

genellikle birbirine yakın olduğu için fibrinojen ölçümü enfeksiyonun erken tanısında yararlı değildir (1).

Fibronektin:Hücre yüzeylerinde ve ekstrasellüler matrikste, plazma ve vücut sıvılarında yaygın olarak bulunan öncelikle karaciğer ve endotel hücreleri tarafından üretilen multifonksiyonel, yüksek molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. Fibronektin (Fn) makrofaj ve nötrofil fagositoz gücünü artırarak ve retiküloendotelyal sistemde spesifik olmayan opsonin gibi davranarak immün cevaba yardımcı olur. Plazma Fn konsantrasyonu yaşa göre değişir. Düzeyi sağlıklı term yenidoğanlarda yetişkinlerde bulunanın yaklaşık yarısı iken sağlıklı prematüre bebeklerde normal yetişkinlerdekinin yaklaşık üçte biri kadardır. Doğumdan sonra plazma konsantrasyonu yavaş yavaş artarak ikinci ayda yetişkin değerlerine ulaşır. Enfeksiyon sırasında yenidoğanlarda inflamatuvar ürünlerin retiküloendotelyal sistem tarafından temizlenmesine bağlı olarak Fn düzeyleri düşer. Bu nedenle yenidoğan sepsisinde duyarlı bulunmaktadır. Enfeksiyonu olan yenidoğanların yanı sıra, asfiksi, RDS ve bronkopulmoner displazisi olan yenidoğanlarda da azalma olduğu tespit edilmiştir. Enfeksiyon düzeldikçe fibronektin hızlı bir şekilde artar ve 2-5 günde normal değere döner (1, 50).

Serum Amiloid A: Bir akut faz reaktanı olan SAA'nın kaynağı hepatosit, düz kas hücreleri, endotel hücreleri ve monositlerdir. Yaralanma ve enfeksiyona tepki olarak salınır. İnterlökin-1, IL-6 ve TNF-alfa yapımını uyarır. Enflamatuvar süreç içinde pek çok rolü olup, nötrofillerden IL-8 salgılanmasını artırır. Sepsisin başlangıcından sonraki 8-24 saat içinde salınımı artar. Bu nedenle, enfeksiyonun başlangıcındaki ilk 24 saatte güvenilir bir belirteçtir (51, 52).Bir çalışmada, geç neonatal sepsisin tanısında CRP ve IL-6 ile SAA karşılaştırıldığında ilk 24 saat içinde SAA'nın diğer 2 biyobelirteçten daha yüksek hassasiyetinin olduğu gösterilmiştir (3).

Orosomukoid: Alfa-1 asit glikoprotein olarak da bilinen orosomukoid, lenfosit, monosit, nötrofiller ve hepatositler tarafından sentezlenir ve beyaz kürelerin membran proteinlerinin büyük kısmını oluşturur. Fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Yanlış pozitif ve negatif sonuçların fazla olmasından dolayı sepsis tanısındaki değeri sınırlıdır. Ancak tedavinin etkinliğinin izlenmesinde faydalı

olabilir. Fakat yarı ömrünün uzun olması nedeniyle tedavi izlemindeki yeri de tartışmalıdır ve bu yüzden klinik kullanıma uygun değildir (8).

Lipopolisakkarit bağlayıcı protein: Lipopolisakkarit bağlayıcı protein (LBP), CRP ve SAA gibi akut faz reaktanı olup, esas olarak karaciğerde üretilir. Makrofaj reseptörü ile etkileşime girer ve pro-inflamatuvar konak yanıtı başlatan bir kompleks oluşturacak şekilde bakteri lipopolisakkaridini bağlar. Araştırmacılar, LBP'nin eylem zamanlamasını, IL-6'nın yararlı olduğu enfeksiyonun erken fazı ile CRP'nin arttığı geç faz arasındaki 'tanısal boşluğu' doldurmasının mümkün olabileceğini savunmaktadırlar. Ayrıca, erken başlangıçlı neonatal enfeksiyonda LBP'in muhtemelen IL-6 ve PCT'den tanısal açıdan daha yararlı olduğu düşünülmektedir (52).

Inter- α -inhibitör proteinleri: İnsan plazmasında serin proteazları inhibe eden ve anti-enflamatuvar özellik gösteren polipeptid yapıda olan Inter- α -inhibitör proteinleri (I α Ip) bulunur (52). Inter- α -inhibitör proteinlerin sepsisli bebeklerde enfeksiyonu olmayan bebeklere göre anlamlı düzeyde daha düşük düzeylerde olduğu gösterilmiştir (24, 25). Düzeyleri gebelik yaşı ile etkilenebilmektedir. Inter- α -inhibitör proteinleri neonatal enfeksiyonun tanısal bir belirteçi olarak faydalı olabileceğini düşündürmektedir (52).

Sitokinler ve Kemokinler: Enflamatuvar cevabı düzenleyen protein, glikoprotein ve lipid yapısındaki maddelerdir. Sepsisli bebeklerin kanında IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alfa, solubl IL-2 reseptör, solubl intersellüler adezyon molekülü 1, solubl TNF-alfa reseptörü, E-selektin, IL-1 reseptör antagonisti (IL-1ra), granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ve granülosit koloni stimüle edici faktörün (G-CSF) de aralarında bulunduğu çok sayıda sitokin artmış olduğu gösterilmiştir (27).

İnterlökin-6; inflamatuvar uyarıya yanıt olarak monositler, makrofaj hücreleri, endotel hücreleri ve fibroblastlardan salgınır. T lenfositleri aktive eder, B lenfositlerden antikör salgınmasını uyarır ve sitotoksik T lenfositlerin farklılaşmasını artırır. Bakteriyel ürünlerle karşılaştığında hızlı bir şekilde artar. Hem intrauterin hem de postnatal sepsiste artar. Amnion sıvısında IL-6 artışı koriyoamnionit lehine

kabul edilir. Kordon kanındaki artışı ise intrauterin enfeksiyonu gösterir. Doğumdan sonra konjenital pnömoni, NEK, intrakranial kanama ve sepsis gelişen yenidoğanların kordon kanında IL-6 düzeyleri yüksek bulunmuştur. İnterlökin-6, karaciğerde CRP, fibrinojen ve SAA proteini gibi akut faz reaktanlarının yapımını uyarır. Bu nedenle de özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda CRP'den önce yükselebileceği ve daha erken tanı imkanı sağlayabileceği ileri sürülmüştür. Yarılanma ömrü çok kısadır, sepsis düşünülen hastaya uygun tedaviye başlanırsa 24 saat içinde enfeksiyon öncesi düzeye düşer (3, 4, 52, 53).

İnterlökin-8; küçük molekül ağırlıklı sitokin olup, en önemli fonksiyonu nötrofil aktivasyonu ve kemotaksisidir. Sentezi IL-1, TNF, lipopolisakkaritler ve virüsler tarafından indüklenir. Enflamasyonda 3. saatte pik yapar ve 24 saat devam eder. Sepsis dışında pek çok enflamatuvar hastalıkta da artmaktadır. Gebelik haftası veya postnatal yaştan bağımsızdır. Erken ve geç sepsiste yüksek bulunur (8, 52).

TNF-alfa; aktive makrofajlardan, T-lenfosit ve natürel killer hücrelerinden lipopolisakkarit uyarısı ile salgılanan enflamatuvar bir sitokindir. Pirojenik özelliği vardır. Tümör Nekrozis Faktör-alfa'nın özellikle son yıllarda sepsiste arttığı bildirilmiştir. Ancak yenidoğan sepsisinde tanısal değeri, IL-6 veya IL-8 kadar yüksek bulunamamıştır (8)

İnterlökin-1 reseptör antagonisti de bakteriyemiden 2-4 saat sonra serumda artar ve 24 saat yüksek kalır. Sepsis tanısındaki sensitivitesi % 93 bulunmuştur (4).İnterlökin-6 ile birlikte IL-1ra ölçümü, klinik belirtiler belirgin hale gelmeden 2 gün önce yenidoğanın geç sepsisinin tanısını tahminde yardımcı olabilir(32).

Çözünür IL-2 reseptörleri de sepsis tanısı için kullanılabilir, ancak tanı için duyarlılığı yüksek değildir. Buna karşılık özgüllüğünün yüksek oluşu tedaviyi sonlandırma kararını vermede faydalı olabilir.

Hücre yüzey antijenleri: Bakteriyel enfeksiyonlar sırasında aktive beyaz kürelerde CD11b, CD64 ve CD69 gibi yüzey antijenlerinin ekspresyonu artar. Nötrofillerin mikrobiyal ürünler ile temasını izleyen birkaç dakika içerisinde ekspresyonu belirgin olarak artabildiğinden CD11b'nin erken uyarı belirteci olarak

kullanılabileceği düşünülmektedir. Nötrofil veya monosit CD11b/CD18'inin günlük ölçümünün sepsis için klinik şüphe uyanmadan önce vakaları tanımlayabileceği bildirilmiştir. Matür ve prematüre bebeklerde bakteriyel enfeksiyona cevap olarak ekspresyonunda belirgin artışı olan CD64'ün erken ve geç yenidoğan sepsisi tanısı için duyarlılığının yüksek olduğu rapor edilmiştir (3, 27).

Koloni stimulan faktörlerin düzeyi gebelik haftası, doğum şekli, beslenme durumu, maternal hipertansiyon, annenin steroid tedavisi ve enfeksiyon gibi çok değişik faktörlerden etkilenir. Doğumdan sonraki 7.-12.saatlerde G-CSF düzeyi en üst seviyeye ulaşır ve birlikte nötrofiller de zirve noktasına ulaşır. Sepsisli bebeklerde bu maksimal düzey çok daha yüksek ve erken bulunur. Bu bakımdan G-CSF'nin serum konsantrasyonu yenidoğan enfeksiyonu açısından duyarlı bir erken dönem belirtecidir (8).

Radyolojik incelemeler: Sepsis şüphesi taşıyan her bebeğe akciğer grafisi çekilmelidir. Abdominal bulguların varlığında veya üriner enfeksiyon şüphesinde karın grafisi ve abdominal ultrasonografi düşünülmelidir. Kemik grafileri erken fazdaki kemik ve eklem enfeksiyonları için faydalı değildir. Teleradyografi, özellikle GBS ve Listeria pnömonisi sepsisle beraberken bunu RDS'den ayırtetmekte faydalıdır.

2.1.5 TEDAVİ

2.1.5.1 Antibiyotik Tedavisi

Neonatal sepsis şüphesi olan hastadan tanıya yönelik olarak gerekli tetkikleri yapıldıktan sonra, kan kültürü ve gerekli görülen diğer kültürler alındıktan hemen sonrasında tedaviye başlanmalıdır. Tedavi amacıyla kullanılacak antimikrobiyal ilaçlar yenidoğanın özellikleri (gebelik yaşı, postnatal yaşı, risk faktörleri), enfeksiyon bulgularının başladığı ortam (hastane veya toplum), mikroorganizma ile ilgili özellikler (lokal görülme sıklığı, antibiyotiklere duyarlılığı), antibiyotik ile ilgili özellikler (santral sinir sistemine geçişi, güvenlik profili, yenidoğanda kullanımı) ve varsa enfeksiyon odağı göz önüne alınarak seçilmelidir. Antibakteriyel etki spektrumun genişletilmesi ve antibiyotiklerin sinerjistik etkilerinden yararlanılması için ikili antibiyoterapi başlanmalıdır. Tek antibiyotik kullanıldığında dirençli

suşların ortaya çıkma olasılığı artmaktadır. Aynı zamanda tek bir antibiyotikle sağlanan bakterisidal aktivitenin daha yüksek dozlarda olması, yüksek doza bağlı toksisite riskini de arttıracaktır. Ayrıca yenidoğan böbrek ve karaciğeri immatür olduğu için antibiyotiklerin özenle seçilmesi gerekir (54, 55, 56, 57).

Şüpheli sepsis vakalarında antibiyotik tedavisini hemen başlamak gerekir. Çünkü yenidoğanlarda sepsis hızlı ve ciddi komplikasyonlarla seyretmekte ve ayrıca tanıya yönelik yapılan tetkikler geç sonuç vermektedir. İki veya üç günlük ampirik antibiyotik tedavisinden sonra, kültür ve antibiyogram sonucuna göre seçilecek antibiyotikler tekrar düzenlenebilir. Klinik bulguları iyi olan bebekte kültürde üreme olmaz ise antibiyotik tedavisi kesilmelidir (58).

Erken başlangıçlı sepsislerde GBS, gram negatif bakteriler ve *L. monocytogenes* ön planda olmak üzere maternal kaynaklı bakteriler düşünülerek tedaviye başlanmalıdır. Bunun için bir penisilin veya penisilin türevi (ampisilin) ile bir aminoglikozit kombine edilir. Ampisilin birçok antimikrobiyal kombinasyonda GBS, *L. monocytogenes*'e oldukça etkili ve gram negatif bakterilere de kısmen etkilidir. Seçilecek aminoglikozit, ünite de bulunan gram negatif enterik basillere etkili olması istenir. Gentamisin en sık kullanılan aminoglikozittir. Ayrıca, amikasin, tobramisin ve netilmisin de kullanılabilen diğer aminoglikozitlerdir. Ampisilin ve bir aminoglikozitin birlikte kullanılmasının GBS ve *Listeria*' ya sinerjistik etki göstermesi de ek bir avantajdır. Gram negatif enterik basiller için ampisilin ile birlikte bir aminoglikozit veya üçüncü kuşak bir sefalosporin (sefotaksim veya seftazidim) kullanılabilir. Ancak bakterilerin hızla direnç geliştirme riski nedeniyle yenidoğan sepsisinin ampirik tedavisinde rutin olarak üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanılması önerilmez (4, 8, 54, 55, 56, 57).

Geç başlangıçlı toplumdan kazanılmış enfeksiyonlar, erken başlangıçlı enfeksiyonlarda sözü edilen organizmaların (GBS, *L. monocytogenes*, gram negatif enterik basiller) yanı sıra *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenza* tip b ve *Neisseria meningitidis* ile de meydana gelebilir. Geç başlangıçlı sepsise menenjit sıklıkla eşlik ettiğinden kullanılacak antibiyotiklerin BOS'a geçişine ve etkinliğine de dikkat edilmelidir. Bu yüzden genellikle ampisilin ve bir 3. kuşak sefalosporin önerilir.

Belirli bir enfeksiyon odağı olmayan toplumdan kazanılmış geç sepsisli bebeklerde ampisilin ve aminoglikozid kombinasyonu da uygun olur.

Nozokomial geç başlangıçlı sepsiste ampirik tedavi, stafilokoklar, enterokoklar, gram negatif enterik basiller, pseudomonas, serratia türlerine yönelik olmalı ve candida türleri akılda tutulmalıdır. Yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki floranın hassasiyet durumu göz önünde bulundurulmalıdır. Uzun süredir hastanede yatan, kateter veya şantların bulunduğu hastalarda stafilokoklar daha sık görülür. Stafilokokların çoğu penisilinaz ürettiği için ampisilin, penisilin ve sefalosporinlere dirençlidir. Bu nedenle tedavi programında antistafilokokal antibiotik ve aminoglikozit veya 3. kuşak sefalosporin yer almalıdır. Bu hastalarda, S.aureus'a ve metisiline duyarlı koagülaz negatif stafilokoklara etkili, penisilinaza dirençli antistafilokokal antibiotik (metisilin, oksasilin, nafsilin) ve aminoglikozid veya 3.kuşak sefalosporin kullanılmalıdır. Koagülaz negatif stafilokoklara ve son yıllarda sıklığı giderek artan metisiline rezistan S.aureus'a (MRSA) karşı ise glikopeptidler (vankomisin, teikoplanin) ve aminoglikozid veya 3.kuşak sefalosporin kullanılır. Vankomisin, streptokoklara ve enterokoklara da etkilidir (4, 8, 55, 56,57, 58).

Pseudomonas enfeksiyonu düşünülüyorsa (nekrotik deri lezyonu varlığı) başlangıç tedavisi antipseudomonal penisilin (piperasilin, tikarsilin, karbenisilin, mezlosilin) veya seftazidim ile aminoglikozid'den oluşmalıdır. Nekrotizan enterokolit düşünülüyorsa ve intraabdominal hastalık bulgusu varsa anaerob bakterilere etkili klindamisin, metronidazol veya piperasilin ampirik tedaviye eklenmelidir (55).

Kemik ve eklem enfeksiyonu varsa 3-6 hafta süreyle vankomisin ve gentamisin ya da vankomisin ve sefotaksim tedavileri önerilir. Çoklu ilaç direnci gösteren gram negatif bakteri enfeksiyonlarında 4.kuşak sefalosporin (sefepim), karbapenem veya kinolon grubu antibiyotikler kullanılır (55, 57).

Bakteriler dışında özellikle candida ve herpes simpleks virusunun sepsise yol açabileceği unutulmamalıdır. Candida sepsisi düşünüldüğünde (invazif girişim yapılan, geniş spektrumlu antibiyotik kullanan, çok düşük doğum ağırlıklı

bebeklerde) flukanazol ya da amfoterisin kullanılmalıdır. Herpes simpleks virusu düşünöldüğünde ise asiklovir kullanılmalıdır (4, 55).

Tedavi süresi her vakada değışmekle beraber; fokal enfeksiyonu olmayan hastalarda 10-14 gün ya da klinik bulgular düzeldikten sonra 5-7 gün daha devam edilmelidir. Menenjitli bebeklerde tedavi süresi 14-21 gündür. Tedavi süresi kanıtlanmış gram pozitif bakteriyel menenjitte en az 14 gün, gram negatif bakteriyel menenjitte en az 21 gün olmalıdır (8, 55, 57, 58, 59).

2.1.5.2 Destek ve Yardımcı Tedavi

Yenidoğan sepsisinde antibiyoterapi esas olmasına rağmen, immün sistemi zayıf olan yenidoğanın desteklenmesi ve ortaya çıkacak tüm patolojik durumların tedavisi oldukça önemlidir. Hastaya uygun sıvı-elektrolit desteğı sağlanmalı, asidoz ve hipovolemi, hipo-hipernatremi, hipokalsemi önlenmelidir. Gerekirse şok durumunda inotropik ajanlar uygulanmalıdır. Uygunsuz antidiüretik sendromu halinde sıvı kısıtlanmalıdır.

