



T.C.

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**YENİDOĞAN SEPSİSİNİN TANI VE İZLEMİNDE
TÖLLNER SKORLAMASININ CRP VE LÖKOSİT
SAYISI İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Araş. Gör. Dr. Gülay GÜN OR

DANIŞMAN
Prof. Dr. Faruk ALPAY

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİMDALI

AFYONKARAHİSAR 2011

**T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

**YENİDOĞAN SEPSİSİNİN TANI VE İZLEMİNDE
TÖLLNER SKORLAMASININ CRP VE LÖKOSİT
SAYISI İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş.Grv.Dr. Gülay GÜN OR

**DANISMAN
Prof. Dr. Faruk ALPAY**

AFYONKARAHİSAR 2011

İş bu çalışma jürimiz tarafından ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

ONAY

DEKAN

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimin süresince her zaman bilgi ve deneyimlerini aktararak yetişmemde büyük emeği olan, tez çalışmam esnasında yardım ve hoşgörüsünü esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Faruk ALPAY'a,

Uzmanlık eğitimin süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşarak yetişmemde önemli katkısı olan hocam Sayın Prof. Dr. Gülay DEMİRCİN'e, Yard. Doç. Dr. Tolga Altuğ ŞEN'e, Yard. Doç. Dr. Meltem UĞRAŞ'a ve Yard. Doç. Dr. Ayşegül BÜKÜLMEZ'e

Uzmanlık eğitimim süresince destek ve yardımlarını esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca verdikleri karşılıksız sevgi, güven ve fedakarlıkları için annem, babam ve kardeşlerime,

*Her zaman yanımda olan eşim ve çocuğuma **İçtenlikle Teşekkür ederim.***

Dr. Gülay GÜN OR

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. EPİDEMİYOLOJİ.....	2
2.2. RİSK FAKTÖRLERİ.....	2
2.3. SINIFLANDIRMA.....	5
2.4. ETYOLOJİ.....	8
2.5. PATOGENEZ.....	11
2.6. KLİNİK BULGULAR.....	14
2.7. TANI.....	16
2.7.1. SPESİFİK TANISAL TESTLER.....	18
2.7.2. NONSPESİFİK TANISAL TESTLER.....	19
2.8. TEDAVİ.....	26
2.8.1. ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ.....	26
2.8.2. DESTEK VE YARDIMCI TEDAVİ.....	28
2.9. KORUNMA.....	30
III. MATERYAL METOT.....	32
IV. BULGULAR.....	36
V. TARTIŞMA.....	52
VI. SONUÇLAR.....	65
VII. ÖZET.....	67
VIII. SUMMARY.....	69
IX. KAYNAKLAR.....	71
X. EKLER.....	84

TABLolar ÇİZELGESİ

Tablo I. Neonatal sepsis risk faktörleri	3
Tablo II. Yenidoğan sepsisin ortaya çıkış zamanına göre sınıflandırılması.....	6
Tablo III. Yenidoğan sepsise yol açan mikroorganizmalar	9
Tablo IV. EMR’li yenidoğanlarda skrolama.....	16
Tablo V. Töllner Skrolaması.....	17
Tablo VI. Yenidoğan’da normal BOS değerleri.....	18
Tablo VII. Yenidoğanda nötrofil değerleri	20
Tablo VIII. Rodwell hematolojik skrolama sistemi.....	21
Tablo IX. Neonatal sepsiste destek tedavisi.....	30
Tablo X. Demografik özelliklerine göre grupların karşılaştırılması.....	36
Tablo XI. Gruplara Göre Erken ve Geç Sepsis ve Cinsiyet Dağılımı.....	36
Tablo XII. Gruplara Göre Risk Faktörlerinin Dağılımı.....	37
Tablo XIII. Töllner Sepsis Skrolama Bulgularının Gruplara Göre Dağılımı.....	38
Tablo XIV. Kültürde İzole Edilen Bakterilerin Dağılımı.....	39
Tablo XV. Erken ve Geç Sepsis Olgularında Kültür Pozitifliği ve Mortalite Yönünden Karşılaştırılması	40
Tablo XVI. Erken ve Geç Sepsiste Kan Kültüründe Üreyen Etkenlerin Dağılımı	41
Tablo XVII. Töllner Sepsis Skoru Dağılımı.....	42

Tablo XVIII. Sepsisli Olgularda Töllner Skoru Düzeylerine göre Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması.....	42
Tablo XIX. Gruplara Göre Hematolojik Bulguların Değerlendirilmesi.....	43
Tablo XX. Gruplara Göre Akut Faz Reaktanları ve Hematolojik Parametrelerin Dağılımı.....	45
Tablo XXI. Kan Kültürü Pozitif/Negatif Sepsislilerde Laboratuvar Bulgularının Dağılımı.....	45
Tablo XXII. Gruplara göre CRP ve Lökosit Sayısının Pozitifliğinin Değerlendirilmesi.....	46
Tablo XXIII. Sepsis ve Kontrol Gruplarında CRP Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	47
Tablo XXIV. Sepsis ve Kontrol Gruplarında CRP Ölçümlerinin Karşılaştırılması.....	48
Tablo XXV. Sepsis ve Kontrol Grubunda Seri WBC Değerleri.....	49
Tablo XXVI. Sepsis ve Kontrol Gruplarında WBC Ölçümlerinin Karşılaştırılması.....	50
XXVII. Laboratuvar Bulgularının İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi.....	51

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil I. Kültürde �reyen Mikroorganizmaların Dağılımı.....	40
Şekil II. Gruplarda I/T Oranı Dağılımı.....	43
Şekil III. Grupların Trombosit Sayısı Dağılımı.....	44
Şekil IV. Grupların Töllner Skoru Dağılımı.....	44
Şekil V. Gruplara Göre CRP Test Sonuç Değerlerinin Dağılımı.....	46
Şekil VI. Gruplara Göre Lökosit Değerlerinin Dağılımı.....	47
Şekil VII. Sepsisli hastalarda ve Kontrol Grubunda CRP Düzeyleri.....	48
Şekil VIII. Sepsisli hastalarda ve Kontrol Grubunda WBC Düzeyleri.....	50

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CRP	: C reaktif protein
DİC	: Dissemine intravasküler koagülasyon
EMR	: Erken Membran Ruptürü
ENS	: Erken yenidoğan sepsis
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
GBS	: Grup B streptokok
G-CSF	: Granülosit koloni stimülan faktör
GM-CSF	: Granülosit-makrofaj koloni stimülan faktör
GİS	: Gastrointestinal sistem
GNS	: Geç yenidoğan sepsis
Ig	: İmmunglobulin c
IL	: İnterlökin
I/T	: İmmatür/ Total nötrofil sayısı
IUGG	: İntrauterin gelişme geriliği
IVIG	: İntravenöz immunglobulin
KNS	: Koagülaz-negatif stafilokok
LP	: Lomber ponksiyon
MNSA	: Metisiline rezistan stafilokok aureus
MRKNS	: Metisilin rezistan koagülaz-negatif stafilokok
NEC	: Nekrotizan enterokolit
NK	: Naturel Killer
NKE	: Nozokomiyal Enfeksiyon
NPD	: Negatif Prediktif Değer
PCT	: Prokalsitonin
PPD	: Pozitif Prediktif Değer
RDS	: Respiratuar distress sendromu
SAA	: Serum amiloid A

SSS	: Santral Sinir Sistemi
TDP	: Taze donmuş plazma
TNF	: Tümör nekroz faktör
TNS	: Total nötrofil sayısı
TPN	: Total Parenteral Beslenme
YYBÜ	: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi
WBC	: Total Lökosit Sayısı
VLBW	: Çok düşük doğum tartılı

GİRİŞ

Neonatal sepsis son yıllarda özellikle gelişmiş ülkelerde daha az görülmekle birlikte, ölüm oranı hala yüksek olan ve yenidoğan yaşamını tehdit eden bakteriyel bir enfeksiyondur (1). Yenidoğan sepsisinde klinik bulgular değişken ve özgül olmadığı için tanı ve tedavi gecikmektedir. Bu gecikmede beraberinde önlenabilir bir mortalite riskini getirmektedir (2).

Sepsiste gerektiğinden fazla sayıda hastada tedavi başlamak göreceli olarak uygun bir davranıştır. Her hastaya karşılık 11-23 arası sepsisi olmayan yenidoğan, yoğun bakım ünitelerinde sepsis olarak tedavi edilmektedir. Hastalıkta tanısallı doğruluğun artmasıyla gereksiz antibiyotik kullanımı, floranın değişmesi, ailenin ekonomik ve duygusal yükü karşılaşıması önlenmiş olacaktır (3,4,5).

Tanıda hemokültür en değerli yöntemdir, ancak kontaminasyona bağı yalancı pozitiflik olduğı gibi, yaygın fatal bakteriyel enfeksiyona rağmen kan kültürü negatif olarak kalabilir (2,6,7,8). Yenidoğan kanındaki C-Reaktif protein (CRP) düzeyleri yenidoğan sepsisinde enfeksiyonların tanısını koymada total lökosit sayısı (WBC) ve Töllner Skor Düzeyine göre daha yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip olduğundan kullanılabilir (9-12).

CRP'nin özgüllük ve pozitif prediktif değerleri yüksek olmakla birlikte, travma, cerrahi müdahale, yanıklar gibi spesifik olmayan birçok durumda yalancı pozitiflik gelişebilmektedir. Duyarlılık ve negatif prediktif değerlerinin yüksek olmaması nedeniyle, CRP kesin tanıda tek başına yeterli değildir. Seri ölçümleri yapıldığında artmış CRP yenidoğan enfeksiyonunu belirlemede olukça yararlı bir yöntemdir (7,8,13).

Bu çalışma neonatal sepsisin erken tanısı, hastalığın ağırlığının saptanması ve antibiyotik tedavisine verilen yanıtın değerlendirilmesinde rutinde kullanılan Töllner sepsis skorlaması ile CRP ve Lökosit sayısının karşılaştırılması amacıyla yapılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Enfeksiyon; normalde steril vücut dokularının, sıvılarının veya vücut boşluklarının patojenik veya patojenik olması mümkün organizmalar tarafından invazyonu ile gelişen patolojik bir süreçtir (14).

Sepsis; konağın enfeksiyona verdiği sistemik enflamatuvar cevaptır. Başka bir tanımda ise sepsis; sistemik enflamatuvar cevap sendromunun enfeksiyon sonucu gelişmesidir. Ağır sepsiste tek bir organda yetersizlik ve hipotansiyon mevcuttur. Septik şok; ağır sepsis ile birlikte sıvı tedavisi ve inotropik tedavi gerektiren hipotansiyon varlığını tanımlar (14,15,16).

Yenidoğan sepsisi; yaşamın ilk 28 gününde ortaya çıkan ve genellikle pozitif kan kültürü ile karakterize sistemik bir enfeksiyondur (17,18).

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Neonatal sepsis insidansı 1–8/1000 canlı doğumdur. Prematüre ve doğum ağırlığı 1500g'ın altında olan bebeklerde, bu insidans 40–250/1000 canlı doğuma kadar çıkmaktadır (19,20). Sepsis insidansı gebelik haftası ile ters orantılıdır. Çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde bu oran % 30' lara çıkabilir (21). Gelişmiş ülkelerde neonatal sepsis insidansı 1000 canlı doğumda 1-4 ve gelişmekte olan ülkelerde ise 1000 canlı doğumda 4-16 olarak bildirilmiştir (6, 22).

Prenatal faktörler, doğum odası bakım ve resüsitasyon koşulları, doğum odası ve yenidoğan yoğun bakım florası, sağlık personeli sayısı ve kalitesi, Yenidoğan Yoğun Bakım(YYBÜ)'nde kullanılan kontrol yöntemleri ve sepsis sırasında kullanılan antibiyotikler bu sıklığı belirleyen faktörlerdir (23).

2.2. RİSK FAKTÖRLERİ

Herhangi bir risk faktörü bulunmayan miadında doğmuş yenidoğanlarda erken yenidoğan sepsisi hemen hemen olanaksızdır (24). Perinatal enfeksiyon için

birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Yenidoğan sepsisinde tanı koymak oldukça zor olduğundan bu risk faktörlerinin önceden belirlenmesi tanıya yaklaşımda önem kazanır (25,26). Bu risk faktörleri Tablo I'deki gibi maternal ve neonatal risk faktörleri olarak iki ana başlık altında toplanabilir.