Hipoksi ve solunum yetmezliğı açısından bebekler takip edilmeli, gerekirse mekanik ventilasyon uygulanmalıdır. Hastanın enteral veya parenteral yolla beslenmesi devam etmelidir. Kan şekeri takip edilmelidir. Dissemine intravasküler koagölasyon gelişmişse taze donmuş plazma, trombosit veya eritrosit süspansiyonu desteğı sağlanmalıdır. Konvülziyon varsa antikonvülfiz tedavi uygulanıp, konvülziyon nedeni bulunmalıdır. Sepsis ve menenjitte kernikterus riski artacağından hiperbilirubinemi açısından bebek izlenmeli ve uygun tedavi yapılmalıdır. Yalnızca adrenal yetmezlik halinde kortikosteroid önerilmektedir (55, 56, 57).

İntravenöz immünglobulin yenidoğan sepsislerini önlemede ve tedavide etkili olduğı, mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı gösterilmiş olsa da (60, 61), mortaliteyi azaltmada yararsız olduğunu gösteren çalışmalar daha çoktur. Prematüre bebeklerde IgG düzeyleri düşük olmasına karşın meta-analiz çalışmalarda bu bebeklere profilaktik İVİG verilmesinin sepsis gelişimini önlemede yararının olmadığı gösterilmiştir (62, 63). Prematüre ve/veya düşük doğum ağırlıklı bebeklerde sepsis profilaksisi için rutin İVİG kullanımı önerilmemektedir. Benzer şekilde

yenidoğanlarda şüpheli sepsiste de IVIG kullanımının mortaliteyi azaltmadığı ve rutin kullanımının önerilmediği görülmektedir (64).

Granülosit koloni stimulan faktör ve GM-CSF yenidoğanda sepsis sırasında granülosit üretim ve aktivasyonunu uyarır, aynı zamanda enfeksiyon tanısında kullanılabilir. G-CSF' nin deneysel olarak GBS sepsisini düzelttiği gösterilmiştir. Özellikle alloimmün nötropeni ve konjenital agranülositozu olan bebeklerde G-CSF ve GM-CSF kullanımı oldukça etkili olabilir (65,66). Nötropenik bebeklerde granülosit transfüzyonu yapılabilir. Ancak beklendiği kadar etkin olmaması yanında greft versus host hastalığı, alerjik reaksiyon riski ve viral kontaminasyon nedeniyle çok fazla tercih edilmemektedir (67). Sepsiste mevcut klinik bulguların, inflamatuvar süreçte ortaya çıkan mediatörlerin etkisine bağlı olduğu bilindiğinden, tedavide Anti-TNF antikorları, IL-1 reseptör antagonistleri kullanılmıştır. Anti-TNF antikorlarının özellikle etkenin tespit edilemediği sepsis olgularında etkinliği gösterilmiştir. Diğer taraftan metilksantin türevi olan pentoksifilin immunomodulator bir ajandır. Kullanımının TNF yapımını baskıladığı bilinmekte olup, sepsisli yenidoğanlarda yararlı olabileceği bildirilmiştir (68, 69).

2.1.6 KORUNMA

Prenatal bakımın iyileştirilmesi, prenatal tanısal yöntemlerin geliştirilmesi, prematüre doğumların azaltılması, riskli gebeliklerin takibinin yoğun bakım ünitesi bulunan merkezlerde yapılması ile yenidoğan enfeksiyonları önemli oranda azaltılmıştır. Annede koriyoamniyonitten şüphelenildiğinde doğumdan önce tedavi başlanması ve selektif intrapartum kemoproflaksi ile başta GBS enfeksiyonu olmak üzere ampisiline duyarlı bakterilerle oluşan enfeksiyonlarda mortalite ve morbidite oranları azalmıştır. GBS pozitif kadınlara doğum eylemi başladığında veya EMR geliştiğinde intrapartum antibiyotik profilaksisi verilmelidir. Kültür alınmamış kadınlarda risk faktörleri (37. haftadan önce doğum eyleminin başlaması, 18 saatten uzun EMR, annede ateş yüksekliği olması) varlığında intrapartum antibiyotik profilaksisi önerilmektedir (4, 8, 58).

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde nozokomiyal enfeksiyon sıklığını azaltmada en etkili yöntem yeterli ve uygun şekilde el yıkama yapılmasıdır. Heksaklorofenli sabun solüsyonları gram pozitif bakterilere, çeşitli iyot preparatları; örneğin % 0.5 iyotlu klorheksidin gram negatif bakterilere karşı etkilidir. Ünitelere girmeden önce ellerin dirseklere kadar 2 dakika süreyle yıkanmalıdır. Hastadan hastaya geçerken ise 15 saniye süreyle yıkanmalıdır. Yenidoğan derisi önemli bir mekanik bariyer olduğu için başta düşük doğum tartılı bebekler olmak üzere tüm yenidoğanların cilt bakımına özen gösterilmelidir. İntravasküler kateterlerin bakımı uygun şekilde ve düzenli olarak yapılmalı, mümkün olan en kısa sürede kateterler çıkartılmalıdır. Yoğun bakım ünitesinde kullanılan resüsitasyon aletleri, mekanik ventilatörler ve diğer aletler dezenfeksiyon ve sterilizasyon kurallarına uygun şekilde temizlenmelidir. Gastrointestinal kanalda patojen bakteri kolonizasyonunun önüne geçmek için erken enteral beslenmeye geçilmeli, anne sütü ile beslenme özendirilmelidir. Uygun hemşire-hasta oranı sağlanmalı, aşırı kalabalıktan kaçınılmalıdır (8,70).

3 GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Eylül 2012 – Eylül 2014 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Neonatoloji Bilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde kültürle kanıtlanmış sepsis tanısı alan yenidoğan hastalarının dosyalarının retrospektif olarak incelenmesi ile yapıldı. Bu amaçla belirtilen tarihler arasındaki 1641 hastadan kültürle kanıtlanmış sepsis tanısı almış olan 52 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınarak yapıldı (17.10.2014 tarih ve 358 sayılı karar).

Hastaların araştırmaya dâhil edilme kriterleri:

1. Klinikte sepsis ön tanısı alıp kültür sonucunda etken patojen tespit edilip kültürle kanıtlanmış sepsis tanısının olması
2. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yatmış olmak

Hastaların araştırmaya dâhil edilmeme kriterleri:

1. Kültür kontaminasyon olan hastalar
2. Meningiomyelose, hidrosefali, ensefeloze ile birlikte sepsis tanısı hastalar
3. Herhangi bir cerrahi müdahale geçiren hastalar
4. Klinik anlamlı bulunmayan üremeler

Çalışmaya alınan her hasta için form hazırlanıp, hastaların demografik ve klinik özellikleri ile laboratuvar bulguları kaydedildi. Hastaların postnatal yaşı, doğum haftası, gebelik şekli, doğum şekli, cinsiyeti, sepsis tanısı konduğundaki klinik bulguları (gastrointestinal sistem, kardiyovasküler ve solunum bulguları), kateter takılıp takılmadığı, beyaz küre, trombosit sayısı, CRP ve kan kültüründe üreyen etken patojen ile antibiyogramda antibiyotik hassasiyetleri kaydedildi. Sepsis tedavi sonuçları değerlendirildi.

Dört günden önce sepsis tanısı alanlar erken sepsis, dört günden sonra sepsis tanısı alanlar ise geç sepsis olarak kabul edildi. Erken geç sepsis 2 grup arasında

karşılaştırmalar yapılacaktır. Etken patojene göre gruplar oluşturulup birbirleri ile karşılaştırıldı.

Emmede azalma, ateş, toksik görünüm, letarji, irritabilite, ishal, siyanoz, taşipne, vücuttaki lokal enfeksiyonlar, dispne, deride solukluk, konvülzyon, kusma, batın distansiyonu ve hipotoni gibi kaydedilmiş bulgular sepsis lehine değerlendirildi.

Sepsistanısı alan hastalar ağırlıklarına göre ≤ 999 gram, 1000 -1499 gram, 1500-2499 gram ve ≥ 2500 gram, ayrıca gestasyon yaşına göre >37 hafta ve ≤ 37 hafta (prematür) olarak ve ayrıca prematüre olanlar ≤ 28 hafta, 29-33 hafta, 34-37 hafta alt gruplar oluşturularak verileri analiz edildi.

Çalışmamızdaki kültürler Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında yapılmıştı, biyokimyasal tetkikler Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Laboratuvarlarında yapılmıştı.

3.1 Laboratuvar İncelemeleri

Kliniğimizde kültür alınması için kullanılan yöntem; cilt alanı iyot - alkol ile temizlendikten sonra periferik venden alınan 0.5 - 2 ml kan Bactec kültür vasatlarına steril şekilde ekilmektedir. Etüvde ilk 24 saat dinamik bir ortamda 37°C 'de tutulduktan sonra üremeler değerlendirilir. Daha sonra etüvde hareketsiz bir ortamda bekletilir. Örnekler her gün üreme yönünden kontrol edilir, bir hafta sonra üreme olmaması negatif olarak kabul edilmekte, kan kültüründe üreme olanlarda mikroorganizma cinsi saptanarak disk difüzyon yöntemine göre antibiyogramları yapılmaktadır.

Sepsis düşünülen hastalardan lomber ponksiyon ile BOS örneği alınmakta ve kültür için ekimi yapılmaktadır. Üreme olanlarda mikroorganizma saptanarak antibiyogramı yapılmaktadır.

Beyaz küre sayısı, hemoglobin ve trombosit gibi hematolojik parametrelerin tespiti için yaklaşık 1 mililitre venöz kan EDTA içeren hemogram tüpüne konmaktadır. Beyaz küre sayısı ile hemoglobin ve trombosit gibi hemotolojik parametreleri tespit ederken Cell-Dyn, Ruby, Abbott otomatik hemogram aleti

kullanılmaktadır. Çalışmamızda; beyaz küre sayısı; $>20000 /\text{mm}^3$ lökositoz, $<5000 /\text{mm}^3$ lökopeni, trombosit sayısı $<140000 /\text{mm}^3$ trombositopeni olarak kabul edildi.

CRP düzeyiiçin 2 -3 cc kan kuru tüpe alınmaktadır. Kuru tüp içindeki kan 3500 devir/dk'da 5 dakika çevrilmekte ve serumu ayrıştırılmaktadır. CRP için Beckman Coulter İMAGE 800 immünicchemistry system seri no;9120 cihazında CRP ticari kiti kullanılarak *nefolometrik yöntemle* CRP düzeyleri kantitatif olarak ölçüldü ve $>0,8\text{mg/dL}$ üzerindeki düzeyler anlamlı kabul edildi.

3.2 İstatistiksel incelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında bağımsız gruplarda Student t-testi, Ki-Kare ve normal dağılıp dağılmadığına göre numerik veriler One Way ANOVA/Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4 BULGULAR

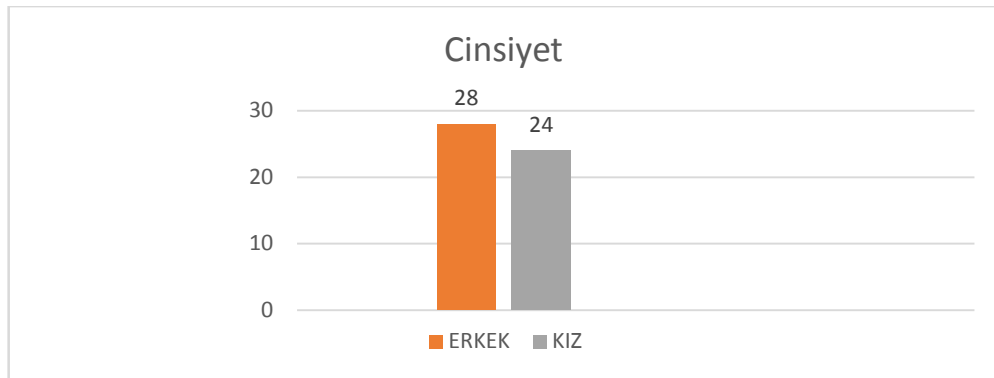
Çalışma Eylül 2012 – Eylül 2014 tarihleri arasında yürütülmüştür. Araştırma doğrultusunda elde edilen verilerin çözümlenmesiyle elde edilen klinik ve laboratuvar bulgular ile grubun genel özellikleri, ortalama yüzde dağılım değerleri ve standart sapma değerleribunların istatistiksel sonuçları aşağıda sunulmuştur.

Çalışmaya belirtilen tarihlerde yatan toplam 1641 hastadan 137 (%8) hasta sepsis ön tanısı ile tedavi almış bunlardan kültür ile kanıtlanmış sepsis tanısı almış olan 52 (%3.2) hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Bu hastaların 3'ü (%5.8) erken neonatal sepsis ve 49'u (%94.2) da geç neonatal sepsisti.

Hastalarımızın ortalama gebelik yaşı 32.75 ± 1.45 hafta ve ağırlık ortalaması 1895 ± 516.49 gram olarak bulunmuştur.

Tablo 2:Cinsiyete Göre Grubun Dağılımı

Cinsiyet	n	%
Erkek	28	53.8
Kız	24	46.2

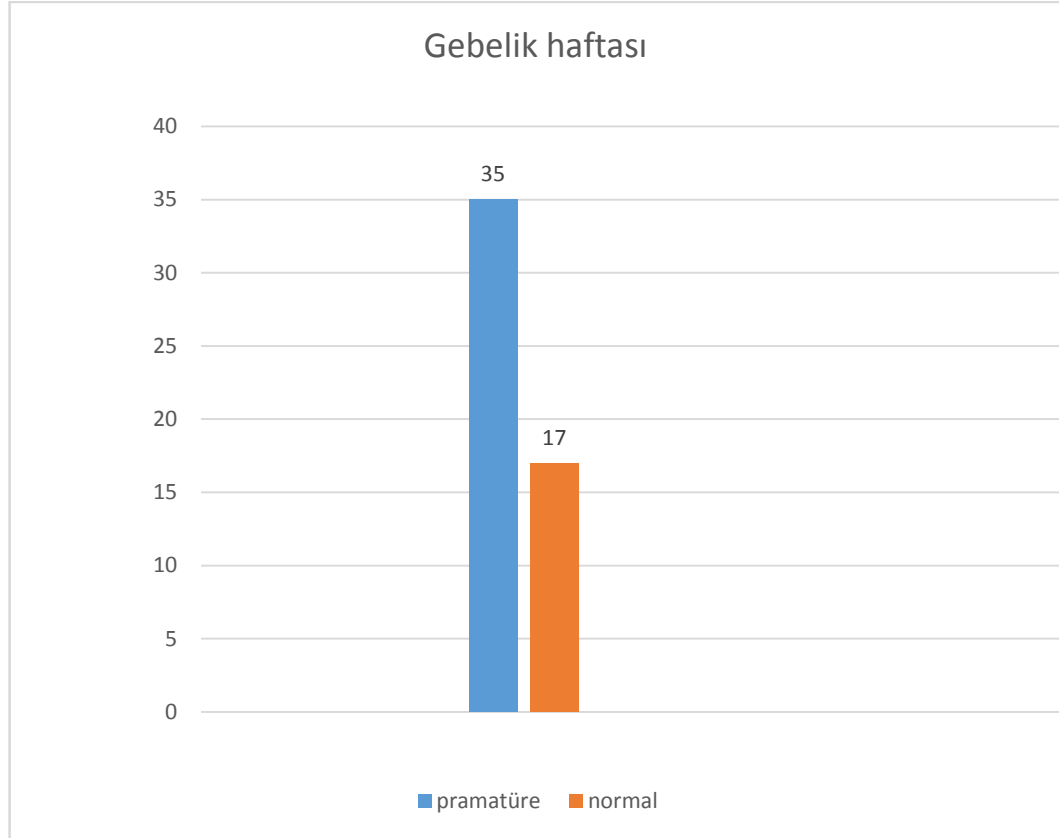


Şekil 1: Cinsiyete göre grupların karşılaştırılması

Araştırma dâhilinde yenidoğan servisinde yatan kültür ile kanıtlanmış sepsis tanısı almış olan 52 bebeğin 28'i (%53.8) erkek ve 24'ü (%46.2) kızdı (Tablo 2, Şekil 1).

Tablo 3:Gebelik haftalarına göre grubun dağılımı

Gebelik Haftası	n	%
≤ 37	35	67.3
> 37	17	32.7

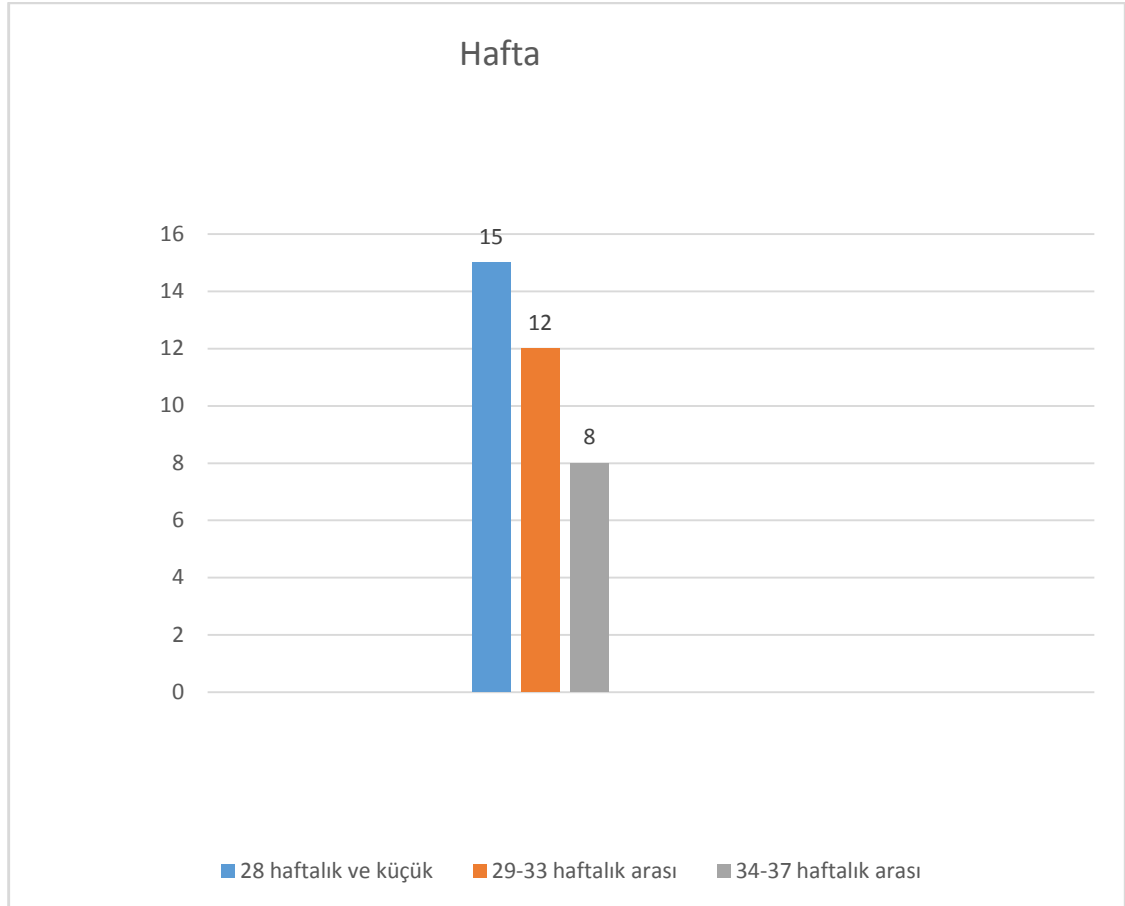


Şekil 2:Gebelik haftalarına göre grubun karşılaştırılması

Hastaların 35'i (%67.3) 37 gebelik haftasında veya daha küçük olan prematüre ve 17'si (%32.7) 37 gebelik haftalıktan daha büyüktü (Tablo 3, Şekil 2).