Tablo I. Neonatal Sepsis Risk faktörleri (6,24)

Maternal Risk faktörleri	Neonatal Risk Faktörleri
• Erken membran rüptürü • Annede fokal enfeksiyon (üriner sistem,vajinal, servikal enfeksiyon) • Korioamnionit • Maternal Ateş • Annenin B- grubu streptokok taşıyıcısı olması	• Prematürelilik • Düşük doğum ağırlığı • Çoğul gebelik • Perinatal asfiksi • Erkek bebek • Exchange transfüzyon işlemi • Kan alma işlemi • İnvaziv girişimler • Biberonla beslenme • Düşük sosyo ekonomik düzey • İmmün yetmezlik • Konjenital hastalıklar • Geniş spektrumlu antibiyotik kullanılması

1-Maternal Risk Faktörleri

Erken Membran Rüptürü (EMR): Amnion sıvısının doğumdan 18-24 saat önce gelmesi önemli bir risk faktörüdür. Öyle ki EMR'li annelerden doğan bebeklerde sepsis sıklığı normalden 10 kat daha fazla olarak karşımıza çıkmaktadır (yaklaşık %1 oranında). EMR'li annede ek olarak korioamnionit varlığında risk %3-8'e kadar yükselmektedir. EMR ve prematüre birlikteliğinde bu risk %4-6 civarında hesaplanmıştır. Ayrıca APGAR skorunun < 6 olması durumunda da sepsis riski % 3- 4 olarak bulunmuştur (24,27).

Korioamnionit: Korioamnionitin klinik tanısı, 38 °C ve üzeri maternal ateş varlığında fetal taşikardi, uterin hassasiyet, kötü kokulu vajinal akıntı, maternal lökositöz bulgularının en az ikisinin var olması ile konulur (24,27). Korioamnionit

varlığında kanıtlanmış neonatal sepsis insidansı %3-8'dir (7). Koriyoamnionite yol açan mikroorganizmalar aerobik ve anaerobik streptokoklar, aerobik gram negatif koliform bakteriler, bacteriodes ve fusobacterium türü anaeroplardır (28).

Maternal Ateş: Koriyoamniyonit bulgusu olsa da olmasa da maternal ateş varlığında neonatal sepsis riski artmaktadır. Sepsis riski maternal ateş 37,5°C'nin üzerine çıktığında 4 kat artarken 38°C'nin üzerinde risk 10 kat artmaktadır (7,25).

Annenin Grup B Streptokok (GBS) ile kolonizasyonu: Ülkemizde yapılan çalışmalarda GBS kolonizasyonu oranı, %3- 8 arasında bulunmuştur (29,30). Yurt dışında yapılan çalışmalarda ise GBS kolonizasyon oranı % 6-30 arasında olduğu bildirilmiştir (31,32). GBS ile kolonize annelerde önerilen intrapartum kemoprofilaksi (ampisilin veya penisilin) GBS sepsis riskini dramatik olarak azaltır. İntrapartum profilaksinin geç başlangıçlı GBS sepsisini önleyici etkisi yoktur. GBS ile maternal kolonizasyon sepsis riskini % 1 arttırırken buna prematürite, maternal ateş, EMR, koriyoamnionit eklenmesi bu riski ciddi şekilde arttırır (6,7,14,33).

Annede üriner sistem enfeksiyonunun varlığı prematürite riskini arttırdığı gibi koriyoamnionit riskini de beraberinde arttırarak sepsis gelişme sıklığını yükseltmektedir (34).

Ayrıca, cinsel yolla bulaşan hastalıkların bulunması, gebelik öncesi var olan kronik hastalıklar, genital sistem anomalileri, malnütrisyon, annede preeklampsi, HELLP sendromu, hipertansiyon, polihidroamnios, çoğul gebelik neonatal sepsis için risk faktörleri arasındadır (35).

2- Neonatal Risk Faktörleri

Prematürite ve düşük doğum ağırlığı: Gerek erken, gerekse geç sepsis için en önemli risk faktörü düşük doğum ağırlığı ve prematüreliktir. Preterm olarak doğan bebeklerdeki risk normal term olarak doğan yenidoğanlara göre 3-10 kez daha fazladır (36). Bu durum, kısmen transplasental olarak anneden bebeğe geçen IgG yapısındaki antikorların azlığı ve bebeğin immatür immün sistemi ile ilişkilidir. Ayrıca bir enfeksiyonun prematüre doğumu tetiklemesi de söz konusu olabilir

(6,17,37). Doğum tartısı 2500 gramın üstündeki 1000 canlı doğumda 1 sepsis vakası görülürken bu oran 1000 gramın altındaki bebeklerde 26' ya çıkmaktadır. Aynı şekilde enfekte bebeklerin mortalite oranı da doğum tartısı düştükçe artmaktadır. 2500 gr üstü doğan bebeklerde mortalite %3 iken çok düşük doğum tartılı bebeklerde mortalite %90' ları bulmaktadır (25).

İntrapartum ve postpartum yapılan girişim ve uygulamalar: Bebeğin doğum sırasında kontamine araçlarla resüsite edilmesi, postnatal bakımı sırasında kontamine araçlar, kateter ile karşılaşması yenidoğanın enfekte olmasına yol açabilir (38). Prematüre bebekler, invaziv girişimlere daha çok maruz kalmaları ve immün sistem yetersizliği nedeni ile enfeksiyona daha eğilimli olmaktadır (20). Solunum desteği verilmesi, sürfaktan uygulanması, göbek kateteri, takılması gibi invaziv girişimler ve izlem sırasında yapılan medikasyonlar sepsis riskinin daha da artmasına yol açmaktadır (23).

Cinsiyet: Term erkek bebeklerin sepsis insidansı, term kız bebeklerden iki kat daha fazladır (7,37). Bu eğilimin nedeni olarak X kromozomu üzerinde bulunan gen (timusun fonksiyonunu ve immunglobulin sentezini düzenleyen) üzerinde durulmaktadır. Kızlarda bu genin çift olmasının enfeksiyona karşı koruduğu öne sürülmektedir (39).

Diğer nedenler: Galaktozemili hastalarda E.coli sepsisi riski yüksektir. Neden olarak da galaktozun lökositin bakterisidal aktivitesini inhibe etmesi olabilir (40). Perinatal asfiksi, resusitasyon, konjenital immün yetmezlik, aspleni, çoğul gebelik, obstrüktif üropati ve meningomiyelose gibi konjenital anomaliler risk faktörleri arasındadır (41).

2.3. SINIFLANDIRMA

Yenidoğan sepsisi ortaya çıkış zamanına göre “erken başlangıçlı sepsis” ve “geç başlangıçlı sepsis” olarak ikiye ayrılmaktadır. Fakat son yıllarda çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yoğun bakım ünitelerinde kalış sürelerinin uzamasına bağlı olarak “çok geç başlangıçlı sepsis” terimi de kullanılmaktadır (42). Erken başlangıçlı sepsis yaşamın 7.gününden önce, geç başlangıçlı sepsis yaşamın 7-30

günleri arasında ortaya çıkan sepsistir (6,15). Bazı kaynaklarda ise erken başlangıçlı sepsis 3.4.5. gününde ortaya çıkan sepsis olarak tanımlanmaktadır (7,14,43). (Tablo II).

Tablo II. Yenidoğan sepsisin ortaya çıkış zamanına göre sınıflandırılması (24,36,44)

Özellikler	Erken Başlangıçlı Sepsis	Geç başlangıçlı sepsis	Çok geç başlangıçlı sepsis
Başlangıç	7. günden önce Genellikle <72 saat	7-30 günlerde	30. günden sonra
Obstetrik riskler	Genellikle var	Genellikle yok	Değişken
Prematürite	Sık	Değişken	Olağan
Risk faktörleri	Maternal, intrapartum komplikasyonlar sık	Sıklıkla yok	Prematürelilik
Kaynak	Doğum kanalı	Doğum kanalı, nozokomiyal, toplum	Nozokomiyal, toplum
Klinik Görünüm	Multisistemik bulgular (nonspesifik bulgular)	Multisistemik veya fokal	Multisistemik veya fokal
Patojen	GBS, E.Coli,Listeria,diğer gram(-) bakteriler	Stafilokok, klebsiella	Stafilokok, kandida

1. Erken Başlangıçlı Neonatal Sepsis (ENS)

Hayatın ilk <7 günü içerisinde ortaya çıkar. Fulminan seyreder, multisistem tutulumu görülür. Sıklıkla intrapartum komplikasyon vardır. Anneden bebeğe vertikal geçiş söz konusudur. Geç başlangıçlı sepsise göre daha yüksek mortaliteye sahiptir. Mortalite oranı %5-20'dir (42). Erken yenidoğan sepsisine en sık, annenin vajina ve rektum florasından edinilen B grubu streptokok (GBS) ve Escherichia coli (E.Coli) sebep olur. Diğer Gram negatif çomaklarla enterokok ve

Listeria monocytogenes de ender görülebilir (2). Ciddi vakalarda yenidoğan uterin dönemde (fetal taşikardi, zayıf veya değişken kalp atımı) semptomatik olabilir. Klinik olarak, yenidoğanda genellikle Respiratuar Distres Sendromu(RDS) ve pnömoni olarak mevcuttur. Aşağıda ki risk faktörlerinin varlığı ile ilişkili olarak ENS'nin riski artar (43) :

- ❖ Düşük doğum ağırlığı (2500 gr altında) veya preterm bebek
- ❖ Doğumdan önceki iki haftada annede ateşli hastalık olması
- ❖ Kötü kokulu ve/veya mekonyumlu amniyon sıvısı
- ❖ Uzamış membran rüptürü (> 24 saat)
- ❖ Doğum sırasında 3'den fazla vajinal muayeneler
- ❖ Alet kullanarak yapılan uzamış ve zor doğumlar
- ❖ Perinatal asfiksi (1dk. Apgar skoru <4) veya zor resüsitasyon

Kötü kokulu amniyon sıvısı veya yukarıda belirtilen risk faktörlerinden üçünün varlığında, ENS düşünülmeli ve antibiyotik ile tedavi edilmelidir. İki veya ikiden fazla risk faktörünün varlığı, sepsis açısından taranmalı ve buna göre tedavi edilmelidir (43).

2. Geç Başlangıçlı Neonatal Sepsis (GNS)

Erken neonatal sepsise göre doğum ve doğum sonrası komplikasyonlar ile ilişkisi daha azdır. Etken sıklıkla insanlarla (anne, sağlık personeli vs.) ve kontamine aletlerle alınır. GNS riskini arttıran faktörler bebekleri yaşatmak için hastanede yapılan işlemlerdir. Multisistemik veya fokal tutulum görülebilir (6,37).

Enfeksiyonun kaynağı ya nozokomiyal (NKE: hastane kaynaklı ve hastanede kazanılmış) ya da toplumdan kazanılmıştır ve yenidoğanlarda genellikle septisemi, pnömoni veya menenjit mevcuttur. GNS gelişmesine neden olan risk faktörleri; kötü hijyen, düşük doğum ağırlığı (LBW), yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatma, kötü göbek bakımı, prematürite, biberonla beslenme, invaziv girişimler, cilt enfeksiyonları (pyoderma, umbilikal sepsis), ventilasyon ve besin aspirasyonu oluşur (43).

Geç yenidoğan sepsisinin en sık görülen etkeni koagülaz negatif stafilokoklardır. S.aureus, enterokoklar, GBS, Gram negatif bakteriler ve L.monocytogenes de geç sepsisin diğer etkenlerindendir. Yurdumuzda da geç sepsis etkeni olarak en sık koagülaz negatif stafilokokların görüldüğü bildirilmiştir (2,6,7,44,45). Fungal infeksiyonlara ve özellikle Candida spp.'e bağlı geç sepsis sıklığının artışı bildirilmektedir. Geç başlangıç sepsiste mortalite hızı % 5-10'dur. Nozokomiyal infeksiyonların önlenmesi için el yıkama, invaziv girişimlerin ve ventilasyon sürelerinin mümkün olduğu kadar azaltılması gerekir (6,46).

3. Çok Geç Başlangıçlı Neonatal Sepsis

Çok geç başlangıçlı enfeksiyonlar özellikle çok düşük doğum ağırlıklı (VLBW)'lı bebeklerde bildirilmiştir. Bu bebekler uzun süre hastanede izlenen bebeklerdir ve asıl kaynak hastane ortamıdır. Çok geç başlangıçlı sepsiste mortalite hızı %5'in altındadır. Genellikle etkenler, koagülaz negatif stafilokoklar ve kandidadır (6,26,44).

2.4. ETYOLOJİ

Çok sayıda ajan intrauterin, doğum sırasında ya da doğum sonrasında yenidoğanı enfekte edebilir. Sepsise en çok neden olan bakterilerin görülme sıklığı ülkeden ülkeye, coğrafi bölgeden bölgeye, hastaneden hastaneye farklılık gösterebilmekte ve zaman içinde aynı hastane içinde bile değişebilmektedir (2,6,37).

Erken neonatal sepsise en sık neden olan patojenler GBS ve E. coli'dir. Grup A, C ve G streptokoklar, Streptococcus viridans, enterokoklar, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Listeria monocytogenes daha az görülen etkenlerdir. Staphylococcus aureus, enterokok türleri, klebsiella, enterobakter türleri ve koagülaz negatif stafilokoklar erken sepsisin nadir etkenleri arasında bulunurlar (6,7,33,47).

Grup B streptokoklar veya Streptococcus Agelacticae ABD'de 1960'dan beri yenidoğan sepsisinin önemli bir etkeni olarak bilinmektedir. Önleme stratejileri ile

yenidoğanda hastalık insidansında önemli bir azalma sağlandıysa da GBS yenidoğanlarda, gebelerde ve bağışıklığı bozulmuş gebe olmayan erişkinlerde hala önemli bir patojendir. Gelişmiş ülkelerde GBS enfeksiyonları için profilaktik antibiyotik kullanımı sonrası özellikle düşük doğum ağırlıklı bebeklerde erken sepsis insidansı azalmıştır (2,48).

Tablo III. Yenidoğanda Sepsise Yol Açan Mikroorganizmalar (2)

Gram-pozitif aerobik bakteriler • Staphylococcus aureus • Koagülaz-negatif stafilokoklar • B grubu streptokoklar • C, A, G, D grubu streptokoklar • Streptococcus viridans • Streptococcus pneumoniae • Listeria monocytogenes • Neisseria meningitidis Anaerob bakteriler • Bacteroides fragilis • Clostridium perfringens • Clostridium septicum • Clostridium sordelli	Gram-negatif aerobik bakteriler • E. coli • Klebsiella türleri • Pseudomonas aeruginosa • Haemophilus influenzae • Salmonella türleri • Citrobakter türleri • Gardnerella vaginalis • Proteus türleri • Serratia türleri • Shigella Diğer • Borrelia burgdorferi • Mantarlar(candida, aspergillus) • Virüsler
---	---

GBS (Streptococcus agalactica) deri, boğaz, dışkı, idrar, serviks, vagina gibi vücudun değişik bölgelerinden izole edilebilirler. Koyun eritrositli ortamda dar bir beta hemoliz yapan, kapsüllü, gram pozitif fakültatif diplokoklardır. Başka klinik komplikasyonlar olmadan sadece annenin GBS ile kolonizasyonu %1-5 oranında yenidoğanda sepsis riskine neden olur (48-50). Kolonize olan annelerin %1-2'sinin bebeğinde erken neonatal enfeksiyon görülür (51). B grubu streptokokların hepsi kadınlarda kolonize olup yenidoğan bebekte menenjit ya da pnömoniyle birlikte ya da yalnızca sepsis tablosuna neden olabilir. Ancak tip III B streptokokun menenjit gelişmesinde virulans özelliği fazladır ve erken başlangıçlı menenjitlerin %85'den fazlasından ve geç başlangıçlı grup B streptokok enfeksiyonlarının da çoğundan sorumludur (17).

Escherichia coli dış ortamda yaygın olarak bulunan, normal bağırsak florasının en önemli elemanlarından olup yenidoğanda bakteriyemi ve sepsisin en önemli nedenlerindendir. *E.coli* basilleri enterobacteriaceae ailesinden gram negatif fakültatif anaerob mikroorganizmalardır (52). Gram (-), düzgün çomak şeklinde enterik basiller arasında yer alan *E.coli*, son 60 yılın en sık rastlanan etkeni olarak tespit edilmiştir (38). *E.coli* sepsislerinde en sık görülen, en şiddetli sepsislere neden olan ve *E.coli* neonatal menenjitlerinin % 75'inden fazlasına neden olan serotip K1 serotipidir (17).

Listeria monocytogenes doğada yaygın olarak bulunur. 2. ve 3. trimesterlerdeki klinik olarak grip benzeri bir hastalık ve uterusu yayılmaya yol açabilecek bakteriyemidir. Bu dönemde tanıma ve tedavi gebeliğin normal sonlanmasını sağlar. Yenidoğan listeriyozisinde iki klinik prezantasyon mevcuttur. Ağırlıklı olarak septisemi görülen erken (<5 gün) başlangıç ve ağırlıklı olarak menenjit görülen geç (>5 gün) başlangıçtır (2).

Diğer bir etken deri ve mukoza florasında bulunan stafilokoklardır. Gram (+) üzüm salkımı şeklinde kümeler oluşturan koklardır. Hareketsizdir ve spor oluşturmazlar. Katalaz enzimi üretirler. *S.aureus* koagülaz (+) iken diğerleri Koagülaz (-) stafilokoklardır (KNS). İntravasküler kateteri olan, geniş spektrumlu antibiyotiklerin sık kullanıldığı aynı zamanda uzun süre yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde kalan prematür bebeklerde KNS ve *Candida* (özellikle *Candida Albicans*) giderek artan oranlarda sepsis etyolojisinde rol oynamaktadır (%8-10) (36).

Koagülaz negatif stafilokoklar geç neonatal sepsisin en sık görülen etkenidir.(6,53). Bunun nedeni gebelik yaşları ve doğum ağırlıkları düşük riskli popülasyonun ve bunları yaşatmak için uygulanan invaziv işlemlerin artmasıdır (47,53,54). Ülkemizdeki çalışmalar ise geç sepsiste en sık izole edilen patojenin stafilokoklar olduğunu göstermektedirler (9,20). Geç başlangıçlı sepsise neden olan diğer mikroorganizmalar genellikle *S. aureus*, koagülaz negatif stafilokoklar, *Streptococcus viridans* ve *kandida* gibi ciltte bulunan mikroorganizmalardır. Bu türlerle oluşan infeksiyonlar için önemli risk faktörleri intravasküler kateterler,

cerrahi yara, konjenital malformasyonlar ve invaziv yaşam destekleyici aletlerin kullanımındır (7,17,33).

Gram-negatif basillerin önemi, hem erken hem geç sepsise neden olmaları sebebiyle özellikle gelişmekte olan ülkelerde gittikçe artmaktadır. Sepsise neden olan türlerin çoğu normal bağırsak florasında bulunmaktadır ve bağırsak dışı organlarda çoğalarak enfeksiyona neden olurlar. Bu türler arasında Klebsiella, pseudomonas, serratia, proteus, citrobacter ve enterobacter türleri sayılabilir. Gram negatif basillerle meydana gelen sepsis fulminan seyirlidir ve özellikle pretemlerde mortalitesi ve morbiditesi yüksektir (55,56).

2.5. PATOGENEZ

Konakçının enfeksiyonlara karşı sistemik inflamatuvar yanıtı olan sepsis, endojen mediatörlerin neden olduğu bir dizi klinik, hematolojik, enflamatuvar ve metabolik kaskattan meydana gelir. Bu yanıt sonucunda sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliğine kadar değişen klinik tablo ortaya çıkar (21).

Fetüs gebelik boyunca, annede transplasental yolla bulaşabilecek bir sistemik enfeksiyon hastalığı veya asendan yolla bulaşabilecek bir genitoüriner sistem enfeksiyonu gelişmediği takdirde, membran rüptürü gelişene kadar steril bir ortamda bulunur ve yenidoğanın mikroorganizmalar ile karşılaşması genellikle membran rüptüründen sonra olur (2,6,15). Doğum kanalında çok sayıda farklı mikroorganizma (aerob ve anaerob bakteri, mikoplazma, klamidya, üreoplazma, maya, fungus ve virüs) bulunmasına rağmen erken yenidoğan sepsisinin ana etkeni aerob bakterilerdir (2,33,37).

Yenidoğan sepsisin patogenezi multifaktöriyel olup, intrauterin çevre, konağa ait faktörler, çevresel faktörler ve patojene ait özellikler patogeneizde rol oynar. Yenidoğanların hümmoral, fagositik ve hüccresel immunitesindeki immaturasyon sepsise yatkınlık sağlar. Ayrıca hipoksi, asidoz ve metabolik dengesizlikler neonatal konakçı savunmasını bozar. İmmun sistemin zayıf olması, yenidoğan sepsisini kolaylaştırıcı faktörlerin başında gelir. Fagositöz fonksiyonu

her safhada azalmıştır, kemotaksis yeteneği zayıf olup, adhezyon, fagositoz, bakterisidal aktivite azalmıştır (2).

Normalde fetüs antenatal dönemde annenin genitoüriner sistem florasındaki mikroorganizmalardan sağlam zarlar aracılığı ile çok iyi korunmuştur. Ayrıca amniyotik sıvı içindeki lizozim, transferrin ve immunglobulinlerin özellikle E.coli gibi patojen bakteriler için bakteriyostatik özellikte olduğu gösterilmiştir. (24,37,57). Fakat çeşitli savunma mekanizmalarına rağmen fetüs ve yenidoğana patojen mikroorganizmalar dört farklı yolla ulaşarak enfeksiyona neden olurlar.

1- Transplasental Yol: Maternal enfeksiyona yol açan enfeksiyon ajanları hematojen transplasental geçişle fetüsü gebeliğin herhangi bir döneminde enfekte edebilir. *Listeria monocytogenes*, *Treponema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis* fetüse anne kan dolaşımından geçerek enfeksiyona yol açabilir. İntrauterin enfeksiyonlar düşük, ölü doğum, doğumsal malformasyonlar, intra uterin gelişme geriliği (IUGG), preterm doğum, nörolojik sekeller ve yenidoğan döneminde akut hastalık kliniği ile ortaya çıkan asemptomatik süregen enfeksiyonlarına neden olabilir (2,51,58).

2- Asendan Yol: Annenin genital traktusunda kolonize olan mikroorganizmalar, rüptüre membranlar yoluyla asendan olarak amniyona ve fetüse ulaşarak enfeksiyona yol açabilirler. Enfekte amniyotik sıvının aspirasyonu ya da yutulmasıyla fetüs enfekte olabilir (2,24,25).

3- Doğum sırasında enfeksiyon kazanma: Yenidoğan bebek, aerobik ve anaerobik organizmalarla kolonize olmuş doğum kanalında doğum sırasında karşılaşarak kolonize olabilir. Ayrıca vajinal sekresyonların aspirasyonu veya yutulması ile bir iki günlük aradan sonra bakteriyemi veya pnömoni gibi enfeksiyon bulguları ortaya çıkabilir. Doğumda canlandırma, özellikle de endotrekeal entübasyon, göbek kateteri yerleştirilmesi ya da her ikisini birden içermişse, bakteriyel enfeksiyon riskinde artışa neden olabilir. Bu durum, doğum sırasında enfeksiyonun varlığı veya resüsitasyonu ile ilişkili invaziv işlemler sırasında enfeksiyonun kazanılması ile açıklanmaktadır (2,25,59,60).

4- Doğum sonrası enfeksiyon kazanma: Geç sepsis ve nozokomiyal sepsiste önem kazanan bu bulaş yolunda kaynak anne, aile üyeleri, hastane personeli veya kontamine malzemeler olabilir. Hospitalize yenidoğanlardaki postnatal enfeksiyonun en önemli kaynağı sağlık personelinin elleriyle olan kontaminasyondur (2,25). Deri ve mukozalar mikroorganizmalar için doğal bir bariyerdir. Doğumdan sonra hastane veya ev koşullarında göbek, deri ve mukozalardan sistemik dolaşıma geçen bakteriler septisemi oluşturabilir (2,39). Steril olmayan bir ortamda doğan yenidoğanlarda enfeksiyon gelişmesinde immun sistemdeki hem kalitatif hem de kantitatif eksiklik önemli rol oynar (2,61).

Deri ve mukoza mikroorganizmalar için doğal bir bariyerdir. Enfeksiyona karşı ilk savunma ajanı olan deri bariyeri, yenidoğanda, özellikle prematürelde, elle temas, flaster, alkol ve betadin uygulamasıyla kolaylıkla zarar görebilen ince stratum corneum (doğumdaki gestasyon yaşına bağlı olarak 3-16 katmanlar) sebebiyle enfeksiyonlara yatkındır. Enfeksiyon nedenli yenidoğan ölümlerinin yaklaşık yarısı epidermal bariyer fonksiyonunun bozuk olduğu ilk haftada görülür (62,63).

Prematüre bebeklerde kordon IgG seviyesi gebelik yaşı ile direk olarak orantılıdır. Anneden kazanılmış IgG seviyeleri doğumdan sonra hızla düşer. Diğer Ig türleri plesantadan geçmemesine rağmen, fetus intrauterin enfeksiyona karşı IgA ve IgM üretebilir fakat yeterli düzeyde değildir. Pasif olarak geçen IgG antikorlarının yeterli konsantrasyonunda olması yenidoğanda koruma sağlar. Enterik gram(-) bakterilere karşı bakterisidal ve opsonik baskın IgM sınıfındadır. Genellikle yenidoğan bebekler E. Coli ve diğer entero bakterilere karşı antikor bağımlı korumaya sahip değildirler (2,64). Anneden transplasental kompleman geçişi olmaz (2).

Yenidoğan bebeklerde nötrofil yetişkinlerin %20-30'u kadardır. Term ve preterm bebeklerde enfeksiyona karşı nötrofillerin kemotaksisi adhezyon, agregasyon ve deforme olma özellikleri azdır. Yenidoğanda natürel killer (NK) hücrelerinin sitotoksik aktivitesi yetişkinlere kıyasla azalmıştır (2,64).