Tablo 4:Çalışmadaki prematürelerin gebelik haftalarına göre grubun dağılımı

Gebelik haftaları (Prematüre)	n	%
34-37 hafta	8	22.9
29-33 hafta	12	34.3
<28 hafta	15	42.9

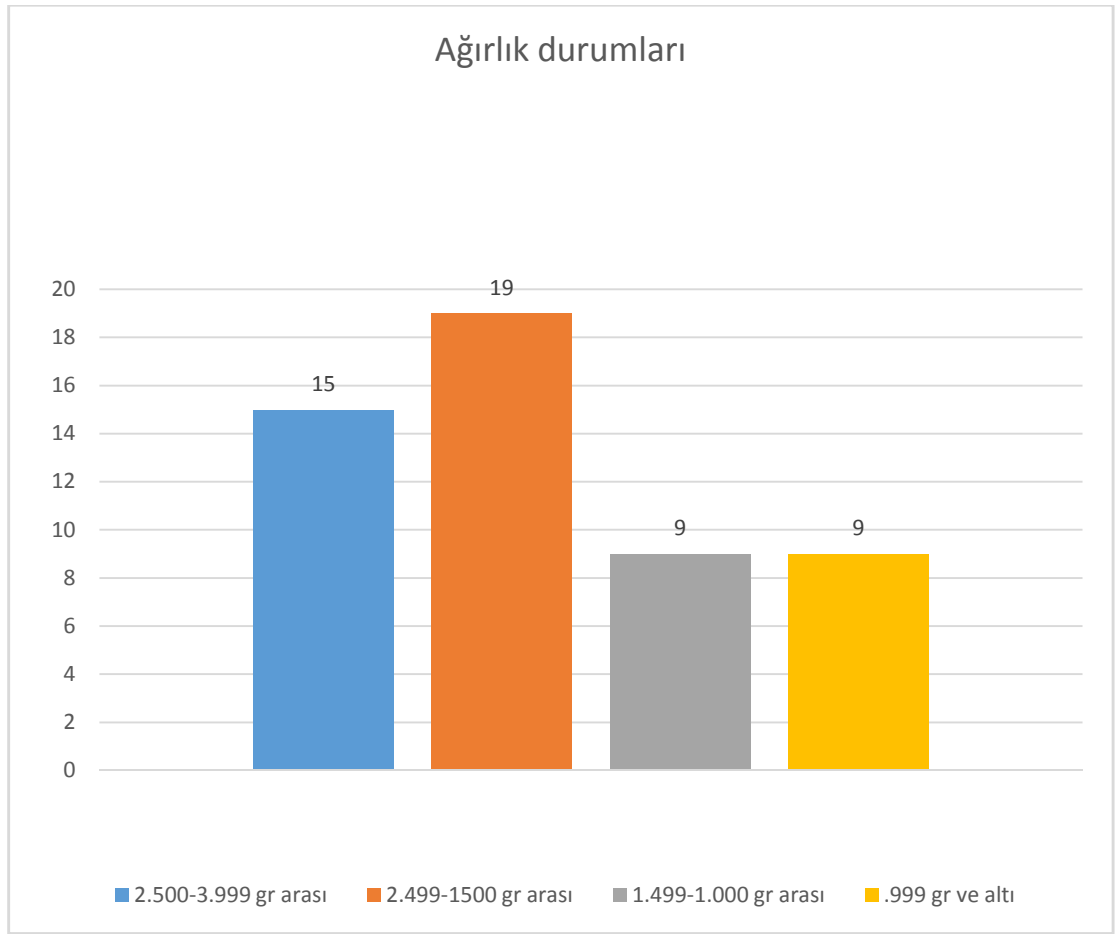


Şekil 3:Çalışmadaki prematürelerin gebelik haftalarına göre grupların karşılaştırılması

Prematüre olarak doğan hastaların 15'i (%42.9) 28 hafta yada daha küçük, 12'si (%34.3) 29 ile 33 haftalar arasında ve 8'i (%22.9) 34 ile 37 haftalar arasındaydı (Tablo 4, Şekil 3).

Tablo 5:Doğum ağırlığına göre grubun dağılımı

Doğum Ağırlığı	n	%
2.500-3.999 gram	15	28.8
2.499-1.500 gram	19	36.5
1.499-1.000 gram	9	17.3
≤999 gram	9	17.3

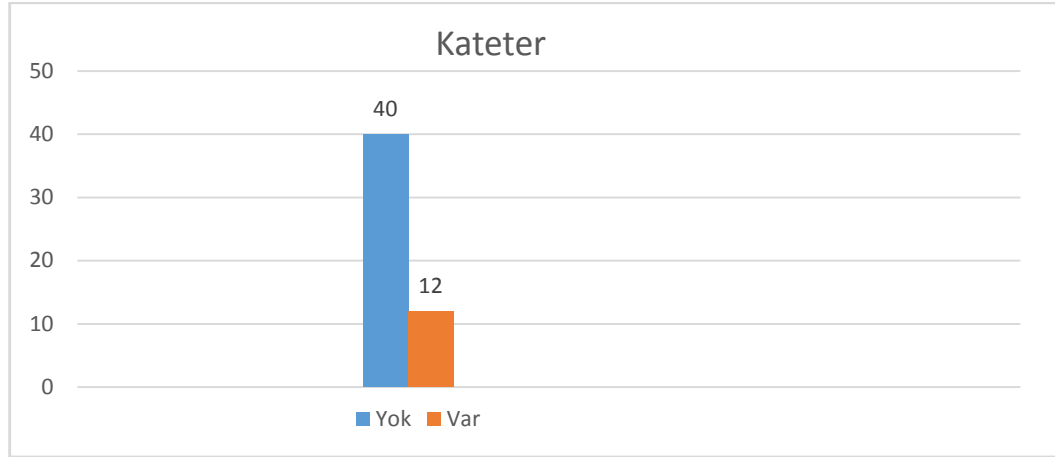


Şekil 4: Doğum ağırlığına göre grubun karşılaştırılması

Hastaların 15'i (%28.8) 2.500gramın üstünde, 19'u (%36.5) 2.499-1.500 gram, 9'u (%17.3) 1.499-1000 gram ve 9'u (%17.3) 999 gramın altındaydı (Tablo 5, Şekil 4).

Tablo 6: Kateter durumuna göre grubun dağılımı

Kateter Var		Kateter Yok	
n	%	n	%
12	23.1	40	76.9



Şekil 5: Kateter durumuna göre grubun karşılaştırılması

Kan kültürü alındığında 12'sinde (%23.1) kateter takılmıştı ve hastaların 40'ında (%76.9) katetertakılmamıştı(Tablo 6, Şekil 5).

Tablo 7: Başlangıç bulgularına göre grubun dağılımı

Bulgular	n	%
Retraksiyon	26	50.0
Bradikardi	22	42.3
Beslenme intoleransı (Rezidü)	20	38.5
Taşikardi	19	36.5
Emmeme	13	25
Apne	11	21.2
Takipne	11	21.2
Batın distansiyonu	10	19.2
Kusma	7	13.5
İnleme	4	7.7
Gaitada gizli kan	2	3.8

Hastaların 26'sında (%50.0) retraksiyon (solunum sıkıntısı bulgusu) en fazla görülen bulguydu, 22'sinde (%42.3) bradikardi ikinci en sık görülen bulguydu ve 20'sinde (%38.5) rezidü üçüncü en sık görülen bulguydu, diğerk bulgular 13'ünde (%25) emmeme, 10'unda (%19.2) batın distansiyonu, 7'sinde (%13.5) kusma, 2'sinde (%3.8) gaitada gizli kan vardı, 19'unda (%36.5) taşikardi, 11'inde (%21.2) takipne, 11'inde (%21.2) apne ve 4'ünde (%7.7) inleme görülmüştür (Tablo 7).

Tablo 8: Üreyen Etkenlere Göre Grubun Dağılımı

Üreyen Etken	n	%
Koagülaz Negatif Stafilocok (toplam)	24	46,1
<i>Staphlococcus Warneri</i>	2	3.8
<i>Staphlococcus Epidermidis</i>	16	30,8
<i>Staphlococcus Heamoliticus</i>	5	9.6
<i>Staphlococcus Hominis</i>	1	1,9
Klebsiella Pnömonia	11	21.2
E.coli	5	9.6
Acinetobacter Baumanii	2	3.8
Staphlococcus Aureus	2	3.8
Enterecocus Faecium	1	1.9
Enterobacter Aerogenes	1	1.9
Streptecoccus Sabrinus	1	1.9
Candida ssp	1	1.9
Klebsiella Serratia	1	1.9
Klebsiella Oxytoca	1	1.9
Streptecocu Viridans	1	1.9
Acromobacter SPECİES	1	1.9

Koagülaz negatif stafilocok en fazla üreyen patojendi 24 (%46.1), 11'inde (%21.2) *Klebsiella pnömonia* 5'inde (%9.6), 5'ünde (%9.6) *E.coli*, 2' sinde (%3.8) *Acinetobacter Baumanii*, 2 hastada (%3.8) *Staphlococcus Aureus* ve birer hastada (%1.9) *Enterecocus Faecium*, *Enterobacter Aerogenes*, *Streptecoccus Sabrinus*, *Candida ssp*, *Klebsiella Serratia*, *Klebsiella Oxytoca*, *Streptecoccus Viridans*, *Achromobacter SPECİES* üremeler olmuştı. Koagülaz Negatif Stafilocok üremelerde; 16 hastada (%30.8) *Staphlococcus Epidermidis*, 5 hastada (%9.6) *Staphlococcus Heamoliticus*, 2 hastada (%3.8) *Staphlococcus Warneri* ve 1 hastada (%1.9) *Staphlococcus Hominis* üremesi oldu (Tablo 8).

Tablo 9:Beyaz Küre Düzeylerine Göre Grubun Dağılımı

	n	%	Ort±SS
Lökositoz	13	25.0	30.89±7.25
Lökopeni	6	11.5	3.71±1.17

Hastaların 13'ünde (%25.0) lökositoz vardı, düzeyi ortalaması (30.89±7.25) ve 6'sının (%11.5) lökopeni değerinin ortalaması (3.71±1.17) olduğu görülmüştür (Tablo 9).Çalışmamızdaki hastalarımızın ortalama beyaz küre sayısı 15804±7968.13/mm³ ve ortalama total nötrofil sayısı 6324.0 ±2346.23 /mm³ idi.

Tablo 10:Trombosit Düzeylerine Göre Grubun Dağılımı

	n	%	Ort±SS
Trombositopeni (mm³)	23	44.2	68.63 bin ±29.84
CRP (mg/L)	29	55.8	32.55 ± 13.13

Çalışmamızda ortalama serum CRP düzeyleri 5.7±0.83 mg/dL idi. Hastalardan 29'unun (%55.8) tanı esnasında CRPdüzeyi yüksekti ve CRP düzeyi yüksek olan hastalarda ortalama CRP düzeyi 32.55±13.13mg/dL idi.Çalışmamızda hastalardan 23'ünde (%44.2) trombositopeni tespit edilmiş, trombositopeni olan hastalarda ortalama trombosit düzeyi 68.63 bin±29.84tespit edildi (Tablo 10).Çalışmamızda ortalama trombosit sayısı 211,000±138,76 / mm³ idi.

Tablo 11: CRP Düzeylerine Göre Grubun Dağılımı

Üreyen Etken	CRP	CRP
	Pozitif	Negatif
Koagülaz Negatif Stafilokok (toplam)	12	12
<i>Staphlococcus Epidermidis</i>	9	7
<i>Staphlococcus Warneri</i>	1	1
<i>Staphlococcus Heamoliticus</i>	2	3
<i>Staphlococcus Hominis</i>	0	1
Klebsiella Pnömonia	11	0
E.coli	4	1
Acinetobacter Baumanii	2	0
Staphlococcus Aureus	1	1
Enterecocus Faecium	1	0
Enterobacter Aerogenes	1	0
Streptecocus Sabrinus	1	0
Candida ssp	1	0
Klebsiella Serratia	1	0
Klebsiella Oxytoca	1	0
Streptecocu Viridans	0	1
Acromobacter SPECİES	1	0

Çalışmamızda *Klebsiella Pnömonia* üremesi olan 11 hastada CRP pozitifliği vardı, *Staphlococcus Epidermidis* üremesi olan hastaların 9'unda CRP düzeyi pozitif olduğu ve 7'sinin CRP düzeyi negatif olduğu, *Staphlococcus Heamoliticus* üremesi olan hastaların 2'sinin CRP düzeyi pozitif olduğu ve 3'ünün CRP düzeyi negatif olduğu, *E.coli* üremesi olan hastaların 4'ünün CRP düzeyi pozitif olduğu ve 1'inin CRP düzeyi negatif olduğu, *Acinetobacter Baumanii* üremesi olan hastaların 2'sinin CRP düzeyi pozitif olduğu, *Staphlococcus Aureus* üremesi olan hastaların 1'inin CRP düzeyi pozitif olduğu ve 1'inin CRP düzeyi negatif olduğu, *Staphlococcus Hominis* üremesi olan 1 hastanın CRP düzeyi pozitif olduğu, *Enterobacter Aerogenes* üremesi

olan 1 hastanın CRP düzeyi pozitif olduğu, *Staphlococcus Warneri* üremesi olan 1 hastanın CRP düzeyi pozitif olduğu ve *Staphlococcus Warneri* üremesi olan 1 hastanın CRP düzeyi negatif olduğu, 1'inin *Streptecocus Sabrinus* üremesi olan 1 hastanın CRP düzeyi pozitif olduğu, *Candida ssp* üremesi olan 1 hastanın CRP düzeyi pozitif olduğu, *Klebsiella Serratia* üremesi olan 1 hastanın CRP düzeyi pozitif olduğu, *Klebsiella Oxytoca* üremesi olan 1 hastanın CRP düzeyi pozitif olduğu, *Streptecocus Viridans* üremesi olan 1 hastanın CRP düzeyi negatif olduğu ve *Achromobacter SPECIES* üremesi olan 1 hastanın CRP düzeyinin pozitif olduğu görülmüştür (Tablo 11).

Tablo 12:Eksitus Oranlarına Göre Grubun Dağılımı

Demografik Dağılım		Eksitus	
		n	%
Cinsiyet	Erkek	9	17.3
	Kız	10	19.2
Gestasyon Haftası	≤37	5	9.6
	34-37	3	5.8
	29-33	5	9.2
	≤28	6	11.5
Doğum Ağırlığı (gr)	≥2.500	6	11.5
	2.499-1.500	6	11.5
	1.499-1.000	2	3.8
	<999	5	9.6

Araştırma dâhilinde hastalarımızdan 28 erkek hastanın 9'u (%17.3) eksitus olmuştu ve 24 kız hastanın 10'u (%19.2) eksitus olmuştu.

Çalışmamızda hastalardan 37 haftalık ve dahaküçük olan 17 hastanın 5'i (%9.6) eksitus, 34 ile 37 haftalık olan 8 hastanın 3'ü (%5.8) eksitus, 29 ile 33 haftalık olan 12 hastanın 5'i (%9.2) eksitus ve 28 haftalık ve daha küçük olan 15 hastanın 6'sı (%11.5) eksitus olmuştu.

Yine çalışmamızda ağırlığı 2.500 gr ve üstünde olan 15 hastanın 6'sı (%11.5) eksitus, 2.499-1.500 gr arasında ağırlığı olan 19 hastanın 6'sı (%11.5) eksitus, 1.499-1.000 gr arasında ağırlığı olan 9 hastanın 2'si (%3.8) eksitus ve 999 gr altında olan 9 hastanın 5'i (%9.6) eksitus olmuştu(Tablo 12).

Tablo 13:Eksitus Oranlarına Göre Grubun Dağılımı

	Beyaz küre yüksekliği		Trombositopeni varlığı		CRP yüksekliği	
	n	%	n	%	n	%
Eksitus oranı	19	36.5	9	17.5	17	32.7

Eksitus olan olguların tanı esnasında tümünde beyaz küre yüksekliği (%36.5), 9 hastada (%17.5) trombositopeni ve 17 hastada (%32.7) da CRP yüksekliği vardı (Tablo 13).

Tablo 14: Üreyen Etkenlerde Exitus Oranlarına Göre Grubun Dağılımı

Üreyen Etken	Exitus		Exitus değil	
	n	%	n	%
<i>Klebsiella Pnömonia</i>	6	54.5	5	45.5
<i>Enterecocus Faecium</i>	-	-	1	100
<i>Enterobacter Aerogenes</i>	-	-	1	100
<i>Streptecocus Sabrinus</i>	-	-	1	100
<i>Candida ssp</i>	-	-	1	100
<i>Staphlococus Warneri</i>	-	-	2	100
<i>Klebsiella Serratia</i>	-	-	1	100
<i>Klebsiella Oxytoca</i>	-	-	1	100
<i>E.coli</i>	2	40	3	60.0
<i>Staphlococus Epidermidis</i>	7	43.8	9	56.3
<i>Streptecocu Viridans</i>	-	-	1	100
<i>Staphlococus Aureus</i>	1	50.0	1	50.0
<i>Staphlococus Heamaliticus</i>	1	20.0	4	80.0
<i>Acinetobacter Baumanii</i>	1	50.0	1	50.0
<i>Staphlococus Hominis</i>	1	50.0	1	50.0
<i>Acromobacter SPECİES</i>	-	-	1	100

Çalışmamızda *Klebsiella Pnömonia* üreyen 11 hastanın 6'sının (%54.5) eksitus olduğu, *Staphlococus Epidermidis* üreyen 16 hastanın 7'sinin (%43.8) eksitus olduğu, *E.coli* üreyen 5 hastanın 2'sinin (%40.0), *Staphlococus Aureus* üreyen 2 hastanın 1'inin (%50.0), *Staphlococus Heamaliticus* üreyen 5 hastanın 1'inin (%20.0) exitus olduğu, *Acinetobacter Baumanii* üreyen 2 hastanın 1'inin (%50.0) exitus olduğu ve *Staphlococus Hominis* üreyen 2 hastanın 1'inin (%50.0) exitus olduğu görülmüştür (Tablo 14).