2.6. KLİNİK BULGULAR

Yenidoğan sepsisinde semptom ve bulgular genellikle nonspesifiktir. Sepsis bulguları çok değişken olabilir. Genel durumu iyi olan bir yenidoğanda saptanan anormal bir bulgu sepsis belirtisi olabilir. Sepsis; kalp hastalıkları, gastrointestinal sistem hastalıkları, hematolojik, metabolik, nörolojik ve respiratuar hastalıklarla sıklıkla karışır (6,7). Yenidoğanın aktivitesinin azalması, genel durum bozukluğu ve iyi emmeme ilk fark edilen bulgulardandır. En sık görülen bulgular ise letarji, vücut ısısı dengesizliği, abdominal distansiyon olup, apne, konvülziyon, hipotansiyon ve şoktur. (64).

Nadiren bulgular bir sisteme özgü iken, sıklıkla multisistemik olarak karşımıza çıkmaktadır. Neonatal sepsis tuttuğu sisteme göre klinik bulgu verir (6,7,37,65).

Genel Bulgular: Yenidoğan sepsisinde dolaşım bozukluğu, ödem, aktivitede azalma, beslenme güçlüğü, ısı düzensizliği (hipo veya hipertermi) genel bulgulardandır (19,48). Çevresel etkiler ve ateşi olan anneden doğan bebekte ilk 1- 2 saat içindeki ateş dışlandıktan sonra, ateşin $< 36^{\circ}\text{C}$ veya $> 37.8^{\circ}\text{C}$ olarak bir saatten fazla devam etmesi, aksi kanıtlanana kadar enfeksiyon lehine düşünülmelidir. Term bebeklerde hipertermiye daha sık rastlanırken, pretermiler genelde hipotermiye daha yatkındırlar (48).

Gastrointestinal Sistem Bulguları: Batın distansiyonu, emmede zayıflık, gastrik residü, dışkıda gizli kan, kusma, ishal, ileus bulunabilir (19,24,43,58). Hepatomegali genelde intrauterin başlayan sepsislerde görülen bir bulgudur. Hem eritrosit yıkımına hem de bakteriyel endotoksinlere bağlı karaciğer disfonksiyonundan kaynaklanan direkt ve indirekt hiperbilirubinemi görülebilir (24).

Kardiyovasküler Bulgular: Taşikardi veya bradikardi, hipotansiyon, periferik dolaşım bozukluğu, kapiller dolum zamanında uzama (>3 sn), aritmiler ve hipotansiyon (genelde geç ortaya çıkar), şok görülebilir (24,25,26,43).

Solunum Sistemi Bulguları: Apne, takipne ve mekanik ventilasyon gerektirecek kadar ağır RDS bulguları olabilir. İlk 24 saatte veya birinci haftadan sonra ortaya çıkan apnede sepsis düşünölmelidir. Subkostal çekilmeler, burun kanadı solunumu ve inlemeler de sepsise işaret edebilir (19,24,25,26).

Santral Sinir Sistemi Bulguları: Letarji, tiz sesle ağlama, irritabilite, hipo veya hipertoni, huzursuzluk, tremor, hiporefleksi, konvölziyon ve bombe fontanel saptanabilir (26,65). Bu klinik bulguların varlığı, menenjit şüphesini artırmalıdır (43).

Deri Bulguları: Periferik dolaşımın bozulması, siyanoz, cutis marmoratus, solukluk, peteşi, purpura, skleroz ve açıklanamayan sarılık gibi bulgular ortaya çıkabilir. Selölit, impetigo, omfalit ve granölom yenidoğan sepsisinde görölebilen deri bulgularıdır (2,24,43).

Metabolik Belirtiler: Metabolik asidoz, hiperglisemi veya hipoglisemi saptanabilir (26).

Asemptomatik yenidoğanlarda sepsis olasılığı çok düşüktür. Septik yenidoğanların %90'ında yukarıdaki belirtilerden en az bir tanesi vardır. Coğunluğunda da üç veya daha fazlası bulunur. Erken sepsisi olan yenidoğanların %90' ı ilk 24 saatte belirti verirken geri kalanı 48 saate kadar ortaya çıktığı için ilk 48 saatte yenidoğanın klinik izlemi önemlidir.

Ayrıca artrit veya osteomyelit gelişenlerde ilk bulgu, ilgili ekstremiteyi hareket ettiremememe veya hareket esnasında ağlama olabilir (24,48).

Başlangıç döneminde tek bir sistemde ve sınırlı semptomatoloji görölürken daha geç evrelerde renal, kardiyak ve respiratuar yetersizlikler, pulmoner hipertansiyon, şok, karaciğer disfonksiyonu, serebral ödem ve tromboz, adrenal hemoraji ve/veya yetmezliği, kemik iliği disfonksiyonu (anemi, nötropeni, trombositopeni) DİC (yaygın damar içi pıhtılaşma tablosu) görölebilir.

2.7. TANI

Yenidoğan sepsisinin hızlı klinik seyri olmasına karşın, başlangıç bulguları hastalık için özgül değildir. Risk faktörlerinin bilinmesi tanıda yönlendirici olabilmektedir. Yenidoğan sepsisinin tanısında en spesifik ve standart yöntem santral vücut sıvılarından bakteri izolasyonu iken kültür sonuçlarının beklenmesi zaman kaybına neden olabilir. Bu nedenle çeşitli klinik ve laboratuvar bulguları birlikte değerlendirilerek erken tanı için sepsis skorlama sistemleri geliştirilmiştir (7,66). Bu sistemlerden biri, özellikle riskli bebekler için kullanılan EMR’li yenidoğanlarda sepsis skorlamasıdır.

Bu skorlama sistemine (Tablo IV) göre 3 ve üzerinde puan alan bebekler sepsis kabul edilerek tedavi başlanır (67,68).

Tablo IV. EMR’li yenidoğanlarda skorlama (67)

Puan	0	1	2
Gebelik haftası	>37hafta	34-37 hafta	< 34 hafta
APGAR skoru	>7	5-7	<5
Annede koriyoamnionit veya bebekte midede lökosit	Yok	Var	
EMR süresi *		1 gün	2 gün

*Rüptür sonrası geçen her gün için 1 puan verilir

Tablo V. Töllner Skorlaması (69).

Puan	0	1	2	3
Deri renginde değişiklik	Yok		Orta	Belirgin*
Periferik dolaşım bozukluğu	Yok		Bozuk	Belirgin
Hipotoni	Yok	Orta	Belirgin	
Apne	Yok	Var		
Respiratuar distress	Yok	Var		
Hepatomegali	Yok	>4cm		
GİS bulgusu	Yok	Var		
Lökosit sayısı	Yok	Lökositoz		Lökopeni
Sola Kayma	Yok		Orta	Belirgin
Trombositopeni	Yok		Var	
Metabolik asidoz	Normal	>7,2	<7,2	

* 4 puan verilir

Şüpheli sepsis olgularına klinik yaklaşım sağlayan bir diğer skorlama yöntemde “Töllner Sepsis Skorlama” sistemidir. Bu skorlama sistemine (Tablo V) göre; 5 puan altı (0-4) sepsis şüphesi olmayan yenidoğanları, 5-10 puan sepsis şüphesini, 10 puan üzeri ise olası sepsise işaret eder (69).

Sepsisten şüphelenilen bir bebekte spesifik tanı testleri bir patojenin vücut sıvılarında varlığını göstermek, nonspesifik sepsis tarama testleri ise enfeksiyon riskini değerlendirmek için kullanılır. Sepsis tanısı için kullanılan tanısal testlerin güvenilirliğinin sınırlı olması ve hızlı sonuç vermemeleri nedeniyle tedavi başlanması klinik tabloya göre yapılmalıdır. İdeal tarama testinin pozitif ve negatif prediktif değeri yüksek olmalıdır ancak hiçbirinde bu ideal durum söz konusu değildir. En spesifik tanısal test olan kan kültürü ise birçok yanlış negatif sonuç nedeniyle altın-standart test olarak tanımlanamamaktadır (7). Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol Komitesi tarafından kültür (-) ya da kan kültürü olmayan ancak klinik olarak sepsis düşünülen yenidoğanlara “klinik sepsis” tanımlaması yapılmıştır (70).

2.7.1. SPESİFİK TANISAL TESTLER

1) Kan Kültürü: Kan kültürü, sepsis tanısında altın standarttır. Antibiyotiklere başlamadan önce tüm vakalarda yapılmalıdır (19,43). Ancak en iyi şartlarda bile üreme şansı en fazla %60-80'dir. Kültürde üreme olması için yenidoğandan alınması gereken kan miktarı en az 0,5-1 ml olarak kabul edilmektedir (7,19). Kan periferik ven ya da umbilikal arterden alınabilir. Annenin doğumdan önce antibiyotik alması, yetersiz kan alınması, kanın kültürde dilüe olması ve alınan kanın uygun şartlarda çalışılmaması kan kültüründe mikroorganizmanın geç üremesine veya hiç ürememesine neden olabilir (6,7,37). Bu durumda farklı yerlerden birden fazla kan kültürü alınması önerilmektedir (52,71).

Yenidoğan sepsisinde pozitif kan kültürü tanı koydurucu olsa da negatif kan kültürü sepsisi ekarte ettirmez. Yenidoğan bebeklerden alınan kan kültürlerinde üremelerin %90'dan fazlası 48 saat sonunda saptanır. *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus influenza* ve mantarlar için bu süre biraz uzayabilir. Bu nedenle erken başlangıçlı yenidoğan sepsisi patojenleri modern kültür sistemleri ile ilk 48 saat içerisinde saptanabilirse de kültür vasatlarında üreme olup olmadığı bir hafta takip edilmelidir (6,7,37,72).

2- Beyin Omurilik Sıvısı (BOS): Klinik bulgularla menenjit tanısı koymak zor olduğu için sepsis şüphesi olan her hastaya antibiyoterapi başlamadan önce lomber ponksiyon (LP) yapılması faydalıdır (33). Yapılan çalışmalarda neonatal sepsisteki menenjit insidansı %0,3-3 arasındadır (73,74). Yenidoğan normal BOS değerleri tablo'da gösterilmektedir (43).

Tablo VI. Yenidoğan'da Normal BOS değerleri

Testler	Term	Preterm
Hücreler		
WBC	7 (0-32)	9 (0-29)
PNL	61%	57%
Protein (mg/dl)	90 (20-170)	115 (65-150)
Glikoz (mg/dl)	52 (34-119)	50 (24-63)
BOS glikozu	81 (44-248)	74 (55-105)

3-İdrar Kültürü: Erken sepsisli yenidoğanlarda pozitif idrar kültür oranı düşüktür. Pozitif idrar kültürü sonuçlarının düşük olması ve maliyeti göz önüne alındığında, yaşamın ilk 72 saatindeki sepsisin rutin değerlendirilmelerinden biri değildir. Geç başlangıçlı tüm vakalarda üriner kültürlerin subrapubik ponksiyon veya üretral kateterizasyon yoluyla alınması önerilmektedir (2,6,7,43).

4-Trakeal aspirat kültürü: Trakeal aspirat kültürleri entübe bebeklerde pnömوني düşündüren klinik tablo varsa veya sekresyonların miktarı ve özelliğinde değişiklik olursa alınmalıdır. Ventile edilen bebek septik ise kan kültürü ile benzer mikroorganizma yakalama şansı yüksektir (75).

5-Diğer Kültürler: Hastanın klinik bulguları ve yapılan fizik muayenesine göre kültür alınmalıdır. Deri ve yumuşak dokulardaki enfeksiyon odaklarından sürüntü kültürü veya biyopsi alınabilir. Eklem enfeksiyonu şüphesi varsa eklem aspirasyonu yapılabilir. Doğumdan hemen sonra alınan mide aspirat kültürleri amnion sıvısının enfeksiyonunu gösterse de yenidoğan sepsisini göstermez. Dış kulak yolu ve göbek çevresinden alınan kültürlerde üreme olması ise ancak anne kaynaklı enfeksiyonu düşündürür (2,7,24).

6-Bakteriyel Antijen Taranması: Kültür sonuçları çıkmadan önce sepsis tanısını koymada yardımcı olur. Grup B streptokok, Neisseria meningitidis, H.influenzae ve Streptococcus pneumoniae için testler geliştirilmiştir. Vücut sıvılarında bakteri hücre duvarı veya kapsüler karbonhidrat antijenlerinin gösterilmesini sağlar. GBS taramasından LPA testi için en iyi örnek konsantre idrardan elde edilir. Ancak sonuçların kültür kadar duyarlı olmaması ve yanlış sonuçlar testin kullanımını kısıtlamaktadır (7,24,25,48,51).

2.7.2. NONSPESİFİK YARDIMCI TANISAL TESTLER

Tarama testleri ideal olarak mevcut sepsis de hiçbir olguyu atlamayacak şekilde yüksek duyarlılığa sahip olması ve sepsisin tamamen dışlanması için yüksek negatif tahmin değerine sahip olmalıdır. Ancak hiçbir tarama testi enfeksiyonu tanımlama yönünden yeterli duyarlılığa sahip değildir (6,7,15,33). Bu sebeple tanı koymak ve tedaviye başlamak için klinik değerlendirme ayrıntılı bir

şekilde yapılmalıdır. Ayrıca tarama testleri antibiyotik tedavisinin başlanması, devamı ve kesilmesi açısından da bize yardımcı olmaktadır (7,33,76). Sepsis düşünülen bir yenidoğanda mutlaka tam kan sayımı yapılmalı ve bir akut faz reaktanı (genellikle CRP) düzeyi seri olarak takip edilmelidir (77).

1- Hematolojik Parametreler

Lökosit: Total lökosit sayısı kan alınma zamanı, kan örneğinin alınma yeri (venöz, kapiller veya arteriyel), bebeğin aktivitesi (aşırı ağlama) ve enfeksiyon dışı durumların varlığına (periventriküler hemoraji, konvülsiyon, asfiksi gibi) göre değişebildiğinden diğer lökosit göstergeleri ile birlikte değerlendirilmelidir (6,15,33,78). Total lökosit sayısı, periferik yaymada mutlak nötrofil sayısı (ANS), immatür/total nötrofil oranı (I/T) ve immatür nötrofil sayısı tanıda sıklıkla başvuru parametrelerdir (6,14,33).

Manroe ve ark., (79) yenidoğandaki nötrofil indekslerini incelemiş ve zaman içinde görülen değerleri referans aralıklarıyla beraber yayınlanmıştır. Yine aynı yapılan çalışmada total nötrofil ve immatür nötrofil sayısı ile I/T oranının normal olması halinde negatif prediktivite değerinin %100 olduğunu göstermiştir. Yapılan başka bir çalışmada, erken sepsiste I/T oranının sensitivitesini %86 spesifitesini de %68 bulmuşlardır (80).

Tablo VII. Yenidoğanda Nötrofil Değerleri (mm³)

Yaş	Doğum	12 saat	24 saat	48 saat	72 saat	>120 s.
TNS	1800-5400	7800-14000	7200-12600	4200-9000	1800-7000	1800-7000
AGS	<1120	<1440	<1280	<800	<500	<500
I : T	<0,16	<0,16	<0,13	<0,13	<0,13	<0,12

TNS: Total nötrofil sayısı

AGS: İmmatür nötrofil sayısı

I: T: İmmatür/total nötrofil sayısı

Genel olarak I/T oranı > 0,2 'se yüksek sensitivite sahip iken, lökopeni ve nötropeni gibi anormal lökosit sayıları yüksek spesifite sahiptir (76).

Trombosit sayısı: Düşük trombosit sayısı yenidoğan sepsisinin özgün olmayan ve geç bir bulgusudur (76). Umbilikal kateterler, asfiksi, mekanik ventilasyon,

mekonyum aspirasyonu, kan değişimi ve NEC 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 (19,24,39).

Rodwell ve ark.'nın (81) yenidoğan sepsisinin erken tanısı için geliştirdiği yedi parametrelili (anormal lökosit, nötrofil ve çomak sayısı, artmış I/T, I/M (>0.3) oranı ile lökositlerdeki dejeneratif değişiklikler ve trombositopeni) hematolojik skorlama sisteminde 3 ve 3' ün üstündeki skorda sensitivite %96, spesifite %78 iken negatif prediktivite değeri de %99 bulunmuştur (Tablo VIII).

Tablo VIII. Rodwell hematolojik skorlama sistemi (81)

PARAMETRE	Anormal Değer	Skor
I/T nötrofil oranı	$>0,2$	1
Total PMN sayısı	Düşük veya yüksek	1
I/M nötrofil oranı	$\geq 0,3$	1
İmmatür Lökosit Sayısı	Yüksek	1
Lökosit sayısı $\leq 5000 /\text{mm}^3$ veya Doğumda $\geq 25000 /\text{mm}^3$ (12-24 saatte $\geq 30000 /\text{mm}^3$) (2.günden sonra $\geq 21000 /\text{mm}^3$)	≤ 5000 veya ≥ 250000	1
Nötrofillerde dejeneratif Değişiklikler	Vakuolizasyon, toksik garnüasyon ve döhle cisimcikleri	1
Trombosit sayısı	$<150000/\text{mm}^3$	1

2-Akut Faz Proteinleri

Enfeksiyona sekonder inflamatuvar cevabın parçası olarak esas olarak karaciğer tarafından üretilir (43,76,78). Bunlar arasında C-Reaktif protein (CRP), fibrinojen, fibronektin, laktoferrin haptoglobulin, prokalsitonin (PCT), Serum Amiloid A (SAA), alfa 1 asit glikoprotein, C3 kompleman sayılabilir (43). Yenidoğan sepsisinin tanısında bu parametrelerle ilgili literatürde çok fazla çalışma yapılmıştır (82-85).

C-Reaktif Protein (CRP): Birbirine benzer 5 alt birimin bir araya gelmesiyle oluşan 120.000 dalton ağırlıklı bir glikoproteindir. Akut faz proteini olan CRP en başta enfeksiyon olmak üzere yaralanma, cerrahi, travma, tümör ve doku nekrozu gibi inflamatuvar veya ateş durumlarına cevap olarak karaciğerde sentezlenir. CRP üretimi için major uyaran IL-6'dır (86).

Yenidoğan sepsisinde en iyi çalışılmış akut faz reaktanı CRP'dir (7,8). CRP doku hasarı veya enfeksiyon durumunda 6-8 saat içinde salınır ve akut faz cevabı esnasında 1000 kattan daha fazla artabilir (8,43,76). CRP 24-48 saat düzeyinde en yüksek seviyeye ulaşır ve enfeksiyon kontrol altına alınan kadar yüksek kalır (7,8).

CRP tek başına enfeksiyon tanısında kullanılamaz. Fakat antibiyotik tedavisinin süresini belirlemek için hastalığın başlangıcındaki 1. ve 3. gündeki seri ölçümleri yardımcı olabilir. Seri CRP ölçümleri % 75-98 duyarlılığa (tüm enfekte vakalarda test olasılığı pozitifdir), %90 özgüllüğe (tüm enfekte olmayan vakalarda test olasılığı negatifdir) ve % 99 bir negatif prediktif değere sahiptir (8).

Prokalsitonin (PCT): Prokalsitonin (PCT) moleküler ağırlığı yaklaşık 13 kilodalton (kDa) olan, 116 aminoasit içeren polipeptid yapısında bir hormondur (87). PCT, monositler ve hepatositler tarafından üretilir, bakteriyel endotoksin maruziyeti sonrasında 4 saatte artmaya başlar, 6-8 saatte pik yapar ve en az 24 saat yüksek düzeyde kalır, yarılanma ömrü 25-30 saattir (8). Serumdaki düzeyi hastalığın şiddeti ve ölüm ile ilişkilidir. Hastalığın tanısında, tedaviye cevabının izlenmesinde ve prognozunun belirlenmesinde PCT oldukça yararlıdır (24).

Serum PCT düzeyi, CRP düzeyinden daha önce artmakla birlikte PCT'nin doğum sonrası fizyolojik olarak hızla artması erken sepsis tanısı için PCT'nin değerini kısıtlamaktadır (16,76,78). Ayrıca doğum asfiksisi, intrakranial kanama ve hipokseminde de serum PCT konsantrasyonlarında artış olabilmektedir (76).

Yapılan bir çalışmada yenidoğan sepsisi ve nozokomiyal enfeksiyonların belirlenmesindeki PCT yanıtının duyarlılığı %75, özgüllüğü %80,68 olarak

bildirilmektedir (88). Başka bir çalışmada ise PCT yanıtının duyarlılığı %100, özgüllüğü ise % 65 olarak bildirilmektedir (89).

Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH): ESH yenidoğan sepsisi tanısında tarama testi olarak kullanılmıştır. Yenidoğanlarda ilk 14 gündeki normal mikrosedimentasyon değerleri, bebeğin yaşına (gün olarak yaş) 3 eklenmesi ile bulunur. İlk 2 haftadan sonra ise maksimal değer 10-20 mm/saat arasında değişir. İnflamasyon dışı nedenlerden etkilendiği için sepsis tanısında ESH'nin kullanımı sınırlıdır. Bakteriyel enfeksiyonlarda ESH sıklıkla artmasına rağmen bu artış geç dönemde meydana gelebileceğinden, erken tanı için kullanılması güvenilir değildir. Öte yandan, iyileşen hastalarda bile uzun süre yüksek kalabilir ve bu nedenle tedavinin değerlendirilmesinde de kullanımı uygun değildir. Hemoliz, anemi ve mikrositozda ESH artarken polisitemi ve yaygın damar içi pıhtılaşma varlığında ESH azalır (7,24,39).

Alfa-1 asit glikoprotein: Oromukoid olarak bilinen alfa-1 asit glikoprotein, nötrofiller, monositler ve lenfositler tarafından yapılır. Lenfosit cevabının azaltılması, steroid hormon bağlanması, kollagen yapımı gibi fonksiyonları vardır. Yenidoğan enfeksiyonları için özgün ve duyarlı değerlendirilmelerine rağmen hatalı düşük değerler saptanmıştır (24).

Fibronektin: Çok fonksiyonlu ve yüksek molekül ağırlıklı bir proteindir. Karaciğer hücreleri ve endotelial hücrelerde yapılır. Plazmadaki düzeyi yaşa göre değişkenlik gösterir. Makrofaj ve nötrofil fagositozunu güçlendirir ve retikuloendotelial sistem için özgül olmayan opsonin görevi yapar, immün yanıtı yardımcıdır. Sistemik enfeksiyonların göstergesidir (36,51).

Haptoglobulin: α 2-glikoprotein yapısında karaciğer parankim hücrelerinde sentezlenen bir akut faz reaktanıdır. Sepsisli yenidoğanlarda yüksekliğine dair bilgiler bulunmasına rağmen daha sonraki çalışmalarda sağlıklı yenidoğanlarda da yüksek düzeylerde bulunduğundan yenidoğan sepsisinin erken tanısındaki değerini yitirmiştir (6,24).

Sitokinler: Enflamatuvar cevabı regüle eden protein, glikoprotein ve lipidlerdir. Sepsisli yenidoğanların kanında interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), solubl IL-2 reseptör, solubl intersellüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1), solubl TNF- α reseptör, E-selektin, IL-1 reseptör antagonisti, granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ve G-CSF'yi de kapsayan çok sayıda sitokinin artmış olduğu gösterilmiştir (14,33,37,43,76).

IL-6 enfeksiyona eken cevap veren önemli bir sitokindir. IL-6, bakteriyel ürünlerle maruziyetin de CRP artışından önce belirgin olarak artar. Umbilikal kord kanında IL-6'nın, diğer biyokimyasal belirleyiciler (CRP, IL1 beta, TNF α ve E-selektin) ile karşılaştırıldığında erken başlangıçlı neonatal sepsisin tanısında duyarlı bir belirleyici olduğu gösterilmektedir. IL-6 duyarlılığı 24-48 saatte azalır çünkü IL-6 hızla düşer ve 24 saat sonra tanımlanamaz (76,90).

Birçok açıdan IL-8 ve TNF α 'nın karakteristik özellikleri IL-6'ya çok benzer. Proinflamatuvar kemokinler veya sitokinler sistemik enfeksiyon ve inflamasyonda aktif fagositozlar tarafından kalıcı olarak üretilir. Proinflamatuvar cevapların bebeklerin gestasyonel veya doğum sonrası yaşına bağlı olarak etkilenmediği gözlenmektedir. Hem erken hem de geç başlangıçlı sepsislerde IL-8 ve IL8 mRNA konsantrasyonları enfekte yenidoğanlarda enfekte olmayanlardan önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur (76,91).

Kaşektin olarak da bilinen TNF alfa IL-6'yı uyaran bir proinflamatuvar sitokinidir ve hem immün hem de immündeki hedef hücrelerin birkaç tipinde biyolojik eylemlerin geniş bir spektrumuna sahiptir. Erken başlangıçlı sepsisli yenidoğanlarda TNF α enfekte olmayan yenidoğanlara göre daha yüksek bulunmuştur. (43).

4- Hücre Yüzey Antijenleri: Bakteriyel enfeksiyonlar sırasında aktive lökositlerde CD11b, CD64 ve CD69 gibi yüzey antijenlerinin ekspresyonu artar. CD11b aktif olmayan nötrofillerin yüzeyinde düşük konsantrasyondadır. Ancak, nötrofillerin mikrobiyal ürünler ile temasını izleyen birkaç dakika içerisinde

ekspresyonu belirgin olarak artabildiğinden CD11b'nin "erken" uyarı belirteci olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (76).