Tablo 15: Sepsis Oranlara Göre Exitus Oranlarının Dağılımı

		Sepsis Oranı			
		Erken Sepsis		Geç Sepsis	
		n	%	n	%
Exitus Oranı	Exitus	-	-	19	36,5
	Exitus değil	3	5,8	30	57,7

Hastalarımızın erken sepsis olan 3 (%5.8) hastada eksitus olmazken, geç sepsis tanısı alan 49 hastadan 19'u (%36.5) eksitus olmuştur (Tablo 15).

Tablo 16: Sepsis Oranlarına Göre Grubun Dağılımı

Demografik Dağılım		Geç Sepsis		Erken Sepsis	
		n	%	n	%
Cinsiyet	Erkek	26	92.9	2	7.1
	Kız	23	95.8	1	4.2
Gestasyon Haftası	>37	16	94.1	1	5.9
	34-37	6	75.0	2	25.0
	29-33	12	100	-	-
	≤28	15	100	-	-
Doğum Ağırlığı	>2.500gr	14	93.3	1	6.7
	2.499-1.500 gr	17	89.5	2	10.5
	1.499-1.000 gr	9	100	-	-
	<999 gr	9	100	-	-

Hastaların 49'unda (%94) geç sepsis ve 3'ünde (%6) erken sepsis tanısı aldı. Bu hastalardan 28 erkek hastanın 26'sında (%92.9) geç sepsis olduğu ve 24 kız hastanın 23'ünde (%95.8) geç sepsis olduğu belirlenmiştir(Tablo 16).

Yenidoğan servisindeki 37 haftalıktan büyük olan 17 hastanın 16'sında (%94.1) geç sepsis olduğu, 34 ile 37 haftalık olan 8 hastanın 6'sında (%75.0) geç sepsis olduğu, 29 ile 33 haftalık olan 12 (%100) hastanın geç sepsis olduğu ve 28 haftalık ve daha küçük olan 15 (%100) hastanın geç sepsis olduğu görülmüştür.

Yenidoğan servisindeki 2.500 gr üstünde ağırlığı olan 15 hastanın 14'ünde (%93.3) geç sepsis olduğu, 2.499-1.500 gr arasında ağırlığı olan 19 hastanın 17'sinde (%89.5) geç sepsis olduğu, 1.499-1.000 gr arasında ağırlığı olan 9 hastanın (%100) geç sepsis olduğu ve 999 gramdan küçük olan 9 hastanın (%100) geç sepsis olduğu görülmüştür.

Tablo 17: Üreyen Etkenlere Göre Katater Oranlarının Dağılımı

Üreyen Etken	Var		Yok	
	n	%	n	%
<i>Klebsiella Pnömonia</i>	-	-	11	100
<i>Enterecocus Faecium</i>	-	-	1	100
<i>Enterobacter Aerogenes</i>	-	-	1	100
<i>Streptecocus Sabrinus</i>	-	-	1	100
<i>Candida ssp</i>	-	-	1	100
<i>Staphlococus Warneri</i>	-	-	2	100
<i>Klebsiella Serratia</i>	-	-	1	100
<i>Klebsiella Oxytoca</i>	-	-	1	100
<i>E.coli</i>	-	-	5	100
<i>Staphlococus Epidermidis</i>	4	25.0	12	75.0
<i>Streptecocu Viridans</i>	-	-	1	100
<i>Staphlococus Aureus</i>	1	50.0	1	50.0
<i>Staphlococus Heamaliticus</i>	1	20.0	4	80.0
<i>Acinetobacter Baumanii</i>	2	100	-	-
<i>Staphlococus Hominis</i>	-	-	2	100
<i>Acromobacter SPECİES</i>	-	-	1	100

Acinetobacter Baumanii üreyen 2 hastanın katater bulunduğu, *Staphlococus Epidermidis* üreyen 16 hastanın 4'ünde (%25.0) katater bulunduğu, *Staphlococus Aureus* üreyen 2 hastanın 1'inde (%50.0) katater bulunduğu ve *Staphlococus Heamaliticus* üreyen 5 hastanın 1'inde (%20.0) katater bulunduğu görülmüştür.

5 TARTIŞMA

Yenidoğan sepsisi, yaşamın ilk 4 haftasında bakteriyemi ile birlikte olan ve enfeksiyona sistemik bulguların da eşlik ettiği klinik bir sendromdur (13). İnsidansı 1-8/1000 olup morbidite ve mortalitesinin yüksekliği önemini oldukça arttırmaktadır (71).

Yenidoğan sepsisi antimikrobiyal tedavideki yeni gelişmelere ve destekleyici tedavideki ilerlemelere rağmen, yenidoğanlarda, özellikle prematüre ve düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda mortalite ve morbidite nedenleri arasında önemli bir yer tutmaktadır (56). Tanısındaki zorluklar, mevcut klinik bulgularının nonspesifik olması, tanı ve tedavide meydana gelebilecek gecikmenin morbidite ve mortalitesini artırması nedeniyle yenidoğan sepsisi daha da önemli bir hale gelmektedir(1). Bu nedenle hastanede yatış sürelerini kısaltmak, hastaların en kısa sürede doğru tanı ve tedaviyi alabilmelerini sağlamak için yeni tanı yöntemleri üzerinde çalışılmaktadır.

Yenidoğanda sepsisin klinik bulguları sepsise özgü olmadığı için kesin tanı vücut sıvılarından özellikle de kandan ajan patojenin üretilmesi esasına dayanır. Ek olarak lökosit sayımı, total nötrofil sayısı, immatür polimorfonükleer lökositlerin matür ya da total lökositlere oranı, trombosit sayısı, CRP düzeyi, fibronektin ve haptoglobülin gibi testler neonatal sepsisin tanısı amacıyla kullanılan diğer bazı yardımcı yöntemlerdir. İdrar, BOS gibi çeşitli vücut sıvılarından alınan kültürler, fibrinojen, transferin ve prealbumin tanıda yardımcı olan diğer laboratuvar testleridir (72). Yine de bu testlerin duyarlılığı %30-90 arasında değişmekte ve klinisyen antibiyotiklere başlamakta zorlukla karşılaşmaktadır; aynı sorun antibiyotiklerin kesilme zamanı kararını verirken de yaşanmaktadır.

Yenidoğan sepsisinin kesin tanısı kan kültüründe mikrobiyolojik etkenin üretilmesiyle konulur. Kültürde üreme en erken 48 saat içerisinde olmaktadır. Bu durumda tanı daha çok klinik bulgular ve diğer erken yardımcı tanısal testlere dayanarak konulur. Bununla beraber mortalite oranları %5-20 arasında değiştiğinden, sepsisten şüphelenilen her yenidoğana kültür sonuçları çıkana kadar antibiyoterapi genellikle başlanmaktadır (73). Bu durum sepsis olmayan hastada; gereksiz antibiyotik kullanımı, hastanede kalış süresinde ve buna bağlı olarak enfeksiyon

sıklığında artış, normal floranın tahribatı, dirençli suşların gelişmesi ve ekonomik yük gibi riskleri beraberinde getirmektedir. Öte yandan sepsisi olan hastada tedavinin gecikmesi veya başlanmaması mortalite ve morbiditede ciddi artışlara yol açabilir.

Yenidoğanlarda bakteriyel sepsis ve menenjit için en önemli risk faktörleri; prematürelilik ve düşük doğum tartısıdır. Prematüre yenidoğanlarda doğum tartısı azaldıkça sepsis riski ve sepsise bağlı mortalite hızı artmaktadır (74). Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde enfeksiyon en sık görülen ölüm nedenidir (5). Prematür bebeklerin sepsis sıklığı term bebeklere göre daha sıktır. Yapılan çalışmalarda ağırlıklarına göre sepsis sıklığı 2000 gram altında olan bebeklerde riskin normalden daha yüksek olduğunu göstermiştir (75). Nozokomiyal sepsislerin %93'ü 1500 gramın altındaki bebeklerde görülmektedir (8).

Yenidoğan sepsisi, term erkek bebeklerde term kız bebeklere oranla 2 kat daha fazla görülmektedir (4,21). Bunun nedeni de X kromozomları üzerinde bulunan, Ig M sentezine yardımcı olan gen lokusundan ileri gelir. Erkek çocuklarda tek X kromozomu olduğundan özellikle gram negatif sepsis daha sık görülmektedir. Ancak düşük doğum ağırlıklı bebeklerde bu fark çok belirgin değildir (18). Jiang ve arkadaşlarının yaptığı 270 yenidoğanı kapsayan bir çalışmada sepsisli olguların % 76.7'sini pretermilerin oluşturduğu ve erkek/kız oranının 1,4 olduğu bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada ENS % 28.1, GNS % 71.9 oranında bildirilmiştir (76). Vesikari ve arkadaşlarının (77) yaptıkları bir çalışmada, doğum tartısı 1500 gramın altında olan bebeklerde, sepsise bağlı ölüm oranının, doğum tartısı 1500-2500 gr olanlara göre 2 kat, doğum tartısı 2500 gr'ın üstünde olanlardan da 7 kat fazla olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda kültür ile kanıtlanmış sepsis tanısını koyduğumuz 52 hastanın 28'i (%53,8) erkek ve 24'ü (%46,2) kızlardan oluşmaktaydı. Erkek/kız oranı 1,16 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar göz önüne alındığında erkek cinsiyet lehine az da olsa bir farkın olduğu ve bu farkın çalışmalarla da uyumlu olduğu görülmekteydi. Bizim hastalarımızın cinsiyet dağılımı ve sepsisli hastaların hasta sayılarının çoğunluğunu pretermilerden oluşturması ile Jiang ve arkadaşlarının çalışması ile uyumluydu.

Stoll ve arkadaşlarının (78) yapmış olduğu çalışmada doğum ağırlığı ve gebelik yaşının geç başlangıçlı sepsis riski ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu

görülmüştür. Doğum ağırlıkları 401 ile 750 gram arasında olan olgularda %43 kan kültürü ile kanıtlanmış geç başlangıçlı sepsis tespit edilmişken, doğum ağırlığı arttıkça; 751-1000 gram bebekler için %28, 1001-1250 gram bebekler için %15 ve 1251 - 1500 gram bebekler için %7 ile enfeksiyon oranı azalmıştır. Aynı şekilde, gebelik haftası arttıkça enfeksiyon 25-28 hafta için %29, 29-32 hafta için %10 ve 32 hafta sonra doğan bebekler için sadece %2 oranına düşmüştür. Bu çalışmada ırk ve cinsiyet ile geç başlangıçlı sepsis arasında bir ilişki bulunamamıştır. Makhoul ve arkadaşlarının (79) yaptığı 4829 ÇDDA yenidoğan bebeği içeren çalışmada 1453 (%30) olguda kültür ile kanıtlanmış geç neonatal sepsis tespit edilmiş, geç neonatal sepsis ile gebelik yaşı ve doğum ağırlığı arasında belirgin ve önemli bir ilişki bulunmuştu. Geç neonatal sepsisli hastaların yarısından çoğu 28. gebelik haftasının altındaydı, olguların sadece %15'i 32-33 hafta ve %9.3'ü 34 haftanın üstündeydi. Doğum ağırlığı 1250-1500 gram olan yenidoğanlarda %16.8, 1000-1249 gram olan yenidoğanlarda %30.6, 750-999 gram olanlarda % 46.4 ve 750 gramdan az olanlarda %53 geç neonatal sepsis görülmüştü. Yale Tıp Merkezinde yapılan çalışmada, neonatal sepsis insidansının doğum ağırlığı ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir; 2000 gramdan fazla doğum ağırlığı olanlarda %0.2; 1500-1999 gram olanlarda %2.5, 1000-1499 gram olanlarda %9.4; 750-999 gram olanlarda %14.8 ve 750 gram daha az olan bebeklerde %34.8 olduğu bildirilmiştir (8).

Yaşam destek ekipmanlarının gelişimi ile YYBÜ'lerde çok küçük prematüre ve ÇDDA bebeklerde sepsis etkeni olarak özellikle KNS önemli bir tehdit olmaya başlamıştır. Türkmen Kaynak ve arkadaşlarının (80) yapmış oldukları çalışmada, dört yıl içinde YYBÜ'de takip edilen 900 yenidoğan içerisinde sepsis tanısı alan 87 olgu incelenmiş. Bu çalışmada kesin sepsis tanısı almış olan 45 olgunun %82'sinin prematüre olduğu ve bu hastaların %57.8'i 1000-1500 gram ve %20'si de 1000 gram altındaki bebeklerden oluştuğu bildirilmişti. Sepsis sıklığı ise %9.6 bulunmuştu. Meral ve arkadaşlarının (81) yapmış olduğu çalışmada, 238 yenidoğanın 58'i (%24,3) prematüre ve 180'i (%75,7) zamanında doğan bebeklerden oluşmuştu. Çalışmadaki yenidoğanların %8,7'ine sepsis tanısı konmuştu. Sepsis tanısı almış olan hastaların %57,1'i prematüre bebekler ve bu prematüre bebeklerde sepsis oranı %20,6 bulunmuştu. Term bebeklerde ise sepsis oranı ise %4 olarak saptanmıştı. Bu çalışmadaki erken sepsis oranı %28,5 ve geç sepsis oranı da %71,5 olarak

bildirilmişti. Bu iki çalışmada da görüldüğü gibi sepsis oranı prematüre ve ÇDDA bebeklerde belirgin olarak artmıştı. Bizim çalışmamızda benzer şekilde gebelik haftası küçüldükçe kanıtlanmış sepsis insidansı artmaktaydı. Çalışmamızdaki toplam 1641 hastadan 137'si (%8) sepsis tanısı almış, bunlardan ise 52 (%3.2) hasta kültür ile sepsis tanısı kanıtlanmıştı. Hastalarımızın 35'i (%67.3) prematüre ve 17'si (%32.7) term yenidoğandı. Prematüre olarak doğan hastaların 8'i (%22.9) 34 ile 37 haftalar arasında, 12'si (%34.3) 29 ile 33 haftalar arasında ve 15'i (%42.9) 28 hafta yada daha küçüktü. Hastaların 15'i (%28.8) 2.500-3.999 gram, 19'u (%36.5) 2.499-1.500 gram, 9'u (%17.3) 1.499-1000 gram ve 9'u (%17.3) 999 gramın altındaydı. Çalışmamızda eksitus olanların 14'ü preterm, 5'i term yenidoğan idi. Preterm yenidoğanlarda mortalite oranı % 40 (tüm yenidoğanlar arasında %26.9), term yenidoğanlarda ise %29.4 (tüm yenidoğanlar arasında %9.6) olarak saptandı. Hastalarımızın çoğunluğunun düşük doğum tartılı ve prematüre olması sepsis açısından önemli bir risk faktörüydü. Hastalarımızın ortalama gebelik haftası 32.75 ± 1.45 ve ağırlık ortalaması 1895 ± 516.49 gram olarak bulunmuştur. Yani, litertürlerle uyumlu olarak preterm ve düşük doğum tartılı yenidoğanlarda sepsise bağlı mortalite, term yenidoğanlara göre daha yüksek bulundu. Çalışmamız Türkmen Kaynak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki sepsis oranı, prematürelerde daha fazla görülme oranı ve geç sepsis oranının yüksek olması ile neredeyse örtüşmekteydi ve bu oranlar genel olarak literatürlerle uyumluydu.

Sepsisin erken belirtileri genellikle belirsiz ve nonspesifiktir, özellikle ÇDDA bebeklerde sepsis tanısını daha da zorlaştırmaktadır. Beslenme intoleransı, genel durum bozukluğu ya da aktivitede azalma enfeksiyonun erken belirtileri olabilir. Daha belirgin bulguları ise; solunum sıkıntısı, apne, letarji, ateş ya da hipotermi, sarılık, kusma, ishal ve deri belirtileri, peteşi, abse ve sklerem olabilir. Bu bulguları olan yenidoğanların değerlendirilmesinde, ayırıcı tanıda mutlaka sepsis bulunmalıdır. Sepsisli bebeğin vücut ısısı yükselebilir, düşebilir veya normal olabilir (6). Yenidoğan sepsisinde ateş sadece % 50 hastada görülmektedir (13). Yenidoğan bebeklerin vücut ısıları karşılaştırıldığında; term bebeklerde ateş, prematüre bebeklerde ise hipotermi daha sık görülmektedir (6). Çalışmamızda sepsis tanısı alındığında toplam 9 (%17.3) hastada ateş tespit edilmiştir. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde sepsisin klinik belirtileri apne (%55), beslenme intoleransı, karın şişliği

ya da dışkıda gizli kan pozitifliği (%43), solunum desteği ihtiyacındaki artış (%29) ve letarji / hipotoni (%23) görülmektedir (32). Sepsisin en güvenilir klinik belirtilerini belirlemek için 200'den fazla bebekte yapılan bir çalışmada; ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda, periferik perfüzyonu ve solunum durumunu etkileyen değişikliklerin daha belirleyici olduğu gösterilmiştir. Beslenme sorunları, aktivite ve kas tonusu değişiklikleri de görülebilir, ancak bu işaretler daha az duyarlı göstergelerdir (6). Yıldız ve arkadaşlarının (82) yapmış oldukları çalışmada sepsiste sıklık sırasına göre klinik bulgular ateş %40.2, emmede azalma %38.1, hipotoni %31.9, solunum sıkıntısı %25.7, kusma %22.6, sarılık %20.6, daha az sıklıkla da siyanoz, huzursuzluk, apne, karında distansiyon, hipotermi, ishal, hepatomegali, letarji, konvülsiyon ve dolaşım bozukluğu görülmüştü. Çalışmamızdaki hastaların 26'sında (%50.0) retraksiyon (solunum sıkıntısını göstermekteydi) en fazla görülen bulguydu, 22'sinde (%42.3) bradikardi ikinci en sık görülen bulguydu ve 20'sinde (% 38.5) rezidü üçüncü en sık görülen bulguydu, diğer bulgular taşikardi (% 36.5), emmeme (%25), takipne (%21.2), apne (%21.2) batın distansiyonu (%19.2), kusma (%13.5), inleme (%7.7) ve gaitada gizli kan (%3.8) görülmüştür. Çalışmamızdaki belirti ve bulgular genel olarak literatür ile uyumluydu.