5- Moleküler genetik: Son yıllarda erken ve geç sepsis tanısı için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile bakteriyel 16S ribozomal ribonükleik asit (rRNA) gen tayininin yararlı olabileceği bildirilmektedir (7,14,78). Bu teknolojinin çok fazla duyarlılığa sahip olduğu (%100) bildirilmiştir ve preterm doğumun olumsuz patogenezinde yaygın olarak bulunan amniyotik sıvıdaki potansiyel patojenleri tespit etmek için kullanılan hızlı bir yöntemdir (43). Yapılan bir çalışmada %100 sensivite ve %95,6 spesivite ile yenidoğan sepsisinin erken tanısından faydalı ve kan kültüründe üstün olduğu bildirilmiştir (92).

6-Radyoloji: Akciğer grafisi RDS veya apneli vakalarda çekilmelidir. Abdominal grafi NEC'in tanısında çekilmelidir (43).

AYRICI TANI

Yenidoğan sepsisinin ayırıcı tanısı kalp hastalıkları, gastrointestinal sistem hastalıkları, hematolojik, metabolik, nörolojik ve solunum yolu hastalıkları ile yapılmalıdır. Bu hastalıkların bazıları aşağıda sıralanmıştır (2,37,39,48):

Gastrointestinal hastalıklar: Spontan gastrointestinal perforasyon, gastrointestinal sistemin yapısal anomalileri, nekrotizan enterokolit

Kalp hastalıkları: Konjenital kalp hastalıkları, persistan pulmoner hipertansiyon, miyokardit.

Solunum yolu hastalıkları: Respiratuar distress sendromu (RDS), aspirasyon pnömonisi, akciğer hipoplazisi, trakeoözefagial fistül, yenidoğanın geçici takipnesi .

Nörolojik hastalıklar: İntrakranial kanama, hipoksik iskemik ensefalopati(HİE), annenin ilaç bağımlılığı.

Hematolojik hastalıklar: İmmün trombositopeni, immün nötropeni, ağır anemi, maligniteler (konjenital lösemi), herediter kanama diyatezleri, purpura fulminans, adrenal kanama

Metabolik hastalıklar: Doğuştan metabolizma hastalıkları (üre siklus defektleri, organik asidemiler, galaktozemi), hipoglisemi, adrenal yetmezlik

2.9. TEDAVİ

2.9.1. ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

Yenidoğan sepsisi olasılığını düşündüren belirti ve bulguların görüldüğü bebeklerde inceleme yapıldıktan ve kan kültürü ve diğer kültür örnekleri alındıktan sonra hemen tedaviye başlanmalıdır (2,6,7,33). Erken başlangıçlı neonatal sepsis riski çok yüksek olan asemptomatik bir bebekte kültür sonuçları beklenir ve klinik takibi yapılırken, bebeğe ampirik antibiyotik verilebilir (7).

Yenidoğan sepsisi tedavisinde ilk kullanılacak antimikrobiyal ajanlar bebeğin semptom ve bulgularının başladığı zaman (gestasyonel yaş, infantın postnatal yaşı), enfeksiyon ajanının kazanıldığı yer-ortam (doğum kanalı, hastane veya toplum ve kateter varlığı), alta yatan malformasyon varlığı, mikroorganizma ile ilgili özellikler (lokal görülme sıklığı, antibiyotiklere duyarlılığı), antibiyotik ile ilgili özellikler (SSS'e penetrasyonu, güvenlik profili, yenidoğanda kullanımı) ve varsa enfeksiyon odağı göz önünde bulundurularak buna göre seçilmelidir (6,7,33,37,72).

Neonatal sepsisten şüphelenilen bebeklerde kan kültürü alındıktan sonra hemen ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. İki veya üç günlük ampirik antibiyotik tedavisinden sonra kültür ve antibiyotik duyarlık testlerinin sonuçlarına göre antibiyotik tedavisi düzenlenir. Klinik bulguları iyi olan bir bebekte kültürlerde üreme olmazsa antibiyotik tedavisi kesilmelidir. Gereksiz yere antibiyotik tedavisinin sürdürülmesi dirençli gram negatif bakteri kolonizasyonuna yol açar. Ancak bebekte pnömoni varsa veya fizik muayene bulguları sepsisle uyumluysa, kültürde üreme olmasa bile antibiyotik tedavisine devam edilmelidir (93).

Erken sepsisin ampirik tedavisinde Gram pozitif ve Gram negatif patojenlere karşı etkili olması beklenen bir antibiyotik kombinasyonu uygulanmalıdır. Erken sepsise en sık neden olan patojenler GBS ve E. coli,

stafilokoklar olup, nadir etkenlerinden olan Gram negatif bakteriler (Hastaneden kazanılmış çoklu ilaç direncine sahip), anaerob bakteriler ve funguslar için ampirik tedaviye ampisilin ve bir aminoglikozit (gentamisin veya amikasin) ile başlanmalıdır (2,6,7,33,37,72). Ampisilin GBS'ler, *L. monocytogenes*, *proteus* suşlarına, enterokokların çoğuna ve *E. coli* suşlarının yaklaşık olarak yarısına, aminoglikozitler ise bazı "Enterobacteriaceae" türlerine (*E. Coli*, *klebsiella*, enterobakter ve *proteus* suşlarının çoğuna) ve *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*)'ya karşı etkilidir (33,37). Yenidoğan sepsisi tedavisinde kullanılabilecek sefotaksim dahil üçüncü kuşak sefalosporinlerin toksik etkileri aminoglikozitlere göre daha az olmakla birlikte dirençli bakteri suşlarının gelişimini önlemek için sepsisinin ampirik tedavisinde rutin olarak üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanılması önerilmemektedir (2,6,33). Hastaneden kazanılmış enfeksiyon ve yüksek direnç olasılığı varsa aminoglikozid ile sefotaksim kombinasyonu sepsisemi, pnömoni aynı zamanda menenjit tedavisinde kullanılmalıdır. Üçüncü kuşak sefalosporinler BOS'a geçişi ve gram negatif organizmalara karşı antimikrobiyal aktivitesi mükemmeldir. Sefotaksim geniş spektrumlu bir antibiyotiktir, toksitesi az olduğunda dolayı kullanılmalıdır. Seftriakson albuminden bilirübini ayırdığından, hipoprotombinemi ve kanamaya neden olduğundan dolayı yaygın olarak kullanılmaz (43). Gram negatif etkenlere karşı etkinlik gösteren sefalosporinler, *L.monocytogenes* ve enterokoklara etkili değildir. Bu nedenle, sefotaksim, eşliğinde ampisilin olmaksızın, yenidoğan sepsisinin öngörülse tedavisinde tek olarak kullanılmamalıdır (2,33,37).

Şüpheli geç neonatal sepsisin ampirik tedavisinde KNS'a etkili vankomisin ve gentamisin, NEC tedavisinde ise vankomisin ve sefotaksim gibi farklı tedavi rejimleri uygulanır (72). Vankomisinin GBS, KNS, *S.aureus* ve enterokoklara; aminoglikozit ve seftazidimin de özellikle Gram negatif etkenlere karşı etkin olması beklenir (6,37). Penisiline dirençli *S.aureus*'da cloxacillin, nafcillin veya methicillin tedavisi kullanılmalıdır. Metisiline dirençli stafilokok aureus (MRSA) ise ciprofloksacinin bir kombinasyonu veya vankomisin ile amikacin tedavisi kullanılmalıdır. Enterokoklara bağlı sepsis de ampisilin ve gentamisin iyi bir başlangıç tedavi seçeneğidir. Vankomisin enterokoklara direnç olduğunda başlangıç tedavisi olarak kullanılmalıdır (43).

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 (2,6).

Aztreonam, meropenem ve imipenem gibi yeni antibiyotikler sepsis tedavisinde kullanılmaktadır. Meropenem, MRSA ve enterekok dışındaki çoğu bakterilere karşı etkili iken aztreonam gram negatif organizmalara karşı etkilidir. İmipenem genellikle kullanımı sonrasında nöbet insidansını arttırdığı bildirildiğinden dolayı yenidoğanlarda kaçınılmalıdır. Bu antibiyotiklerin ampirik kullanımından kaçınılmalıdır (43).

Candida albicans sepsisi düşünüldüğünde (invaziv girişim yapılan, geniş spektrumlu antibiyotik kullanan, çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde) amfoterisin verilmesi altın standart tedavidir (2,22,72).

Hastanede yatan yenidoğanlarda kateter ile ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu (CRBSI) en sık KNS neden olur. Buna rağmen, kateter yerleştirilmesi sırasında profilaktik sistemik antibiyotik kullanımının CRBSI riskini azalttığı gösterilmemiştir. Yapılan bir çalışmada; vankomisin–heparin lock solüsyonunun profilaktik kullanımının uzun süreli santral kateterli yüksek riskli yenidoğanlarda CRBSI'nın insidansını önemli ölçüde azalttığı ve vankomisin rezistansı gelişmedi fakat asemptomatik hipoglisemi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (94).

Antibiyotik tedavisinin süresi klinik sepsis de 7-10 gün; kültür pozitif sepsis de (menenjit hariç): 14 gün; menenjit: BOS kültürü steril olduktan 2 hafta veya gram pozitif bakteriler için en az 2 hafta ve gram negatif bakteriler için en az 3 hafta; kemik ve eklem enfeksiyonu için 4-6 hafta antibiyotik olmalıdır (2,6,43).

2.8.2. DESTEK VE YARDIMCI TEDAVİ

Yenidoğan sepsisinde destek tedavi oldukça önemlidir. Sıvı–elektrolit ve glukoz dengesinin sağlanması, asidoz ve hipovolemi, hipo-hipernatremi,

hipokalsemi önlenmelidir. Şok erken tanımlanmalı ve gerekirse inotropik ajanlar uygulanmalıdır. Hipoksi ve solunum yetmezliği açısından bebekler takip edilmeli, hastaya gerektiğinde mekanik ventilasyon uygulanmalıdır. Uygunsuz ADH salınımı varsa sıvı kısıtlanmasına gidilmeli. Hastanın enteral veya parenteral yolla beslenmesi sürdürülmelidir. Dissemine intravasküler koagülasyon (DİC) gelişirse taze donmuş plazma, trombosit veya eritrosit süspansiyonu desteği sağlanmalıdır. Konvülziyon varsa antikonvülzif tedavi uygulanıp, konvülziyon nedeni bulunmalıdır. Ayrıca sepsis ve menenjit vakalarında kernikterius sıklığı arttığından bu hastalar hiperbilirubinemi açısından izlenmeli ve uygun tedavi yapılmalıdır. Sadece adrenal yetmezlik halinde kortikosteroid önerilmektedir (2,6,7,37).

Prematüre ve/veya düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yenidoğan sepsis profilaksisi için rutin intravenöz immunglobulin (İVİG) uygulaması önerilmemektedir (95). İVİG kullanımının yenidoğan sepsisini önlemede ve tedavide etkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunsa da, IVIG tedavisinin yenidoğan sepsisinde mortaliteyi azalttığı kanıtlanamamıştır (2,7,33,53,96,97).

Persistan nütropenide, nötrofil depo havuzunun tükenmesi kötü prognoza neden olduğundan, granülosit transfüzyonu yapılabilir (98). Ancak beklendiği kadar etkin olmaması yanında greft versus host hastalığı, alerjik reaksiyon riski ve viral kontaminasyon nedeniyle çok fazla tercih edilmemektedir (98,99). Ağır enfeksiyonlar sırasında gözlenen nütropeninin tedavisinde granülosit transfüzyonları yanında G-CSF (granülosit koloni stimülan faktör) ve GM-CSF (granülosit-makrofaj koloni stimülan faktör) kullanılabilir (100). Yenidoğan sepsisinin tedavisinde granülosit transfüzyonu veya G-CSF uygulanmasının yararlı olduğu da kanıtlanamamıştır (7,33). Neonatal sepsiste destek tedavisi Tablo IX'da özetlenmiştir.

Tablo. IX. Neonatal sepsiste destek tedavisi

Monitorizasyon
Damar yolu açılması
Solunum desteği
Isı kontrolü
Tansiyonun stabil tutulması
Asit - baz, elektrolit dengesinin sağlanması
Ventilatör desteği
Total Parenteral Nutrisyon (TPN)
Yeterli kalori alımı
Volüm desteği ve inotropik ajanlarla şokla mücadele yapılmalıdır.
Antikonvülzan
Kortikosteroid (uygunsuz ADH gelişirse)
Trombosit süspansiyonu, eritrosit süspansiyonu. (DİC gelişirse)

2.9. KORUNMA

Yenidoğan enfeksiyonları prenatal tanı yöntemlerinin geliştirilmesi ve prematüre doğumların azaltılması, riskli gebelerin işlemlerinin yoğun bakım ünitesi bulunan merkezlerde yapılması ile önemli oranda azaltılmıştır. Annede koriyoamniyonitin varlığında doğumdan önce tedaviye başlanması, bebeğin erken doğurtulması ve selektif intrapartum kemoproflaksi ile özellikle GBS enfeksiyonu olmak üzere ampisiline duyarlı bakterilerle oluşan enfeksiyonlarda mortalite ve morbidite oranları azalmıştır. GBS'lerin oluşturduğu ciddi enfeksiyonlar göz önünde bulundurularak gebelerde (35-37 haftasında) vajina ve rektal kültür taramaları düzenli olarak yapılmalı ve GBS taşıyıcı gebeler koruyucu tedavi altına alınmalıdır (28,29). 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 (2,24,39,48).