Yenidoğan sepsisi klinik olarak 3 farklı formda kendini gösterir: erken başlangıçlı, geç başlangıçlı ve çok geç başlangıçlı sepsis. Doğumdan sonraki ilk 4 günde gelişen sepsisler erken, 4.-30. günlerde ortaya çıkan sepsisler geç ve 30. günden sonra beliren sepsisler ise çok geç başlangıçlı sepsis olarak kabul edilmektedir (10). Ülkemizde yapılan çalışmalarda; Bulut ve arkadaşları (47) %60,7 ENS, %39,3 GNS, Aygün ve arkadaşları (49) %70 ENS, %30 geç yenidoğan sepsisiydi, Aksoy ve arkadaşları (83) ise %38,7 ENS, %61,3 GNS ve başka bir çalışmada Gürsu ve arkadaşları (84) %46,6 ENS ve %53,4 GNS olarak rapor etmişlerdir. Bulut ve arkadaşlarının ve Aygün ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erken sepsis oranı daha yüksek bulunurken, diğer çalışmalarda ise geç sepsis daha fazla görülmüştür. Çalışmamızda kültür ile kanıtlanmış sepsis kabul edilen hastaların 3'ü (%5.8) erken neonatal sepsis ve 49'u (%94.2) da geç neonatal sepsisti. Bizim çalışmamız yukarıda bahsedilen çalışmalardan farklı olarak sepsis tanısı kültürle kanıtlanmıştı ve bu nedenle farklılık göstermekteydi ve geç sepsis oranlarımız Gürsu ve arkadaşları çalışmasına benzer şekilde daha yüksek bulundu.

Her yıl 4 milyon neonatal ölüm meydana gelmektedir. Ölümlerin yaklaşık üçte biri sepsis nedeniyledir. Antibiyotiklerin kullanıma girmesinden önce sepsis mortalitesi %90'nın üzerinde iken ileri yaşam desteği ve uygun antibiyotik kullanımı ile mortalite oranları %15-30 ile %25-60 seviyelerine düşmüştür. Fakat hala yüksek orandadır (85). Mortalite oranı en iyi merkezlerde bile %10-40 gibi yüksek sayılabilecek bir düzeydedir (86). Farklı kaynaklarda ise erken veya nozokomial sepsiste mortalite oranı; mikroorganizmanın cinsi, konağın immünitesi ve komplikasyonlarla ilgili olmakla birlikte %20-75 arasında değiştiği bildirilmektedir (85). Yenidoğan sepsisinde mortalite, erken başlangıçlı sepsiste %15-50 tespit edilirken, geç başlangıçlı sepsiste bu oran %10-20 olarak bulunmuştur (4).Topuzoğlu çalışmasında (87) erken sepsiste mortalite oranının %18,1 olduğunu ancak geç sepsiste eksitus olan vakasının bulunmadığını bildirmektedir. Aksoy ve arkadaşları (83) çalışmalarında mortalite oranını %61,3 erken sepsis ve %51,9 geç sepsis olarak rapor etmektedirler. Sonuçlar erken neonatal sepsiste mortalitenin geç sepsise göre daha yüksek göstermişlerdir. Çalışmamızda ENS tanısı olan 3 hastanın hiçbirinde eksitus görülmezken, GNS tanısı alan 49 hastadan 19'u (%36,5) eksitus olmuştur. Kültürle kanıtlanmış sepsis tanısı alan hastalarda mortalite oranımız %36,5'idi. Ancak çalışmamızda geç başlangıçlı sepsisteki mortalitenin yüksek olmasının nedenini erken yenidoğan sepsisinde kültürle kanıtlanma oranının düşük olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz, zaten erken yenidoğan sepsisinin çalışmamızda kültürle kanıtlanmış olarak az tanı almasının bir nedeni de budur ve ayrıca hasta sayımızın az olması bir başka nedendir. Dikkat edilmesi gereken başka bir husus,Topuzoğlu çalışmasında Aksoy ve arkadaşlarının yapmış olduğu bu iki farklı çalışmada da klinik sepsis tanılı hastalar değerlendirmeye alınmışken bizim çalışmamızda ise kültür ile kanıtlanmış sepsisili hastalar çalışmaya alınmıştır.

Yenidoğanlarda 120 saatin üstündeki total beyaz küre sayısının 5000 /mm³ altında olması lökopeni, 20000 /mm³ üstünde olması lökositoz ve total nötrofil sayısının 1800 /mm³ altında olması da nötropeni olarak kabul edilmektedir. Sepsis tanısının konmasında, total lökosit sayısının değerli olduğuna dair literatürde çok az kanıt mevcuttur (56). Total lökosit sayısının sensivitesi %29, spesifitesi ise %91 olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda neonatal sepsis başlangıcında hastaların ancak 2/3'de anormal beyaz küre sayıları gözlenmiştir. Fakat şu da unutulmamalıdır

ki her lökosit yüksekliği de sepsis değildir. Yapılan çalışmalarda da sepsisin erken tanısı için 24 saat içerisinde seri total lökosit sayısı monitörizasyonunun daha yararlı olduğu belirtilmektedir (9, 88, 89). Lökosit sayısının geniş bir aralıkta dağılım göstermesi, enfeksiyon dışı anne ve bebek kaynaklı bazı hastalıklarda da lökositlerde artma veya azalma görülebilmesi nedeniyle duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür (90). Doğumdan hemen sonra bakılan beyaz küre sayısının yenidoğan sepsisini saptamasındaki duyarlılığı düşük olduğundan, ilk kan örneklerinin doğumdan birkaç saat sonra alınması, doğumdan hemen sonra kan alındığında ise işlemin 12-24 saat sonra yinelenmesi önerilir (91). Manucha ve arkadaşları (92) klinik olarak erken neonatal sepsisten şüphelendikleri 150 yenidoğan üzerinde yaptıkları çalışmada; total lökosit sayısının $<10 \times 10^9/L$, total nötrofil sayısının $<8 \times 10^9/L$, immatür/matür nötrofil oranının >0.25 , immatür/total nötrofil oranının >0.14 , çomak sayısının $\geq \%15$ ve trombosit sayısının $<150 \times 10^9/L$ olmasının neonatal sepsis tanısında en iyi sensitiviteyi ve negatif prediktif değeri verdiği sonucuna varmışlardı. Çalışmamızdaki hastalarımızın ortalama beyaz küre sayısı $15804 \pm 7968.13 /mm^3$ ve ortalama total nötrofil sayısı $6324.06 \pm 2346.23 /mm^3$ olup, bu değerler normal sınırların içindeydi. Hastalarımızın 13'ünde (%25) lökositoz ve 9'unda da (%11.5) lökopeni görülmüştü.

Kaynak Türkmen ve arkadaşlarının (80) çalışmalarında sepsisli yenidoğanlarda lökopeni %31,1, lökositoz ise %9 vakada rastlamışlardı. Yıldız ve arkadaşlarının (82) çalışmasında 47 sepsis vakasının %16'sında lökositoz veya lökopeniye rastlanmıştı. Garland ve Bowman (93) ise geç sepsis olgularında lökositozu %66 olarak bildirmektedirler. Çalışmamızda hastaların 13'ünde (%25) lökositoz ve 6 hastada da (%11,5) lökopeni görülmüştür. Çalışmamız Kaynak Türkmen'in çalışmasına benzerlik göstermekte, Garland ve Bowman çalışmasına da lökositozun daha fazla görülmesiyle benzerken, Yıldız ve arkadaşlarının çalışmasından farklıydı.

Trombosit sayısı yenidoğan sepsisi tanısında çok güvenilir değildir (9,12). Ancak buna rağmen diğer hematolojik parametrelerle birlikte değerlendirildiğinde sepsis tanısında yol gösterici olabilir. Yenidoğan sepsisinin özgün olmayan ve geç bir bulgusudur. Bir haftadan büyük yenidoğanlarda trombosit sayısının 140000

/mm³'ten düşük düzeyleri trombositopeni olarak kabul edilmektedir. Trombosit sayısının düşmesi yenidoğan sepsisinde geç ortaya çıkan nonspesifik bir bulgu olup yenidoğan sepsisinin erken tanısında çok güvenilir değildir (8, 46). Yenidoğan sepsisinde trombositopeni ortalama 1 hafta sürer. Sepsiste trombositopeninin nedeni, bakteri veya bakteriyel ürünlerin trombosit ve damar endotelini etkileyerek agregasyon ve adhezyonu arttırması, ayrıca immun mekanizmalar yoluyla olan trombosit yıkımıdır. (8). Shyamala ve arkadaşlarının (94) yaptığı çalışmada; gram negatif bakteri enfeksiyonlarında gram pozitif bakteri enfeksiyonlarına göre trombositopeni anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Fakat buna karşılık bazı çalışmalarda trombosit sayısının yenidoğan sepsisinin erken tanısında güvenilir olmadığı bildirilmektedir (8). Berger ve arkadaşları (95) hastalarda %45,5 oranında trombositopeni tespit etmiş ve yaptıkları çalışmada neonatal sepsiste trombositopeni sensitivitesi %65, spesifisitesi %57 ve sıklığı %45.5 olarak rapor edilmiştir. Bazı çalışmalarda da sepsis olduğu belirtilen yenidoğanlarda trombositopeni oranı %10-60 olarak saptanmıştır (47). Başka bir çalışmada trombosit sayısının düşmesi yenidoğan sepsisinde geç ortaya çıkan nonspesifik bir bulgusu olarak değerlendirilmiştir (82). Yapılan çalışmalarda neonatal sepsiste trombositopeni insidansı %10-70 arasında bildirilmektedir (4, 9). Ancak bazı non enfeksiyöz durumlarda da görülebileceği için yenidoğan sepsisi tansında çok güvenilir değildir (8). Bizim çalışmamızda ortalama trombosit sayısı 211,000±138,76 / mm³ olup normal sınırlardaydı. Çalışmamızda 23 (%44.2) hastada trombositopeni tespit edilmiş ve yapılan çalışmalar ile uyumlu bulunmuştu. Çalışmamızda tanı esnasında trombositopeni tespit edilen hastalardan 13'ünde gram negatif ve 10'unda da gram pozitif üreme olmuştu.

Bulut ve arkadaşlarının (47) yaptığı çalışmada neonatal sepsis tanısı alan 117 bebek retrospektif olarak incelenmiş; 46 hasta geç neonatal sepsis tanısı almıştır. Etken olarak en sık Staphylococcus epidermidis (%30.3) saptanmış, olguların %58.9'unda trombositopeni rapor edilmiştir. Fakat yapılan çalışmalarda bakterinin gram pozitif veya gram negatif olması ile trombositopeni gelişimi arasında herhangi bir ilişki kurulamamıştır. Guida ve arkadaşlarının doğum ağırlığı 1500 gr altında olan kültür pozitif sepsisli olgularda yaptıkları bir çalışmada sepsiste %54 trombositopeni saptamışlardır. Sepsisten sorumlu olarak kültürde üreyen mikroorganizmaların %76'sının gram pozitif, %16'sının gram negatif ve %8'inin fungus olduğu

saptanmıştır (96). Gürsu ve arkadaşlarının (84) yaptığı bir çalışmada kan kültürü pozitif 12 olgu incelenmiş, 4 olguda *S. aureus*, 5 olguda KNS, 2 olguda *E.coli*, 1 olguda alfa hemolitik streptokok üremiş, mortaliteyi %18.8 olarak saptamışlardır. Hasta grupta trombosit sayısını 235000, kontrol grubunda ise 239000 ölçmüşler ve aradaki farkı anlamlı bulmamışlardır. Bu çalışma en sık enfeksiyon etkenlerinin gram pozitif (bunlardan da koagülaz negatif staph.) olması açısından çalışmamız ile benzerlik göstermektedir. Ancak trombositopeninin tespit edilmemiş olması bizim çalışmamız ile çelişmektedir.

C-reaktif protein, yenidoğan sepsisinin tanısında çok sık kullanılan bir testtir. CRP inflamatuvar yanıtın bir parçası olarak karaciğer tarafından sentezlenen bir akut faz reaktanı olan proteinidir. Enfeksiyöz olayın başlamasından 4-6 saat sonra CRP salınmaya başlar, 36-48 saatte zirveye ulaşır ve enflamasyon gerileyince miktarı azalır (97). Biyolojik yarılanma ömrü 19 saattir, akut faz uyarısından sonra günde % 50 oranında azalır. Tedavinin başlaması ile birlikte CRP düzeyleri düşmeye başlar ve bu nedenle tedavinin seyrinin ve etkinliğinin izlenmesinde kullanılabilir. Yenidoğan enfeksiyonunu göstermede en çok CRP'nin seri ölçümlerinin faydalı olduğu bildirilmiştir (2, 3, 11, 27, 47). Bunun için de en fazla 12-24 saat ara ile en az 2 ölçüm yapmak gerekir (4,11,26, 56). Tedavinin başlaması ile birlikte CRP düzeyleri düşmeye başlar ve bu düşüş, tedavinin seyrinin ve etkinliğinin izlenmesinde kullanılabilir. Pizzini ve arkadaşlarının (98) enfeksiyonu olan yenidoğanlar üzerinde yaptıkları çalışmada, CRP sentezinin başlamasıyla, serumda CRP'nin seviyesinin yükselmeye başlaması arasında yaklaşık 10 saat geçtiği, sonuçta enfeksiyonun semptomlarının CRP yükselmesinden önce başladığı, serum CRP pikinin 36-50 saat sonunda meydana geldiği ve enfeksiyon durduğu zaman CRP seviyesinin düşmeye başladığı ve normal değere yavaşça indiğibildirmişlerdir.

C-reaktif protein, plasentayı çok düşük miktarda geçebilir ve konsantrasyonu gebelik yaşına göre değişmez (99). Bu nedenle yenidoğandaki CRP maternal kaynaklı değildir ve bir patolojiye işaret etmektedir (98). Mekonyum aspirasyonu, respiratuar distres sendromu, perinatal asfiksi, maternal ateş, uzamış erken membran rüptürü ve intraventriküler kanama gibi enfeksiyon dışı nedenler de CRP artışına neden olduğundan özgüllüğü azalmaktadır (2, 46). Farklı çalışmalarda, yenidoğan

sepsisinde CRP'nin duyarlılığı %37 ile 93, özgüllüğünün ise %62 ile %95 arasında değiştiği saptanmıştır (39, 46, 52, 53). Bununla beraber yapılan çalışmalarda bulunan CRP'nin düşük duyarlılık değerleri, sepsisin erken döneminde tek başına yeterli tanısal bir test olmasını engeller (47, 82). Berger ve arkadaşlarının (95) yapmış oldukları çalışmada, sepsisin erken tanısında CRP duyarlılığını %75, özgüllüğünü ise %86 olarak bulmuştur. Forrest ve arkadaşları (100) yaptıkları çalışmada CRP'nin seri ölçümlerde daha yararlı olduğu ve mevcut antibiyoterapinin kesilmesinde yol gösterici olduğu sonucuna varmışlardır. Doellner ve arkadaşlarının (101) yenidoğan sepsisi erken tanısında CRP'nin duyarlılığını %63, özgüllüğünü %97 bulmuştur. Yıldız ve arkadaşlarının (82) ise %85.1 olarak CRP pozitifliği tespit etmişlerdir. Birçok araştırmaların sonuçları göz önünde bulundurulduğunda, CRP'nin enfeksiyonun başlangıcında yeterli duyarlılığının (%37-70) ve özgüllüğünün (%60-90) olmadığını göstermektedir (39, 53). Bizim çalışmamızda ortalama serum CRP düzeyleri 5.7 ± 0.83 mg/dL' idi. Bizim çalışmamızda tanı sırasında 29 hastada (%55.8) CRP pozitifliği mevcut olup sepsisle ilgili yapılan birçok çalışmayla uyumlu idi. Çalışmamızda sepsisli hastalarımızda en fazla üreyen patojen olan KNS tespit edilen hastalarımızda tanı esnasında 12 hastada CRP pozitif iken 12 hastada ise CRP negatifti, ikinci sıklıkla görülen Klebsiella Pnömonia'da ise 11 hastanın tümünde CRP pozitif ve üçüncü sıklıkla en fazla üreyen E.coli'de ise 4 hastada CRP pozitif iken 1 hastada CRP negatifti.

Sepsiste en yüksek ölüm oranı, yaşamın başlangıcında ilk 24 saat içinde ve doğum ağırlığı 1500 gramdan daha az olan bebeklerde olmaktadır. Preantibiyotik çağda neonatal sepsis çoğunlukla ölümcüldü. 1944-1965'te penisilin ve aminoglikozidlerin kullanılmasıyla bile sepsisten önemli oranda bebek ölümleri olmaktaydı. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinin gelişimi ve 1970'li yılların başında başlayan kalp, solunum ve metabolik fonksiyonlar için teknolojik desteğin sağlanması ile eş zamanlı olarak, ölüm oranı % 16'lara düşmüştür. 1989-2003'te akademik tıp merkezlerinde neonatal sepsis ölüm vakaları %3'e kadar gerilemiştir. Erken başlangıçlı sepsis sıklığında düşüş olurken, genellikle daha öldürücü patojenler ile ilişkili kritik hasta bebeklerin bakım ve izlemindeki gelişmelerle sağ kalım verilerinin artması, KNS ve diğer fırsatçı türlerle oluşan geç başlangıçlı sepsis sıklığını artmıştır (6).