El yıkama, yeterli ve uygun şekilde yapıldığında nozokomiyal enfeksiyon sıklığını azaltmada en etkili yöntemdir. El antisepsisi 30 sn antiseptik sabun ve su ile yıkayarak veya susuz alkol bazlı jel ile eller ovuşturularak sağlanabilir. Klorheksidin hem geniş antibakteriyel spektrumu ve hem de cilt irritasyonu etkisinin az olması nedeniyle sıklıkla kullanılan antiseptiktir. Servise girmeden önce eller dirseklere kadar 2 dakika süreyle yıkanmalıdır. Hastadan hastaya geçerken ise 15 saniye süreyle yıkanmalıdır. Ayrıca yenidoğan derisi önemli bir mekanik bariyer olduğu için özellikle düşük doğum tartılı bebeklerin olmak üzere yenidoğanların cilt bakımına özen gösterilmelidir. Kordon arter ve veni ile resüsitasyon ve ventilatör aletlerinin steril olmasına özen gösterilmelidir Uygun hemşire-hasta oranı sağlanmalıdır. Erken enteral beslenmeye geçilmeli, anne sütü ile beslenme özendirilmelidir, antibiyotik kullanımı akılcı olmalıdır (2,25,36,39,63).

Ayrıca hamile kadınlar ve yenidoğan bebekler ev ziyaretleri ile daha sık takip edilmeli, halk eğitim merkezleri desteklenmeli ve gebelerle yenidoğanların en küçük bir sorunda sağlık merkezlerine başvurması özendirilmelidir (1).

MATERYAL METOD

Bu çalışma Temmuz 2009 - Temmuz 2010 tarihleri arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Servisi'nde sepsis ön tanısı alan 80 yenidoğan üzerinde yapıldı.

Vaka Grupları

Sepsis şüphesi olan ve “Töllner Sepsis Skorlama Sistemi”ne göre 5 ve üzerinde puan alan, ilk 28 gün içindeki tüm preterm ve term olmak üzere 40 olgudan oluşan çalışma ve kontrol grubu oluşturuldu. Çalışma için bilimsel araştırma projeler komisyonundan 3 adet küvez alındı. Birimimizde ayrı bir sepsis ünitesi kuruldu. Çalışmaya alınan yenidoğanlar burada takip edildi. Her hasta için “hasta takip formu” dolduruldu. Sepsis düşünülen ve Töllner puanı 5 ve üzerinde olan yenidoğanlardan, ampirik antibiyoterapi başlanmadan önce, antibiyotik başlandıktan 72 saat ve 7-10 gün sonra CRP ve WBC analizi için 1 cc kan alındı. Bunun yanında her hastadan kan kültürü ve hasta kliniği gerektiriyorsa idrar, BOS ve diğer kültürleri (göbek sürüntüsü, rektal, trakeal aspirat vb.) alındı. Menenjit bulguları ve kliniği olan hastalara lomber ponksiyon yapıldı. Sepsis düşünülen ve solunum sistemi semptomları olan hastalarda akciğer grafisi çekildi. Ayrıca hastalardan tam idrar tahlili yapıldı. Töllner sepsis skorlaması için gerekli olan hemogram, periferik yayma ve kan gazları her hastadan alındı. Daha sonra hastalar, hemokültür sonuçlarına göre 2 gruba ayrıldı. Hemokültüründe üreme olan hastalar “çalışma grubu”nu hemokültüründe üreme olmayan ve sepsis ekarte edilen hastalar ise “kontrol grubu”nu oluşturdu. Hemokültüründe üreme olmayan ancak klinik sepsis tanısı konan hastalar da “çalışma grubu”na alındı. Klinik sepsis tanısı; sepsis semptom ve bulguları olması şartı ile aşağıda belirtilen kriterlerden en az 2 tanesi mevcut olan hastalara konuldu.

- Töllner skoru ≥ 10
- Hematolojik bulgu varlığı [lökositoz (doğumda lökosit sayısının >25000 , 12-24 saatte >30000 , 2 günden sonra >21000), lökopeni (<5000), trombositopeni, (<100000) I/T oranı $\geq 0,2$]

- CRP yüksekliği (>0,8 mg/dl)

Töllner Skorlaması

Puan	0	1	2	3
Deri renginde değişiklik	Yok		Orta	Belirgin*
Periferik dolaşım bozukluğu	Yok		Bozuk	Belirgin
Hipotoni	Yok	Orta	Belirgin	
Apne	Yok	Var		
Respiratuar distress	Yok	Var		
Hepatomegali	Yok	>4cm		
GİS bulgusu	Yok	Var		
Lökosit sayısı	Yok	Lökositoz		Lökopeni
Sola Kayma	Yok		Orta	Belirgin
Trombositopeni	Yok		Var	
Metabolik asidoz	Normal	>7,2	<7,2	

* 4 puan verilir

Hamilelik, doğum ve maternal enfeksiyonlar ile ilgili veriler toplandı. Gruplara göre erken ve geç sepsis olarak ayrıldı ve cinsiyet dağılımı özelliklerine göre gruplar karşılaştırıldı. Gruplara göre risk faktörleri karşılaştırıldı. Töllner sepsis skorum bulgularının gruplara göre dağılımı karşılaştırıldı. Kültürde izole edilen bakterilerin dağılımı gösterildi. Erken ve geç sepsis olguları kültür pozitifliği ve mortalite yönünden karşılaştırıldı. Gruplara göre mortalite ve Töllner Sepsis Skoru dağılımına bakıldı. Çalışma grubunda töllner skor düzeylerine göre laboratuvar bulguları karşılaştırıldı. Gruplara göre hematolojik ve klinik bulgular değerlendirildi. Gruplara göre akut faz reaktanları ve hematolojik parametrelerin dağılımı karşılaştırıldı. Kan kültürü pozitif/negatif sepsislilerde laboratuvar bulgularının dağılımı karşılaştırıldı. Gruplara göre CRP ve WBC pozitifliği değerlendirildi. Çalışma ve kontrol gruplarında CRP düzeyleri karşılaştırıldı. Çalışma ve kontrol gruplarında seri (0, 3 ve 7-10 günlerde) CRP ve WBC ölçümleri karşılaştırıldı ve yorumlandı.

Çalışma Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kuruluşun'dan 07.05.2009 tarih ve 54 sayılı onayı alınarak yapıldı.

Laboratuvar İncelemeleri

Kan kültürü: Antibiyoterapi başlamadan önce her olgudan kan kültürü alındı. 0,5-1 ml'lik venöz kan, pediatrik BACTEC kültür vasatlarına ekildi. Vasatlar BACTEC 9120 (Becton Dickinson, USA) hemokültür cihazının etüvüne konuldu. Örnekler her gün üreme yönünden kontrol edildi. Üreme olanlardan ekim yapılarak mikroorganizma identifiye edilip, antibiyogram yapıldı. Kültür negatif diyebilmek için en az 7 gün etüvde bekletildi.

BOS kültürü: Lomber ponksiyonla alınan beyin-omurilik sıvısı kültür vasatına ekildi. Üreme olanlarda mikroorganizma saptanarak antibiyogram yapıldı. Ayrıca BOS'ta glukoz, protein, klor düzeyleri değerlendirildi.

Hemogram: Lökosit sayısı, hemoglobin ve trombosit gibi hematolojik parametrelerin tespiti için yaklaşık 1 cc venöz kan, K3 EDTA içeren hemogram tüpüne alındı. Hemogram sayımı, Beckman Coulter LH 780 cihazında otomatik olarak yapıldı. Lökosit sayısı, $\geq 25000 /\text{mm}^3$ lökositoz, $\leq 5000 /\text{mm}^3$ lökopeni, trombosit sayısı $\leq 100000 /\text{mm}^3$ trombositopeni olarak kabul edildi.

Periferik Yayma: Periferik yayma için hasta yenidoğanların parmak ucundan alınan bir damla kan, lam üzerine konup ince bir şekilde yayılıp kurutuldu. May-Grünwald ve Giemsa ile boyandıktan sonra periferik yaymalar mikroskop ile $\times 100$ 'de incelendi, 100 tane lökosit sayılıp I / T oranı hesaplandı. I / T oranının ≥ 0.2 olması patolojik kabul edildi.

CRP düzeyi: Akut faz reaktanları için 2 -3 cc kan kuru tüpe alındı. Kuru tüp içindeki kan 3500 devir/dak.'da 5 dakika çevrildi ve serumu ayrıldı. CRP için Beckman Coulter cihazında uygun kit kullanılarak immunnefelometrik yöntemle CRP düzeyleri kantitatif olarak belirlendi. 0,8 mg/dl üzerindeki değerler anlamlı kabul edildi.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 17 (Statistical Package for Social Science) paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Ölçümlerdeki değer ortalamaları arasındaki fark tekrarlanan ölçümlerde varyans analiz ile test edildi. Parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Benforroni düzeltmeli eşleştirilmiş iki grup arasındaki farkın t testi ile karşılaştırmalar yapıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi, Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ çok anlamlılık $p<0,01$ ve ileri düzeyde anlamlılık $p<0,001$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Bu çalışma, klinik olarak sepsis düşünülen, yaşları 1 -28 gün arasında değişen 80 yenidoğan üzerinde yapılmıştır. Olguların demografik özelliklerine göre dağılımı Tablo X’da görülmektedir.

Tablo X. Demografik özelliklerine göre grupların karşılaştırılması

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	p*
	Ort±SD	Ort±SD	
Gestasyon Haftası	33,45±4,47	34,32±389	0,354
Ağırlık(gr)	2153,75±1037,52	2176,5±807,95	0,913
Yaş (gün)	7,67±5,36	3,57±3, 72	0,001

*Student t testi

Tablo X’da görüldüğü gibi gruplara göre gestasyon haftaları ve tartı dağılımları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$). Gruplara göre yaş ortalamaları istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Tablo XI. Gruplara Göre Erken ve Geç Sepsis ve Cinsiyet Dağılımı

		Çalışma n (%)	Kontrol n (%)	p ⁺ X ² = 0,203 p= 0,652
Erken Sepsis	Kız	7 (17,5)	16 (40)	
	Erkek	11 (27,5)	16 (40)	
Geç Sepsis	Kız	9 (22,5)	3 (7,5)	
	Erkek	13 (32,5)	5 (12,5)	

⁺ Ki-kare testi

Tablo XI’de görüldüğü gibi bu çalışmada, 16’sı kız (%40) ve 24’ü erkek (%60) olan 40 olgunun oluşturduğu çalışma grubu ile 19’u kız (% 47,5) ve 21’i erkek (% 52,5) olan 40 olgunun oluşturduğu kontrol grubu karşılaştırılmıştır.

Çalışma ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımları yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo XII’de çalışma ve kontrol gruplarındaki risk faktörleri dağılımları görülmektedir.

Tablo XII. Gruplara Göre Risk Faktörlerinin Dağılımı

Risk Faktörleri		Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	P
		n (%)	n (%)	
Gestasyon Haftası	<37	30 (75)	30 (75)	1,00 ⁺
	≥37	10 (25)	10 (25)	
Tartı (gr)	≤2500	26 (65)	28 (70)	0,811 ⁺
	>2500	14 (35)	12 (30)	
EMR Varlığı	Var	7 (17,5)	15 (37,5)	0,08 ⁺
	Yok	33 (82,5)	25 (62,5)	
Annede İYE	Var	4 (10)	4 (10)	1,00 ⁺⁺
	Yok	36 (90)	36 (90)	
Anneye Steroid Uygulanması	Var	22 (55)	10 (25)	0,012 ⁺
	Yok	18 (45)	30 (75)	
Prenatal Hikaye	Var	21 (52,59)	13 (32,5)	0,113 ⁺
	Yok	19 (47,5)	27 (67,5)	
Girişimsel İşlemler	Var	22 (55)	6 (15)	0,001 ⁺
	Yok	18 (45)	34 (85)	

+ Ki-kare testi

++ Fisher’s Exact testi

Tablo XII.’de görüldüğü gibi gruplara göre risk faktörlerinden gestasyon haftası, tartı, EMR varlığı, annede idrar yolu enfeksiyonu(İYE) varlığı, prenatal hikaye bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p>0,05$).

Gruplara göre anneye steroid uygulanması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunurken ($p<0,05$), girişimsel işlemler açısından istatistiksel olarak çok anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,01$).

Tablo XIII’de Töllner sepsis skorlaması kriterlerinin çalışma ve kontrol grubundaki dağılımları görülmektedir.