Erken başlangıçlı sepsiste geç başlangıçlı sepsise göre, gram negatif bakterilerle olan sepsiste de gram pozitif bakterilerle olan sepsise göre mortalite daha yüksektir (10). Yapılan bir çalışmada erken yenidoğan sepsisinde mortalite %19.4 bildirilmiştir (102). Jiang ve arkadaşları (76) ise ölüm oranlarını erken yenidoğan sepsisinde %28.9 ve geç yenidoğan sepsisinde %11.3 bildirmişlerdir. Stoll ve arkadaşlarının (71) çalışmasında ise 6959 yenidoğanın %34'ünde geç yenidoğan sepsisi ve geç yenidoğan sepsisi için de mortalite %18 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada geç yenidoğan sepsisinde en sık KNS üretilmiştir. Bizim çalışmamızdakan kültüründe üreme olan 52 yenidoğan sepsisli hastamızdan 19'u takip ve tedavi esnasında eksitus oldu. Mortalite oranımız %36.5 idi. Ölen hastalardan 10'unda gram pozitif bakteriler (9'unda KNS, 1'inde S.aureus), 9'unda ise gram negatif bakteriler (6'sında Klebsiella, 2'sinde E.coli ve birinde Acinetobakter) üretti. Hemokültüründe gram pozitif bakteri üreyen olgularda mortalite oranı % 55.8, gram negatif bakteri üreyen olgularda ise %42.3 idi. Yani gram pozitif bakterilerle olan sepsisteki mortalite oranı, literatür verilerinin aksine gram negatif bakterilerle olan sepsistekine daha yüksek bulundu. Bunun nedeni, çalışmalarda gösterildiği gibi erken sepsiste gram negatif etken patojenler daha sık enfeksiyona neden olmaktadır, fakat ne yazık ki çalışmamızda erken sepsis hasta sayımızın düşük olması gram negatif üreme oranımızın da düşük görünmesine neden olmasındır. Eksitus olan olgularımız tanı esnasında; tümünde beyaz küre yüksekliği (%36.5), 9 hastada (%17.5) trombositopeni ve 17 hastada (%32.7) da CRP yüksekliği vardı. Eksitus olan olgularımızın tümü geç sepsis tanılı (%36.5) hastalardı. Erken başlangıçlı sepsisli olgularımızın sayısı 3'tü ve eksitus olmamıştı. Yapılan birçok çalışmada erken sepsisteki mortalite, geç sepsise göre daha yüksek tespit edilmektedir (3,11,21,26). Ancak, çalışmamız bu açıdan literatür ile uyumlu değildi. Bunun nedenin erken sepsisin tanısının kültürlü kanıtlama oranının geç sepsise göre daha düşük olmasından ve erken yenidoğan sepsis tanılı hasta sayımızın düşük olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Mantar kaynaklı sepsisin mortalitesi diğer ajanlara göre yüksektir (103). Çalışmamızda 1 hastanın kan kültüründe Candida üretti ve bu hasta eksitus olmadı. Çalışmamızda hastalarımızdan 28 erkek bebeğin 9'u (%17.3) ve 24 kız bebeğin de 10'u (%19.2) eksitus olmuştu. Çalışmamızda hastalardan 37 haftalık ve daha küçük olan 17 bebeğin 5'i (%9.6) eksitus, 34 ile 37 haftalık olan 8

bebeğin 3'ü (%5.8) eksitus, 29 ile 33 haftalık olan 12 bebeğin 5'i (%9.2) eksitus ve 28 haftalık ve daha küçük olan 15 bebeğin 6'sı (%11.5) eksitus olmuştu. Yine çalışmamızda ağırlığa göre değerlendirildiğinde 2.500 gr ve üstünde olan 15 bebeğin 6'sı (%11.5) eksitus, 2.499-1.500 gr arasında ağırlığı olan 19 bebeğin 6'sı (%11.5) eksitus, 1.499-1.000 gr arasında ağırlığı olan 9 bebeğin 2'si (%3.8) eksitus ve 999 gr altında olan 9 bebeğin 5'i (%9.6) eksitus olmuştu. Bu sonuçlara bakıldığında çalışmamız gebelik haftası küçüldükçe ve doğum ağırlığı azaldıkça sepsise bağlı mortalite hızının yüksek olduğunu göstermekte ve literatürler ile uyumluydu.

Yenidoğan sepsis sıklığı ve mortalitesi, fetal, maternal, obstetrik ve çevresel faktörlere bağlıdır. Bu risk faktörlerinin bir ya da birçoğu bir arada görülebilir. Erkek cinsiyet, ikiz eşi olma, IUGG, doğumsal anomaliler ve bağışıklık sistemi bozuklukları önemli fetal sebeplerdir. Hem ENS, hem de GNS'de ilk sıralarda gelen maternal risk faktörleri annede koryoamniyonit ve İYE olarak tesbit edilmiştir. Uzamış erken membran rüptürü, fetal distres veya hipoksi de obstetrik komplikasyonların önde gelen nedenleridir (104). Erken yenidoğan sepsisi, %30 sıklıkla yaygın enfeksiyon kliniğinde görülür. Geç yenidoğan sepsisi de %70 sıklığında fokal enfeksiyon kliniğinde ortaya çıkar. Mortalite ENS için %10-70, GNS için %10-20 bildirilmiştir (102).

Uzamış erken membran rüptürü sepsis gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Annede uzamış EMR varlığı olan durumlarda yenidoğanda sepsis görülme olasılığı %1 iken, preterm varlığında mevcut olan risk %4-6 kata kadar çıkmaktadır (56). Perk (105) çalışmasında erken sepsis için en önemli risk faktörlerini; % 62 oranda annede EMR/Koryoamniyonit ve annede idrar yolu enfeksiyonu ile %85,9 prematür doğum olarak saptamıştır. Çalışmamızda kültürle kanıtlanan sepsis hastalarımızdan erken neonatal sepsis tanısı alan hastalardan birinin annesinde uzamış EMR (%1.9) ve bir diğerinde annede idrar yolu enfeksiyonu (%1.9) vardı. Bu hastaların her ikisinde de ENS vardı ve bu durum maternal risk faktörlerine bağlı olduğu düşünüldü. Bu hastaların her ikisi de diğer bir risk faktörü olan preterm bebeklerdi.

Klinik bulguların varlığında sepsisin kesin tanısı vücut sıvılarından özellikle de kandan ajan patojenin üretilmesi esasına dayanır. Kültürde üreme en erken 48 saat içerisinde olmaktadır. Ancak yaygın fatal enfeksiyon varlığına rağmen bazen kan kültüründe üreme olmayabilir. Öte yandan sepsisi olan hastada tedavinin gecikmesi veya başlanmaması mortalite ve morbiditede ciddi artışlara yol açabilir. Yenidoğanlarda kan kültürünün sepsis için duyarlılığı en iyi koşullarda %50-80'dir. Kan kültürü yenidoğan sepsisinde tanı koydurur, ancak negatif olması sepsisi ekarte ettirmez (26). Bazı çalışmalarda sepsisli hastalarda kan kültürü pozitifliği için % 6 ile %82 gibi çok farklı sonuçlar rapor edilmiştir (87). Ülkemizde kesin veri olmamakla beraber kan kültürü negatif olguların sayılarının daha fazla olduğu bildirilmektedir. Yıldız ve arkadaşlarının (82) yaptıkları çalışmada olguların %65'de kan kültüründe üreme tespit etmişlerdi. İçağasioğlu ve arkadaşlarının (106) yaptıkları çalışmada, olguların %46,7'de kan kültüründe üreme tespit edilmişti. Gürsu ve arkadaşlarının (84) yaptığı çalışmada sepsis kabul edilmiş 60 olgunun 29'unda (%48,3) kan kültüründe üreme olduğu görülmüştü. Yaptıkları çalışmada; erken başlangıçlı sepsiste kan kültüründe üreme olan vakaların %52,9'unda da etken gram negatif basiller, %41,1'inde stafilokok tespit edilmişti. Geç başlangıçlı sepsiste ise %75 stafilokok, %16,6'da gram negatif basil ürettiği görülmüştü. Stoll ve arkadaşlarının (78) 6215 prematüre yenidoğan bebeği kapsayan çalışmalarında, kan kültüründe %21 (1313 olgu) olguda kanıtlanmış geç başlangıçlı sepsis tespit edilmişti. Yapılan birçok çalışmada da sepsis tanısı almış olgularda geç başlangıçlı sepsiste en sık etken olarak stafilokok izole edilirken ikinci sırada ise gram negatif basiller yer almaktadır (74). Çalışmamızda toplam 1641 hastadan 137 (tüm hastalar içinde %8) hasta klinik sepsis tanısı almış ve bunlardan da 52 hastada (tüm hastalar içinde %3.2) kültür ile sepsis tanısı kanıtlanmıştır. Çalışmamızda klinik sepsis tanısı alan hastalarda kültürde üreme oranı ise %38 (52 hasta) bulunmuştur. Hastaların 49'u (%94) geç sepsis ve 3'ünde (%6) erken sepsis tanısı aldı. Çalışmamız Yıldız ve arkadaşlarına, İçağasioğlu ve arkadaşları ile Gürsu ve arkadaşlarına göre göre düşük oranda kültürde üreme bulunmuştur. Stoll ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmadan ise daha yüksek oranda kan kültüründe üreme tespit edilmiştir.

Günümüzde yenidoğan sepsis teşhisinde ilerlemiş moleküler yöntemler geliştirilmesine rağmen en özgün yöntem hala kan kültürüdür. Sepsiste kan kültürü

pozitifliği %8-73 arasında değişmektedir (56). Makhoul ve arkadaşlarının (79) yaptığı çalışmada kültürde en sık KNS (%47.3) ve daha sonra Klebsiella (%14.7) ve Psödomonas (%4.2) üremiştir. Stoll ve arkadaşlarının (78) yapmış olduğu çalışmada en sık üreyen patojen KNS (%47.9) olmuştur, bunu S.aureus (%7.8), Candida albicans (%5.8) ve E.coli (%4.9) izlemiştir. Geç başlangıçlı sepsis tanısı alan olgularda ise en sık etken en sık KNS ve ikinci olarak S.aureus izole edilirken, ikinci sırada gram negatif basillerin ürediği saptanmıştır (11,26). Çalışmamızda 24 hasta (%46.1) ile en fazla üreyen patojen KNS idi, 11'inde (%21.2) Klebsiella pnömonia, 5'inde (%9.6) E.coli, 2 hastada (%3.8) Staphylococcus aureus, 2'sinde (%3.8) Acinetobacter baumannii ve birer hastada (%1.9) Enterococcus faecium, Enterobacter aerogenes, Streptococcus sabrinus, Candida ssp, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Streptococcus viridans, Acromobacter SPECIES üremeleri oldu. Koagülaz negatif stafilokok üremelerde; 16 hastada (%30.8) Staphylococcus epidermidis, 5 hastada (%9.6) Staphylococcus hemolyticus, 2 hastada (%3.8) Staphylococcus warneri ve 1 hastada (%1.9) Staphylococcus hominis üremesi oldu.

Sepsise neden olan bakterilerin görülme sıklığı ülkeden ülkeye, coğrafi bölgeden bölgeye, hastaneden hastaneye farklılık gösterebilmekte ve zaman içinde aynı hastane içinde dahi değişebilmektedir (13). Erken neonatal sepsise en sık neden olan patojenler GBS ve E.coli'dir. Bu bakteriler genellikle annenin vajinal ve / veya rektal florasından kazanılır (1). Gelişmekte olan ülkelerde prematürelilik, DDA gibi faktörlere ek olarak başlıca sosyoekonomik koşulların olumsuzluğu ve sağlık hizmetlerinin yetersizliği nedeniyle gebe kadınların doğum öncesi izlemlerinin az veya hiç olmaması, evde yapılan doğumların fazla olması ve bunların sağlık personeli tarafından yaptırılmaması, doğumun ve göbek bakımının hijyenik olmaması, anne ve bebekte enfeksiyon için risk oluşturan durumların önlenememesi veya geç tanınması gibi faktörler de yenidoğan sepsis oranlarının oldukça yüksek olmasına katkıda bulunmaktadır.

Batı Avrupa ve ABD'de erken başlangıçlı sepsisin en sık etkeni olarak GBS'ler izole edilirken bunu sırasıyla gram negatif basiller ve daha sonra da stafilokoklar izler (91). Ancak anne ve neonatal GBS kolonizasyonu, hastalık oranları ve risk faktörleri farklı topluluklarda değişiklikler göstermektedir. Amerika

Birleşik Devletleri'nde gebe kadınların %15-40'ında vajinal, rektal veya rektovajinal GBS kolonizasyonu olduğu bildirilmiştir (33,37). ABD'de intarapartum profilaksisinden sonra erken başlangıçlı GBS enfeksiyon oranının %70 azaldığı bildirilmiştir (107). Birleşik Arap Emirlikleri'nde yapılan bir çalışmada benzer sosyo-ekonomik ve etnik kökenden gelen 563 hamile kadın değerlendirilmiş ve GBS kolonizasyon oranı %10.1 bildirilmiştir. Yunanistan'da, Atina'da yapılan çalışmada, anne ve yenidoğanda kolonizasyon oranı %6.6 ve %2.4 ve vertikal geçiş oranı %22.5 bulunmuştu. Orta sınıf kadınların başvurdıkları özel bir hastanede takip edilen kadınların, Devlet Hastanelerine başvuran kadınlardan daha sık GBS ile kolonize oldukları tespit edilmiştir. Grup B Streptokok kolonizasyonu ile anne yaşı, milliyet, medeni durum, önceki doğum öyküsü, sezaryan, bebeğin doğum ağırlığı ya da prematüre doğum arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir (6). Perk'in (105) çalışmasında erken sepsis grubunda en sık etken mikroorganizma Klebsiella türü (%13,9), daha sonra S. epidermidis (%18,3) ve GBS (%5,6) olduğu bildirilmiştir. Zahidi ve arkadaşlarının (108) çalışmasında ise Klebsiella türleri olduğu, bunu S. aureus, GBS ve E. coli'nin takip ettiği ve çok erken sepsiste gram negatif bakterilerin gram pozitif bakterilere oranının 1,4: 1 bulunduğu belirtilmiştir. Klinger ve arkadaşlarının (108) yaptığı çalışmada erken sepsiste en yaygın etkenler olarak E. coli (%26,8), KNS (%17,4) ve GBS (%9,4) olarak rapor edilmekteydi. Stoll ve arkadaşlarının (109) yapmış olduğu kohort çalışmada ise E.Coli'nin erken başlangıçlı sepsislerin % 44'ünden sorumlu olduğu bildirilmektedir. Yapılan başka bir çalışmada da erken başlangıçlı sepsiste yine GBS'ler % 30 ile en sık etken olarak bulunmuşken, ikinci sırada stafilokoklar ve üçüncü sırada ise gram negatif basillerin ürettiği görülmüştür. Buna karşılık, Latin Amerika ülkelerinde olduğu gibi ülkemizde de erken başlangıçlı sepsisin en sık etkeni olarak gram negatif enterik basiller bulunmuştur. Bunu stafilokoklar izler, GBS ise çok nadiren izole edilmektedir (4).

Gelişmekte olan ülkelerde, erken sepsiste en sık izole edilen patojenin Klebsiella türleri olduğu, bunu S.aureus ve E.coli'nin izlediği, GBS'lerin oranının daha düşük bulunduğu, erken sepsiste gram negatif bakterilerin gram pozitif bakterilere oranının 2: 1 olduğu bildirilmiştir. Gelişmekte olan ülkelerde erken sepsis etkeni olarak gram negatif bakterilerin ön planda olması bunların büyük kısmının doğum sırasında annenin vajinal florasından kazanılmasından çok, doğumda ve

doğum sonrasında hijyenik olmayan uygulamalar nedeniyle çevreden (hastane veya toplumdan) kazanılmış olabileceğini düşündürmektedir. Grup B Streptokokların erken sepsis etkeni olarak görülme sıklıklarının ülkeler arasında farklılık göstermesinde gebe kadınların vajinal kolonizasyon oranlarının veya antikör düzeylerinin farklı olmasının, kültür farklılıklarının ve suşlarının virulansının etkili olduğu düşünülmektedir (110). Amerika Birleşik Devletleri'nde gebe kadınların %15-40'ında vajinal, rektal veya rektovajinal GBS kolonizasyonu olduğu bildirilmiştir. Ülkemizde ise gebelerde GBS kolonizasyon oranları %2-7 bulunmuş olup, gelişmiş ülkelerde bildirilenlerden farklı olarak ülkemizde yapılan çalışmalar gelişmiş ülkelerde rapor edilenin aksine erken sepsiste GBS'lerin en sık görülen patojenler arasında yer almadığını, Klebsiella türleri ve Staphylococcus epidermidis'in sık görüldüğünü göstermektedir (48). Çalışmamızda erken sepsis tanısı alan 3 hastada üreme oldu, bunalarda 2 hastada E.coli ve bir hastada Staphylococcus warneri üremesi oldu. Gelişmiş ülkelerde en sık izole edilen sepsis etkeni olan GBS'leri çalışmamızda erken ve geç neonatal sepsis olarak takip ettiğimiz hiçbir olguda tespit edilemedi. Bizim çalışmamızda ülkemizde yapılan diğer çoğu çalışmalara paralel olarak geç neonatal sepsiste KNS'yi daha sık etken olarak tespit ettik ve buna çevresel koşulların etken olduğunu düşünmekteyiz.

Geç yenidoğan sepsis riskini artıran ana faktörler, hastanede yatan bebeklerde sık kan alınması, endotrakeal entübasyon-mekanik ventilasyon uygulamaları, santral veya periferik vasküler kateter kullanımı, transkütanöz oksijenasyon izlemi, beslenme sondası takılması ve uzun süreli parenteral beslenme gibi invazif işlemlerdir. Ek olarak, antibiyotiklerin sık kullanılması, dirençli mikroorganizmalar ile enfeksiyon riskini de artırmaktadır. Bu nedenle, özellikle hastanede takip ve tedavi edilen DDA ve ÇDDA prematüre bebeklerde geç sepsis olasılığı daha fazladır (27). Koagülaz negatif stafilokoklar geç sepsisin en sık görülen etkenidir, S. aureus, E.coli, Klebsiella ve Enterokoklar ise geç sepsisin başlıca görülen diğer etkenleridir (1, 33). Meral ve arkadaşlarının (81) yapmış oldukları çalışmada %46,1 KNS, %17,6 E. coli, Perk ve arkadaşlarının (105) yapmış oldukları çalışmada %48,6 KNS, Serratia %9,2 ve Kandida türü %6,4 en sık geç sepsis etkeni olarak bildirmişlerdi. Haque ve arkadaşlarının (89) yaptığı çalışmada geç sepsisin en sık etkeni olarak KNS ve E. coli rapor edilmektedir.

Yapılan çalışmalarda geç yenidoğan sepsisinde ise en sık KNS etken patojen olarak görülmektedir (27). Aksoy ve arkadaşlarının (83) 1993-1997 yılları arasında yapmış olduğu çalışmada 2420 hastada neonatal sepsis sıklığını %10.2 bulmuşlardı. Sepsisli olguların %68.8'i prematüre bebeklerden oluşmaktaydı. Geç neonatal sepsis sıklığını %32 bildirmişlerdi. Kültürde üreme oranı % 20.05, kültürde en sık üreyen patojenler %26 ile Klebsiella pnömoni olmuştu. Ertogan ve arkadaşlarının (99) 1988-1994 yılları arasında 2081 yenidoğan bebeği kapsayan çalışmalarında nozokomiyal enfeksiyon sıklığını %3 bulmuş, %66.7 kültürde üreme olmuş ve en fazla üreme Klebsiella suşlarında olmuştu. Satar ve arkadaşlarının (111) 1993-1996 yılları arasında 2617 bebeği kapsayan çalışmalarında, bebeklerin %2.7 nozokomiyal enfeksiyon tespit edilmişti. Enfeksiyon tespit edilen olguların %63'ü prematüre bebeklerden oluşmaktaydı. Enfeksiyon etkeni olarak kültürde en sık Klebsiella pneumonia (%41) üremişti. Ülkemizde son yıllarda yapılan çalışmalarda, Yalaz ve arkadaşları (112) %76.5'ı prematüre olan 909 yenidoğanda sepsis sıklığını %9.1 bulmuşlardı. En sık izole edilen mikroorganizmalar KNS (%31.3), S.aureus (%13) ve Klebsiella pnömoni (%10.5) olmuştu. Özdemir ve arkadaşlarının (113) 204 yenidoğan bebeği içeren çalışmalarında %11.3'ünde nozokomiyal enfeksiyon gelişmiş ve Klebsiella pneumonia en sık izole edilen patojen olmuştu. Gürsu ve arkadaşlarının (84) yapmış olduğu neonatal sepsis tanısı almış 60 yenidoğanı içeren prospektif çalışmada kan kültürlerinde en sık S.aureus (%31) üremiş, bunu sırasıyla E.coli (%20.7), Klebsiella (%17.2) ve KNS (%13.8) izlemişti. Çetin ve arkadaşlarının (114) % 62'si ÇDDA bebeklerin oluşturduğu nozokomiyal sepsis olan bebeklerde yapmış oldukları çalışmada ise sepsis sıklığını %26.5 olarak belirlemişlerdi ve kültürlerinde en sık KNS (%33) ve ikinci sırada Klebsiella (%21.3) üremişti. Prematüre bebeklerin immun sistemlerinin yetersiz oluşu, hastanede daha uzun süre kalmaları ve venöz ve / veya arteriyel kateterlerin bu bebeklerde daha fazla kullanılması, özellikle geç başlangıçlı enfeksiyonlara zemin hazırlarlar (8). Çalışmamızda geç neonatal sepsisi olan 8 hastada (%15.3) sepsis tanısı aldığında kateter takılıydı. Bu hastaların 4'ünde Staphlococcus epidermidis, 1'de Staphlococcus aureus, 1'de Staphlococcus heamaliticus ve 2'sinde de Acinetobacter baumanii üremesi olmuştu.

Prasertsom ve arkadaşlarının (115) yaptıkları bir çalışmada kültür pozitifliğini %68 olarak bildirmişlerdir. Hem EYS, hem de GYS'de (*P. aeruginosa* ve *K. pneumoniae*) gram negatif mikroorganizma izole etmişlerdi. Jiang ve arkadaşlarının(76) yaptıkları çalışmada ise izole edilen mikroorganizmanın %50'sini gram negatif, %45'ini gram pozitif ve %5'inide mantarlar oluşturmuştur. Üreyen mikroorganizmanın EYS'de % 50'si gram negatif, %50'si gram pozitif ve GYS'inde de %50'sinin gram negatif, %44'ünün gram pozitif, %6'sının mantar olduğu bildirilmiştir. En sık izole edilen mikroorganizma EYS'inde GBS, GYS'inde de Koagülaz negatif stafilokok olarak bildirilmisti. Üretilen *S.aureus*un EYS'de %66.7'si, GYS'inde de %63.4'ü MRSA olarak bildirilmisti.

Benitz ve arkadaşlarının (116) yaptıkları çalışmada, geç sepsis tanısı alan 184 yenidoğanın 53'de (%29) kan kültüründe üreme olmuştu. Bu çalışmada hastalarda %49 ile en sık KNS ürerken, %11 ile *S.aureus* ve %0.9 ile *Enterokokkus* fekalis üremişti. Bu çalışmada sadece 4 (%0.2) hastada BOS kültüründe ve 5 (%0.3) hastada da idrar kültüründe üreme olmuştu. Cohen-Wolkowicz ve arkadaşlarının (117) yaptığı çalışmada geç neonatal sepsiste kan kültüründe en sık KNS (%32.5) üremiş ve bunu sırasıyla *S. aureus* ve *E. coli* izlemişti. Ülkemizde Bulut ve arkadaşlarının (47) yaptığı çalışmada neonatal sepsis tanısı alan 117 bebek retrospektif olarak incelenmiş; 46 hasta geç neonatal sepsis tanısı almıştı. Kan kültüründe üreme oranını %66.7 bulmuş ve geç sepsiste en sık *S. epidermidis* (%30.3), ikinci sırada *Klebsiella* (%21.2) ve üçüncü sırada *E.coli* (%12.1) üremişti. Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada da Yıldız ve arkadaşları (82) sepsis tanısı alan 47 hastanın 31'inde (%65.9) kan kültüründe üreme tespit etmişti, üreyen bakteriler ise sıklık sırasına göre; KNS %48.4, *Klebsiella* pnömoni %19.4, *S.aureus* %16.1, *E.coli* %12.9 ve *P.aeruginosa* %3.2 vakada saptanmıştı. Türkmen Kaynak ve arkadaşlarının (80) yapmış olduğu çalışmada, çoğu prematüre (%82) olan geç neonatal sepsis düşünülen hastalarda, kan kültüründe üreme oranı %51.7 saptanmıştı. Bu çalışmada kan kültüründe en sık KNS (%37) üremişti ve *Kandida* spp.(%19), *S.aureus* (%6), *E.coli* (%6), *Klebsiella* spp. (%6), *Enterobakter* spp. (%6) ve *Psödomonas* spp (%6) diğer üreyen mikroorganizmalar olmuştu. Çalışmamızda, sepsistanısı alan 137 hastanın 52'sinde (%38) kan kültüründe üreme olurken 85 hastanın (%62) kan kültüründe üreme olmadı. Kan kültüründe 24 olgu (%46.1) ile en fazla üreyen mikroorganizma

KNS ve bunu 11 olgu (%12,5) ile Klebsiella izlemekteydi. Diğer üreyen mikroorganizmalardan bazılarısırasıyla E.coli, Acinetobakter ve S aureus idi. Elde ettiğimiz bu sonuçlar literatür ile uyumlu idi.

Menenjitin ayrımını yapabileceğimiz herhangi bir klinik bulgu olmadan, menenjit sepsise eşlik edebileceği için sepsis tedavisine başlamadan önce LP ve BOS incelemesi yapılmalıdır. Sepsisli bebeklerin %15'ine menenjit eşlik eder. Bakteriyel menenjit insidansı 1000 bebekte 1 vakadan daha azdır, ancak düşük doğum ağırlığı 2500 gramdan düşük olan bebek ya da prematüre bebekler için sıklığı term bebeklere göre birkaç kat daha yüksektir. Yapılan bir çalışmada elde edilen veriler; 9641 ÇDDA bebekte LP yapıldığında % 5 geç başlangıçlı menenjit tespit edilmiştir (6). Büyük bir retrospektif çalışmada, şüpheli sepsis değerlendirmesinde LP yapılmış, 728 BOS örneğinden sadece 9'unda bakteri izole edilmiş, ama sadece bir bebeğin bakteriyel menenjit olduğuna inanılmıştı. Yapılan başka bir çalışmada; sağlıklı görünen 284 bebeğe anne risk faktörleri nedeniyle LP yapılmış ve bunlar arasında menenjit rastlanmamıştı, oysa anneye ait risk faktörleri bakılmaksızın 799 sepsis klinik bulguları olan yenidoğanda %2.5 menenjit tespit edilmişti. Bu çalışmayla LP'yi annesinde risk faktörleri olan ancak sağlıklı görünen yenidoğanlara yapmaktan çok, sepsis klinik bulguları olan bebeklere yapmanın daha değerli olduğu gösterilmiştir (6).

Stoll ve arkadaşları (118) tarafından yapılan bir çalışmada, geç yenidoğan sepsisi tanılı 9641 ÇDDA yenidoğandan (400-1500 gram) 134 bebekte (%1.4) menenjit tespit edilmişti. Menenjitli yenidoğanların üçte birinde (134 / 45 olgu) negatif kan kültürü olduğu bildirilmişti. Enfeksiyonu olmayan bebeklerle karşılaştırıldığında, düşük gebelik yaşı olan ve daha önce sepsis geçirmiş bebeklerin daha fazla menenjit gelişme ve ölüm riski taşıdığı gösterilmişti (%2 karşı %23). Bu nedenle ÇDDA bebeklerde menenjit tanısını koymada LP'nin kritik bir öneminin olduğu gösterilmiştir.

Bir çalışmada, bakteriyel menenjit olan 39 bebeğin 6'sında (%15) BOS'ta patojen üremiş ancak kan kültürü steril kalmıştır. Diğer bir çalışmada, bakteriyel menenjiti olan 26 yenidoğanda, sadece 13'ünde kan kültüründe üreme olduğu bildirilmiştir. Yapılan iki büyük veritabanlı çalışmada, menenjiti olan 34 gebelik

haftası veya daha büyük olan ve ÇDDA yenidoğanların üçte birinde kan kültürlerinde negatiflik görülmüştür. Bu çalışmalar göstermiştir ki, LP yapılmadan bebeklerin önemli bir kısmına menenjit tanısı konamamaktadır (6). Binbeşyüz gramın üstünde geç sepsisli hastalarımıza lomber ponksiyon yapıldı. Ancak hastalarımızın hiçbirinde BOS mikroskopisi ve biyokimyası menenjit ile uyumlu değildi. Hastalardan gönderilen BOS ve idrar kültürlerinde üreme olmadı. Geç sepsiste erken sepsise göre daha sık oranda menenjit görülmektedir, ancak çalışmamızdaki sepsis grubumuzda menenjitin somut bulguları bulunmamaktaydı.

Çalışmamızın olumsuz tarafı; erken yenidoğan sepsis tanısı alan hastalarımızda kültürde üreme sayımızın az olması ve bu nedenle de erken sepsis için bu sayının etken patojen üremesinin değerlendirilmesinde yeterli olmadığını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, bu çalışmayla yenidoğanın sepsisinin tanısının kültürle kanıtlanmasının önemli olduğu vurgulanmıştır. Elde edilen üreme sonuçları üniteler arasında farklılıklar gösterebilir ve ayrıca antimikrobiyal tedavi duyarlılığı da değişebilir. Bu nedenle her ünite elde edilecek kültür sonuçlarına göre üniteleri için yenidoğan sepsisinde tedavi stratejileri oluşturmaları gerekmektedir.

6 SONUÇLAR

1. ÇalışmamızdaYYBÜEylül 2012 – Eylül 2014 tarihleri arasında yatan toplam 1641 hastanın 137'i (% 8) sepsis tanısı almış, bunlardan ise 52 (% 3.2) hasta kültür ile sepsis tanısı kanıtlanmıştı.Çalışmamızda klinik sepsis tanısı alan hastalarda kültürde üreme oranı ise % 38 (52 hasta) bulunmuştur.
2. Hastalarımızın ortalama gebelik haftası 32.75 ± 1.45 ve ağırlık ortalaması 1895 ± 516.49 gram olarak bulunmuştur.
3. Hastalarımızın 35'i (% 67.3) prematüre ve 17'si (% 32.7) term yenidoğandı. Prematüre olarak doğan hastaların 8'i (%22.9) 34 ile 37 haftalar arasında, 12'si (% 34.3) 29 ile 33 haftalar arasında ve 15'i (%42.9) 28 hafta yada daha küçüktü. Hastaların 15'i (% 28.8) 2.500-3.999 gram, 19'u (% 36.5) 2.499-1.500 gram, 9'u (% 17.3) 1.499-1000 gram ve 9'u (% 17.3) 999 gramın altındaydı.
4. Preterm yenidoğanlarda mortalite oranı % 40 (tüm yenidoğanlar arasında % 26.9), term yenidoğanlarda ise % 29.4 (tüm yenidoğanlar arasında % 9.6) olarak saptandı. Yani, litertürlerle uyumlu olarak preterm ve düşük doğum tartılı yenidoğanlarda sepsise bağlı mortalite, term yenidoğanlara göre daha yüksek bulundu.
5. Çalışmamızda kültür ile kanıtlanmış sepsis tanısını koyduğumuz 52 hastanın 28'i (% 53,8) erkek ve 24'ü (% 46,2) kızlardan oluşmaktaydı. Erkek/kız oranı 1,16 olarak saptanmıştır.
6. Çalışmamızdaki hastaların 26'sında (% 50.0) retraksiyon (solunum sıkıntısını göstermekteydi) en fazla görülen bulguydu, 22'sinde (% 42.3) bradikardi ikinci en sık görülen bulguydu ve 20'sinde (% 38.5) rezidü üçüncü en sık görülen bulguydu, diğer bulgular taşikardi (% 36.5), emmeme (% 25), takipne (% 21.2), apne (% 21.2) batın distansiyonu (% 19.2), kusma (% 13.5), inleme (%7.7) ve gaitada gizli kan (% 3.8) görülmüştür.
7. Çalışmamızda kültür ile kanıtlanmış sepsis kabul edilen hastaların 3'ü (% 5.8) erken neonatal sepsis ve 49'u (% 94.2) da geç neonatal sepsisti.

8. Çalışmamızda kan kültüründe üreme olan 52 yenidoğan sepsisli hastamızdan 19'u takip ve tedavi esnasında eksitus oldu. Mortalite oranımız % 36.5 idi. Ölen hastalardan 10'unda gram pozitif bakteriler (9'unda KNS, 1'inde S.aureus), 9'unde ise gram negatif bakteriler (6'sında Klebsiella, 2'sinde E.coli ve birinde Asinetobakter) üredi. Hemokültüründe gram pozitif bakteri üreyen olgularda mortalite oranı % 55.8, gram negatif bakteri üreyen olgularda ise % 42.3 idi. Yani gram pozitif bakterilerle olan sepsisteki mortalite oranı, literatür verilerinin aksine gram negatif bakterilerle olan sepsistekine daha yüksek bulundu. Eksitus olan olgularımızın tümü geç sepsis tanılı (% 36.5) hastalardı.
9. Çalışmamızda 24 hasta (% 46.1) ile en fazla üreyen patojen KNS idi, 11'inde (% 21.2) Klebsiella pnömonia SSP pnömonia, 5'inde (%9.6) E.coli, 2 hastada (%3.8) Staphlococcus aureus, 2' sinde (% 3.8) Acinetobacter baumannii ve birer hastada (%1.9) Entereococcus faecium, Enterobacter aerogenes, Streptococcus sabrinus, Candida ssp, Klebsiella serratia, Klebsiella oxytoca, Streptococcus viridans, Acromobacter SPECIES üremeleri oldu. Koagülaz negatif stafilokok üremelerde; 16 hastada (%30.8) Staphlococcus epidermidis, 5 hastada (%9.6) Staphlococcus heamoliticus, 2 hastada (%3.8) Staphlococcus warneri ve 1 hastada (%1.9) Staphlococcus hominis üremesi oldu.
10. Çalışmamızın olumsuz tarafı; erken yenidoğan sepsis tanısı alan hastalarımızda kültürde üreme sayımızın az olması ve bu nedenle de erken sepsis için bu sayının etken patojen üremesinin değerlendirilmesinde yeterli olmadığını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, elde edilen üreme sonuçları üniteler arasında farklılıklar gösterebilir ve ayrıca antimikrobiyal tedavi duyarlılığı da değişebilir. Bu nedenle her ünite elde edilecek kültür sonuçlarına göre üniteleri için yenidoğan sepsisinde tedavi stratejileri oluşturmaları gerekmektedir.

7 KAYNAKLAR

1. Morven SE. Postnatal bacterial infections. In: Fanaroff AA, Martin RJ, Walsh MC (eds). Neonatal perinatal medicine (9th ed). St. Louis: Elsevier Mosby Inc, 2011; pp.793-806.
2. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG. Neonatology. 6th ed. New York: Lange Medical Books/ Mc Graw-Hill, 2009; pp.665-72.
3. Ng PC, Lam HS. Biomarkers for late-onset neonatal sepsis: cytokines and beyond. Clin Perinatol. 2010; 37: 599-610.
4. Ovalı F. Bakteriyel enfeksiyonlar. In: Dağoğlu T, Ovalı F, editors. Neonatoloji. 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd., 2007; pp.765-93.
5. Darmstad GL, Zaidi AKM, Stoll BJ. Neonatal infections: A global perspective. In: Remington&Klein Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, 7th edition. Remington JS, et al (eds) Philadelphia: Saunders-Elsevier, 2011, pp.24-45.
6. Nizet N, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington&Klein Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, 7th edition Remington JS, et al (eds) Philadelphia: Saunders-Elsevier, 2011, pp.223-275.
7. Puopolo KM. Bacterial and fungal infections. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR, eds. Manuel of Neonatal Care (6th ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer 2008; pp.274-300.
8. Ovalı F. Yenidoğan enfeksiyonları. 1. baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2006; 393-409.
9. Sankar MJ, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Sepsis in the newborn. Indian J Pediatr. 2008; 75: 261-6.
10. Türk Neonatoloji Derneği Tanı ve Tedavi Protokolleri No.1, Neonatal sepsis. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni 2002; 6: 5-11.

11. Gardner SL. Sepsis in the neonate. Crit Care Nurs Clin North Am. 2009 Mar;21(1):121-41.
12. Koç E. Neonatal sepsiste etyopatogenez. Güncel Pediatri 2005; 3 (Ek): 108-109.
13. Stoll BJ. Infections of the neonatal infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Stanton BF, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia: Saunders, 2008: pp.794-811.
14. Newby J. Nosocomial infection in neonates: inevitable or preventable? J Perinat Neonatal Nurs 2008; 22: 221-7.
15. Martius JA, Roos T, Gora B, Oehler MK, Schrod L, Papadopoulos T, et al. Risk factors associated with early-onset sepsis in premature infants. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1999; 85: 151-8.
16. Stoll BJ. Overview of mortality and morbidity. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Stanton BF, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia: Saunders, 2008: pp.673-75.
17. Jones DE, Kanarek KS, Lim DV. Group B streptococcal colonization patterns in mothers and their infants. J Clin Microbiol. 1984; 20: 438-40.
18. Hanley J. Clin Evid (Online). Neonatal infections: group B streptococcus. 2008;16: pii: 0323.
19. Karakuş M, Karaca Derici Y, Günçiner Ş. Gebelerde grup B streptokok kolonizasyonu ve antimikrobiyal direnç paterni. Ege Tıp Dergisi 2007; 46: 151 - 4.
20. Arslanoğlu S, Kültürsay N. Perinatal Grup B Streptokok Enfeksiyonları: 2000 Yılında Dünyada Geline Nökt. Perinatoloji Dergisi 2001; 9: 84 - 92.
21. Verani JR, Schrag SJ. Group B streptococcal disease in infants: progress in prevention and continued challenges. Clin Perinatol. 2010; 37: 375-92.

22. Benshushan A, Tsafirir A, Arbel R, Rahav G, Ariel I, Rojansky N. Listeria infection during pregnancy: a 10 year experience. *Isr Med Assoc J.* 2002; 4: 776-80.
23. BATTERY JP. Blood cultures in newborns and children: optimising an everyday test. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 87: 25-28.
24. Aldemir EY, Altuncu E, Kavuncuoğlu S, Özbek S, Öztürk E, Cebeci B. Erken membran rüptürünün term ve prematüre yenidoğanlarda sepsis morbidite ve mortalitesine etkisi. *JOPP Derg.* 2010; 2: 65-70.
25. Tita AT, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatol.* 2010; 37: 339-54.
26. Cengiz AB. Yenidoğan sepsisinde değerlendirme ve yönetim. *Güncel Pediatri* 2007; 5: 126-31.
27. Cengiz AB. Yenidoğan Sepsisi. *Çocuk Enf Derg.* 2009; 3: 174-81.
28. Manzoni P, Rizzollo S, Decembrino L, Ruffinazzi G, Rossi Ricci A, Gallo E, et al. Recent advances in prevention of sepsis in the premature neonates in NICU. *Early Hum Dev.* 2011; 87 Suppl 1: S31-3.
29. Graham PL. Simple strategies to reduce healthcare associated infections in the neonatal intensive care unit: line, tube, and hand hygiene. *Clin Perinatol.* 2010; 37: 645-53.
30. Powers RJ, Wirtschafter DW. Decreasing central line associated bloodstream infection in neonatal intensive care. *Clin Perinatol.* 2010; 37: 247-72.
31. Chiesa C, Panero A, Osborn JF, Simonetti AF, Pacifico L. Diagnosis of neonatal sepsis: a clinical and laboratory challenge. *Clin Chem.* 2004; 50: 279-87.
32. Schelonka RL, Freij BJ, McCracken GH. Bacterial and fungal infections. In: MacDonald MG, Seshia MMK, Mullett MD, editors. *Avery's Neonatology.* 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: pp.1235-74.

33. Arısoy ES. Yenidoğan sepsisi: tanı ve tedavi yaklaşımları. ANKEM Derg 2010; 24(Ek 2): 168-75.
34. Khorshed A, Özbal Y. Kan kültürlerinde izole edilen koagülaz negatif stafilokokların tiplendirilmesi ve antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması. Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences) 2012; 21(3) 153-163.
35. Yüce K. Koagülaz Negatif Stafilokokların Neden Olduğu Hastane enfeksiyonları. Hastane Enfeksiyonları Dergisi 1998; 2: 143-146.
36. Tekinalp G, Yurdakök M, Yiğit Ş, Korkmaz A. Yenidoğan bakımında Hacettepe uygulamaları. 2. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2009; pp.52-60.
37. Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, Verter J, Poland RL, Bauer CR, et al. Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants. The National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Pediatr Infect Dis J. 1998; 17: 593-8.
38. Buttery JP. Blood cultures in newborns and children: optimising an everyday test. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2002; 87: F25-8.
39. Haque KN. Neonatal Sepsis in the Very Low Birth Weight Preterm Infants: Part 2: Review of Definition, Diagnosis and Management. Journal of Medical Sciences (2010); 3: 11-27.
40. Martín-Ancel A, García-Alix A, Salas S, Del Castillo F, Cabañas F, Quero J. Cerebrospinal fluid leucocyte counts in healthy neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2006;91: F357-8.
41. Örs R, Altunhan H. Beyin omurilik sıvısı değerlendirmesi. Yakıncı C, Selimoğlu MA (eds). Çocuk hastalıklarında tanı testleri. Adana: Nobel Kitabevi, 2010: pp.10.
42. Yıldırım İ, Asuman Gedikbaşı A, Açıkgöz Ö, Hatipoğlu S. Üriner sistem enfeksiyon şüphesi olan çocuklarda tanımlayıcı laboratuvar testleri ile kültür

antibiyogram sonuçlarının değerlendirilmesi. Bakırköy Tıp Dergisi 2008; 4: 95-8.

43. Barton M, Bell Y, Thame M, Nicholson A, Trotman H. Urinary tract infection in neonates with serious bacterial infections admitted to the University Hospital of the West Indies. West Indian Med J. 2008;57:101-5.
44. Benitz WE. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. Clin Perinatol. 2010;37:421-38.
45. Polin RA. The "ins and outs" of neonatal sepsis. J Pediatr. 2003;143: 3-4.
46. Ng PC. Diagnostic markers of infection in neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2004; 89: F229-35.
47. Bulut MO, Bulut İK, Büyükkayhan D, İçağasıoğlu D, Gültekin A, Toksoy HB, et al. Neonatal Sepsisli Olguların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi. 2005;27:63–8.
48. Resch B, Gusenleitner W, Müller WD. Procalcitonin and interleukin-6 in the diagnosis of early-onset sepsis of the neonate. Acta Paediatr. 2003; 92: 243-5.
49. Aygün C, Oran O, Portakal O. Yenidoğanlarda prokalsitonin düzeyleri ve sepsis tanısındaki yeri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları dergisi 2003; 46: 83-9.
50. Dyke MP, Forsyth KD. Decreased plasma fibronectin concentrations in preterm infants with septicaemia. Arch Dis Child. 1993; 68: 557-60.
51. Arnon S, Litmanovitz I. Diagnostic tests in neonatal sepsis. Curr Opin Infect Dis. 2008; 21: 223-7.
52. Lam HS, Ng PC. Biochemical markers of neonatal sepsis. Pathology. 2008; 40: 141-8.
53. Şahin Y, Şahin DA. Yenidoğan sepsisinin erken tanısında C-reaktif protein ve interleukin-6'nın rolü. Türk Pediatri Arşivi 2004; 39: 171- 7.

54. Polin RA, Paraviccini E, Regan JA, Taeusch HW. Bacterial sepsis and meningitis. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA (eds). Avery's diseases of the newborn (8th ed) Philadelphia: Elsevier Inc., 2005: 551-57.
55. Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the newborn. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (eds): Krugman's Infectious Diseases of Children (11th ed) Philadelphia: Mosby, 2004: 545-561.
56. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in neonate. *Pediatr Clin N Am* 2004;51: 939-959.
57. Saez-Llorens X, McCracken GH. Perinatal bacterial diseases. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, et al (eds): Textbook of Pediatric Infectious Diseases (5th ed) Vol. 1. Philadelphia: Saunders, 2004: pp 929-966.
58. Öztürk M. Adnan. Enfeksiyon Hastalıkları. In: Yurdakök M, Erdem G (eds). Türk Neonatoloji Derneği Neonatoloji. Ankara 2004; 354-383.
59. Türk Neonatoloji Derneği Tanı ve Tedavi Protokolleri No.1, Neonatal sepsis. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni 2002; 6: 5-11.
60. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JB. Intravenous Immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane database syst. rev* 2002;CD001090.
61. Jenson HB, Pollock BH. Metaanalyses of the effectiveness of intravenous Immunoglobulin for prevention and treatment of neonatal sepsis. *Pediatrics* 1997;99:E2.
62. Lacy JB, Ohlsson A. Administration of intravenous immunoglobulins for prophylaxis or treatment of infection in preterm infants: meta-analyses. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995; 72: F151-155.
63. Sandberg K, Fasth A, Berger A, et al. Preterm infants with low immunoglobulin G levels have increased risk of neonatal sepsis but do not benefit from prophylactic immunoglobulin G. *J Pediatr* 2000; 137: 623-628.

64. Ohlsson A, Lacy J. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1: CD0001239.
65. Rodwell RL, Gray PH, Taylor KM, Minchinton R. Granulocyte colony stimulating factor treatment for alloimmune neonatal neutropenia. *Arch Dis Child* 1996;75:57-58.
66. Banerjea MC, Speer CP. The current rol of colony-stimulating factors in prevenetion and treatment of neonatal sepsis. *Semin Neonatal* 2002;7:335-349.
67. Michael D. Weiss MD, David J, Burchfield MD. Adjunct therapies to bacterial sepsis in the neonate. *Newborn and Infant Nursing Reviews*. 2004;4:46-50.
68. Özalp İ, Yurdakök M, Coşkun T. Neonatal sepsiste antibiotik tedavisi: *Pediatricide gelişmeler*. 1.baskı. Özalp İ, Yurdakök M, Coşkun T. Sinem ofset. Ankara, 1999; 270-290.
69. Anderson M, Blune J. Advances in the therapy for sepsis in children. *Pediatr Clin North Am*, 1997;44(1):179-205.
70. Platt JS, O'Brien WF: Group B Streptococcus: prevention of early onset neonatal sepsis, *Obstet Gynecol Surv* 2003;58(3):191-6.
71. Stoll B. The global impact of neonatal infection. *Clin Perinat* 1997; 24: 1-21.
72. Thaver D, Zaidi AKM. Burden of Neonatal Infections in Developing Countries: A Review of Evidence From Community-Based Studies. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2009; 28: 3-9.
73. Edwards M, Baker C. Sepsis in the newborn. In: Katz S, Gershon A, Hotez P(eds). *Krugman's Infectious Diseases of Children* (10th ed). St.Louis: Mosby YearBook, 1998: 415-428.
74. Morven S. Edwards, Postnatal bacterial infections, *Neonatal-Perinatal Medicine*, 7th edition, Avroy A. Fanaroff, Richard J. Martin, 2002, sayfa: 706-18.

75. Gladstone I, EbranKrenz R, et al. A 10-year review of neonatal sepsis and comparison with the previous 50-year experience. *Pediatr Infect Dis J*.1990; 9:819- 825.
76. Jiang JH, Chiu NC, Huang FY, et al. Neonatal sepsis in the neonatal intensive care unit: characteristics of early versus late onset . *J Microbiol Immunol Infect*. 2004;37:301-306.
77. Vesikari T, Janas M, Grönroos P, Tuppurainen N, Renlund M, Kero P, et al. Neonatal septicaemia. *Arch Dis Child*. 1985;60(6): 542-6.
78. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002;110:285-91.
79. Makhoul IR, Sujov P, Smolkin T, Lusky A, Reichman B. Epidemiological, clinical, and microbiological characteristics of late-onset sepsis among very low birth weight infants in Israel: a national survey. *Pediatrics*. 2002;109:34-9.
80. Türkmen Kaynak M, Telli M, Erişen S, Güzünler M, Eyigör M. Neonatal sepsisli olguların değerlendirilmesi ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2010; 11: 15 - 20.
81. Meral C, Karademir F, Süleymanoğlu S, Aydınöz S, Tunç T, Kul Mustafa, et al. Neonatal sepsis olgularının ve etkenlerinin retrospektif değerlendirilmesi. *TAF Prev Med Bull* 2009; 8(4):329-32.
82. Yıldız C, Yıldız H, Kavuncuoğlu S, Şiraneci R. Yenidoğan sepsisinin erken tanısında prokalsitonin. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46: 90-7.
83. Aksoy H, Orbay E, Akın Y, Vitrinel A. Neonatal sepsisli olguların retrospektif incelenmesi. *Türk Aile Hek Derg* 2002;6:18-23.
84. Gürsu HA, Vitrinel A, Cömert S, Ağzıkuru T, AksoyF, Akın Y, et. Neonatal sepsisli olgularımızın prospektif değerlendirilmesi. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2007;3:89-93.

85. Martinot A, Leclerc F, Cremer R, Leteurtre S, Fourier C, Hue V. Sepsis in neonates and children: Definitions, epidemiology and outcome. *Pediatr Emergency Care* 1997; 13: 277-81.
86. Klein JO: Bacteriology of neonatal sepsis. (Editorial) *J Pediatr Infect Dis* 1990; 9:778.
87. Topuzoğlu S. Yenidoğan Sepsisinin Tanı ve İzleminde C-Reaktif Protein ile Prokalsitonin Değerlerinin Karşılaştırılması. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Uzmanlık Tezi: İstanbul, 2009.
88. Chiesa C, Panero A, Osborn JF, ve ark. Diagnosis of neonatal sepsis: a clinical and laboratory challenge. *Clin Chem* 2004; 50: 279-287.
89. Haque KN. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6 (suppl.): 45-9.
90. Newman TB, Puopolo KM, Wi S, Draper D, Escobar GJ. Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis. *Pediatrics*. 2010; 126: 903-909.
91. Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the newborn. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL. (eds). *Krugman's Infectious Disease of Children*. (11.th ed). Philadelphia: Mosby; 2004. 545-61.
92. Manucha V, Rusia U, Sikka M, Faridi MM, Madan N: Utility of haematological parameters and C-reactive protein in the detection of neonatal sepsis. *J Paediatr Child Health*. 2002 Oct;38(5):459-64.
93. Garland SM, Bowman ED. Reappraisal of C-reactive protein as a screening tool for neonatal sepsis. *Pathology* 2003; 35: 240-3.
94. Shyamala KV, Subbalakshmi NK, Raghuveera K. Role of platelet count and CRP level in Gram negative versus Gram positive bacterial sepsis in low birth weight neonates. *Journal of Chinese Clinical Medicine* 2010; 5 (8): 474-9.

95. Berger C, Uehlinger J, Ghelfi D. Comparison of C-reactive protein and white cell count with differential in neonates at risk for septicemia. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 138-144.
96. Guida J, Kunig A, Leef K, McKenzie S, Paul D. Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates. *Pediatrics*. 2003; 111: 1411-1415.
97. Gabay C, Kushner I. Mechanisms of disease: acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Eng J Med*, 1999;340:448-54.
98. Pizzini C, Muscop M, Plebani M, Fanos V. C-reactive protein and serum amyloid A protein in neonatal infections. *Scand J Infect Dis*, 2000; 32: 229-35.
99. Ertogan F, Arsan S. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde nozokomiyal sepsis etkeni olarak Klebsiella sorunu. *ANKEM Derg* 1994;8:314-18.
100. Forest JC, Lariviera F, Dolce p: C-reactive protein as biochemical indicator of bacterial infection in neonates. *Clin Biochem* 1986; 19: 192-198.
101. Doellner H, Arntzen KJ, Haered P, Aag S, Austgulen R. IL-6 concentrations in neonates evaluated for sepsis. *J. Pediatr*. 1998;132:295-9.
102. Chacko B, Sohi I. Early onset neonatal sepsis. *Indian J Pediatr*. 2005;72:23-26.
103. Stoll BJ. The global impact of neonatal infection. *Clin Perinatol*. 1997;24:1- 21.
104. Mary A. Short, RN, MSN. Guide to a systematic physical assessment in the infant with suspected infection and/or sepsis. *Advances in Neonatal Care* 2004; 4:141-153.
105. Perk Y. Yenidoğan Sepsisinde Antibiyotik Direncinin Altı (2002-2007) Yıllık Cerrahpağa Tıp Fakültesi Deneyimi. Cerrahpağa Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi: İstanbul, 2010.
106. Içağasıoğlu D, Caksen H, Sütçü I, Cevit O. Serum C-reaktive protein and interleukin-6 levels in neonatal sepsis. *Acta Medica* 2002;45(3):111-13.

- 107.**Wu JH, Chen CY, Tsao PN, Hsieh WS, and Chou HC. Neonatal Sepsis: A-Year Analysis in a Neonatal Care Unit in Taiwan. *Pediatrics & Neonatology* 2009; 50(3): 88-95.
- 108.**Klinger G, Levy I, Sirota L, Lerner-Geva L, and Reichman B, and in collaboration with the Israel Neonatal Network. Outcome of Early-Onset Sepsis in a National Cohort of Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* 2010;125: 736-40.
- 109.**Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Lemons JA, Donovan EF, Stark AR, Tyson JE, OH W, Bauer CR, Korones SB, Shankaran S, Laptook AR, Stevenson DK, Papile LA, Poole WK. Changes in Pathogenes Causing Early-Onset Sepsis in Very-Low-Birth-Weight Infants. *The New England Journal of Medicine* 2002; 347: 240-7.
- 110.**Zaidi AK, Thaver D, Ali SA, Khan TA. Pathogens associated with sepsis in newborns and young infants in developing countries.*Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(1 Suppl):S10-8.
- 111.**Satar M, Atıcı A, Türkmen M, Narlı N. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde nozokomiyal enfeksiyonlar II. *Türk Ped Arş* 1997; 3: 39-45.
- 112.**Yalaz M, Çetin H, Akisu M, Aydemir Ş, Tunger A, Kültürsay N. Neonatal nosocomial sepsis in a level-III NICU: evaluation of the causative agents and antimicrobial susceptibilities. *TJ Pediatr* 2006; 48: 13-18.
- 113.**Özdemir N, Soysal A, Bilgen H, Çulha G, Bakır M, Özek E. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi 2001 yılı nozokomiyal enfeksiyonları. *Hastane enfeksiyonları Dergisi* 2004;8:256-60.
- 114.**Çetin H, Arslan MK, Akçam Z, Kaya S. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde nozokomiyal sepsis insidansı ve koruyucu önlemler. *Ege pediatri bülteni* 2006 13:1-7.

- 115.** Prasertsom W, Horpaopan S, Ratrisawadi V et al. Early versus late onset neonatal septicemia at children's hospital. J Med Assoc Thai. 1990;73:106-110.
- 116.** Benitz WE, Han MY, Madan A, Ramachandra P. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. Pediatrics. 1998;102:E41.
- 117.** Cohen-Wolkowicz M, Moran C, Benjamin DK, Cotten CM, Clark RH, Benjamin DK Jr, et al. Early and late onset sepsis in late preterm infants. Pediatr Infect Dis J. 2009; 28: 1052-6.
- 118.** Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. To tap or not to tap: high likelihood of meningitis without sepsis among very low birth weight infants. Pediatrics. 2004;113:1181-6.