Tablo XIII. Töllner Sepsis Skorlama Bulgularının Gruplara Göre Dağılımı

Parametre	Çalışma Grubu n=40 (%)	Kontrol Grubu n= 40 (%)	Toplam n=80 (%)	p⁺
Periferik dolaşım bozukluğu	39 (%97,5)	34 (%85)	73 (%91,25)	0,04
Hipotoni	39 (%97,5)	34 (%85)	73 (91,25)	0,04
Deri renginde değişiklik	37 (%92,5)	38 (%95)	75(%93,75)	0,644
Apne	31 (%77,5)	25 (%62,5)	41 (% 51,25)	0,223
Bradikardi	31 (%77,5)	23(%57,5)	54 (%67,5)	0,095
GİS bulgusu	28 (%70)	20 (%50)	48 (%60)	0,110
Sola Kayma	27 (%67,5)	15 (%37,5)	42 (%52,5)	0,014
Metabolik asidoz	19 (%47,5)	10 (%25)	29 (%36,25)	0,063
Respiratuar distress	13 (%32,5)	7 (%17,5)	20 (%25)	0,197
Lökositoz veya lökopeni sayısı	13 (%32,5)	3 (%7,5)	16 (%20)	0,005
Trombositopeni	8 (%20)	7 (%17,5)	15 (%18,75)	1,00
Hepatomegali	8 (%20)	4 (%10)	12 (%15)	0,348

⁺ Ki-kare testi

Çalışma grubunda en sık karşılaşılan klinik bulguların sırasıyla %97,5 ile periferik dolaşım bozukluğu ve hipotoni, %92,5 ile deri renginde değişiklik ve %77,5 ile apne ve bradikardi olduğu saptanmıştır. Trombositopeni ve hepatomegali ise %20 ile en az görülen klinik bulgulardır.

Kontrol grubunda ise en sık karşılaşılan klinik bulgu %95 ile deri renginde değişiklik olarak saptanmıştır. Daha sonra sırasıyla %85 ile periferik dolaşım

bozukluğu ve hipotoni ve %62,5 ile apne en sık rastlanılan bulgular olarak görülmüştür. %10 ile hepatomegali ve %7,5 ile lökositöz veya lökopeni klinik olarak en az rastlanılan bulgular olmuştur.

Tablo XIV. Kültürde İzole Edilen Bakterilerin Dağılımı

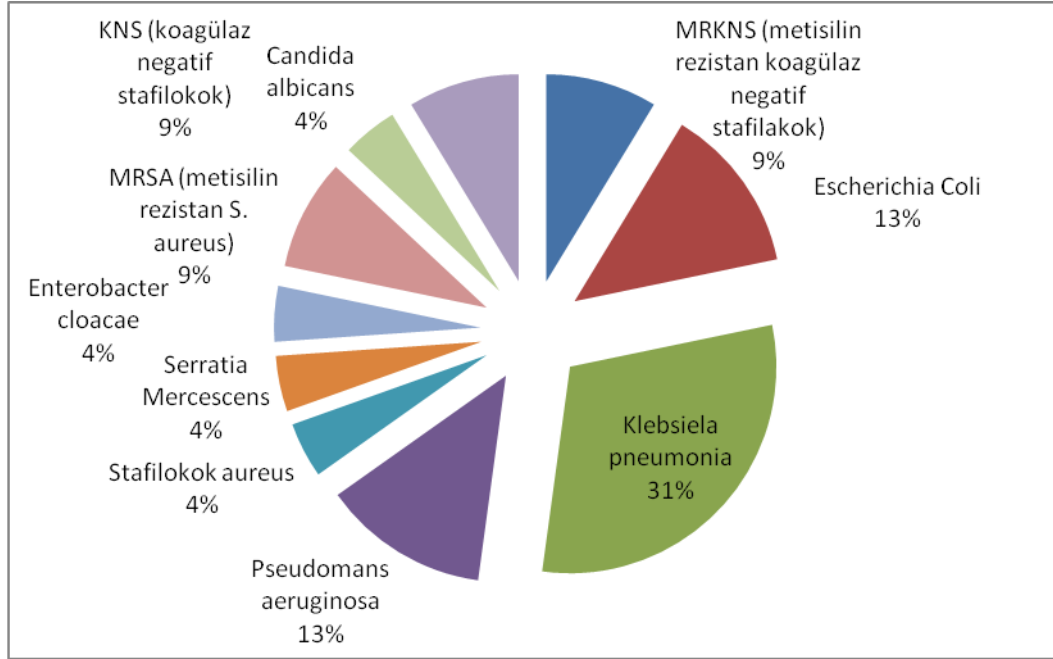
Bakteri Türü	Kan Kültürü	İdrar Kültürü	BOS Kültürü	Diğer Kültür	Toplam n(%)
Klebsiela pneumonia	6	1			7 (30,42)
Escherichia Coli	2	1			3 (13,04)
Pseudomans aeruginosa	1		1	1	3 (13,04)
MRKNS	2				2 (8,70)
KNS	2				2 (8,70)
MRSA	1			1	2 (8,70)
Enterobacter cloacae	1				1 (4,35)
Stafilokok aureus	1				1 (4,35)
Candida albicans	1				1 (4,35)
Serratia Mercescens				1	1 (4,35)
Toplam	17	2	1	3	23 (100)

MRKNS : Metisilin rezistan koagülaz negatif stafilokok

KNS: Koagülaz negatif stafilokok

MRSA : Metisilin rezistan S. aureus

Tablo XIV’de görüldüğü gibi çalışma grubunda alınan kültürlerde (kan, idrar, BOS ve diğer) en fazla üreyen mikroorganizma 7 olgu (%30,42) ile Klebsiela pneumonia (6 olgu kan ve 1 olgu idrar) olarak belirlenmiştir. Bunu üçer olgu (%13,04) ile E.Coli (2 olgu kan ve 1 olgu idrar) ve Pseudomans aeruginosa (biri kan, BOS ve diğer) izlemektedir. İkişer olguda (%8,70) MRKNS, KNS (2 olguda kan) ve MRSA (biri kan ve diğer) ve birer olguda ise Stafilokok aureus (kan), Serratia Mercescens (diğer), Enterobacter cloacae (kan) ve Candida albicans (kan) ürediği saptanmıştır. Üreyen mikroorganizmaların dağılımı Şekil I’de gösterilmektedir.



Şekil I. Kültürde Üreyen Mikroorganizmaların Dağılımı

Tablo XV. Erken ve Geç Sepsis Olgularında Kültür Pozitifliği ve Mortalite Yönünden Karşılaştırılması

		Erken Başlangıçlı Sepsis n (%)	Geç Başlangıçlı Sepsis n (%)	p ⁺
Kültür	Pozitif	8 (20)	15(37,50)	0,234
	Negatif	10 (25)	7(17,50)	
Mortalite	Exitus	3 (7,50)	1 (2,50)	0,204
	Şifa	15 (37,50)	21 (52,50)	

⁺Ki-kare testi

Tablo XV’de sepsis nedeniyle exitus olan olgulara bakıldığında üç hastanın (%7,50) erken sepsis ve bir hastanın (%2,5) geç sepsis nedeniyle exitus olduğu görülmüştür. Erken ve geç başlangıçlı sepsis olgularında kültür (+) ve mortalite oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05).

Tablo XVI’da çalışma grubunda erken ve geç sepsiste kan kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı gösterilmektedir.

Tablo XVI. Erken ve Geç Sepsiste Kan Kültüründe Üreyen Etkenlerin Dağılımı

Etken	Erken Sepsis	Geç Sepsis	Toplam
Klebsiella pneumonia	3	3	6
E.Coli	1	1	2
Pseudomans aeruginosa	0	1	1
KNS	0	2	2
MRSA	1	0	1
MRKNS	1	1	2
Enterobacter cloacae	0	1	1
Stafilokok aureus	1	0	1
Candida albicans	0	1	1
Toplam	7	10	17

MRKNS : Metisilin rezistan koagülaz negatif stafilokok

KNS: Koagülaz negatif stafilokok

MRSA : Metisilin rezistan stafilokok aureus

Tablo XVI’da görüldüğü gibi erken sepsiste kanda en fazla üreyen üç olgu ile Klebsiella pneumonia saptanmıştır. Daha sonra birer olgu ile E.Coli, MRKNS, MRSA ve stafilokok aureus izole edilen diğer etkenler olarak saptanmıştır.

Geç sepsiste klebsiella pneumonia 3 olgu ile kanda en fazla izole edilen etken olarak saptanırken, bunu 2 olgu ile KNS izlemektedir. E.coli, Pseudomans aeruginosa, MRKNS, Enterobacter cloacae ve Candida albicans birer olgu ile geç sepsiste kanda üreyen diğer etkenler olarak saptanmıştır.

Tablo XVII.’de çalışma ve kontrol gruplarının Töllner sepsis skor (1. günde alınan) aralıklarına göre olgu ve mortalite dağılımları görülmektedir. Gruplara göre Töllner sepsis skor aralıkları ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Tablo XVII. Gruplara göre Mortalite ve Töllner Sepsis Skoru Dağılımı

Skor	Çalışma Grubu (n) %	Kontrol Grubu (n) %	p ⁺
5-9	5 (12,5)	38 (95)	X ² = 54,77 p=0,001
≥10 puan	35 (87,5)	2 (5)	
Mortalite	4 (10)	1 (2,5)	

+ Ki-Kare testi

Çalışma grubunda Töllner skoru düzeylerine göre laboratuvar bulgularının (CRP, I/T oranı artışı ve Trombositopeni ve lökositoz veya lökopeni) dağılımları Tablo XVIII’de gösterilmektedir.

Tablo XVIII. Çalışma Grubunda Töllner Skoru Düzeylerine göre Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

	Töllner Sepsis Skoru		p ⁺
	5-9 puan (n= 5)	≥10 puan (n= 35)	
CRP Artışı (>0,8)	3	24	0,702
Lökositoz (≥25000) veya lökopeni (<5000)	1	12	0,523
I/T Oranı Artışı (>0,2)	4	24	0,602
Trombositopeni (<100000)	0	8	0,232

⁺Fisher’s exact testi

Tablo XVIII’ de sepsisli olgularda Töllner sepsis skorunun 5-9 puan ortalamasında en fazla I/T oranı (4 olgu) ve CRP (3 olgu) artışı görülürken, skorun ≥10 olması durumunda en fazla CRP (24 olgu) ve I/T oranı (24 olgu) artışı görülmektedir. CRP artışı, I/T oranı artışı, trombositopeni ve lökositoz veya lökopeni Töllner skor düzeylerine göre incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05).

Tablo XIX. Gruplara Göre Hematolojik ve Klinik Bulguların Değerlendirilmesi

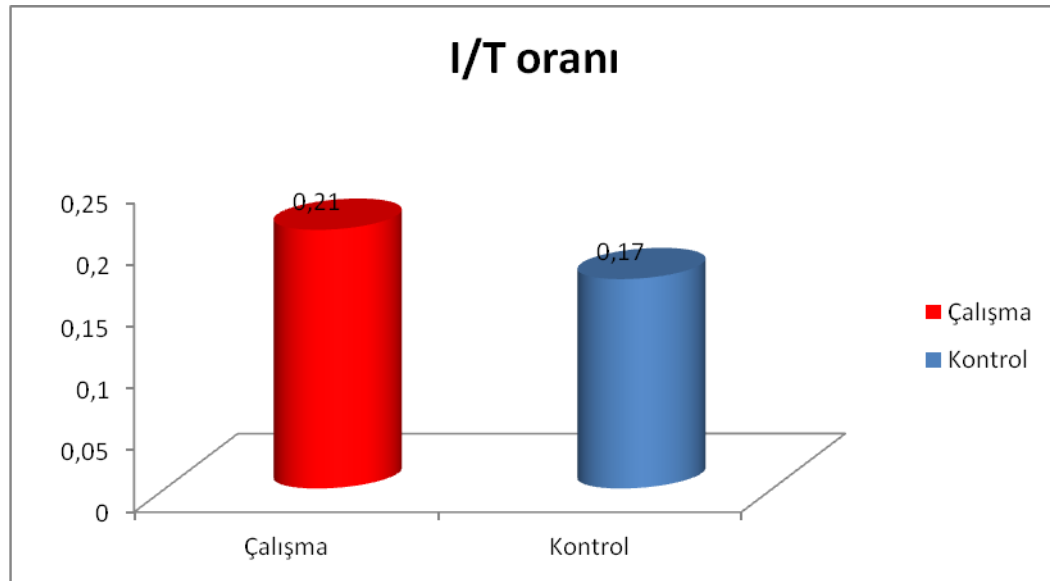
Hematolojik Parametreler	Çalışma Grubu	Kontrol grubu	p ⁺
	Ort±SD	Ort±SD	
Hemoglobin (g/dl)	13,64±2,55	15,21±3,17	0,016
WBC	15983,25±12586,50	11582,25±4962,16	0,04
Trombosit sayısı	162800±110042	278600±170563	0,001
I/T oranı	0,21±0,05	0,17±0,05	0,01
Töller Skoru	10,60±1,71	7,38±1,56	0,001

+ Student t testi

I: İmmatür nötrofil sayısı

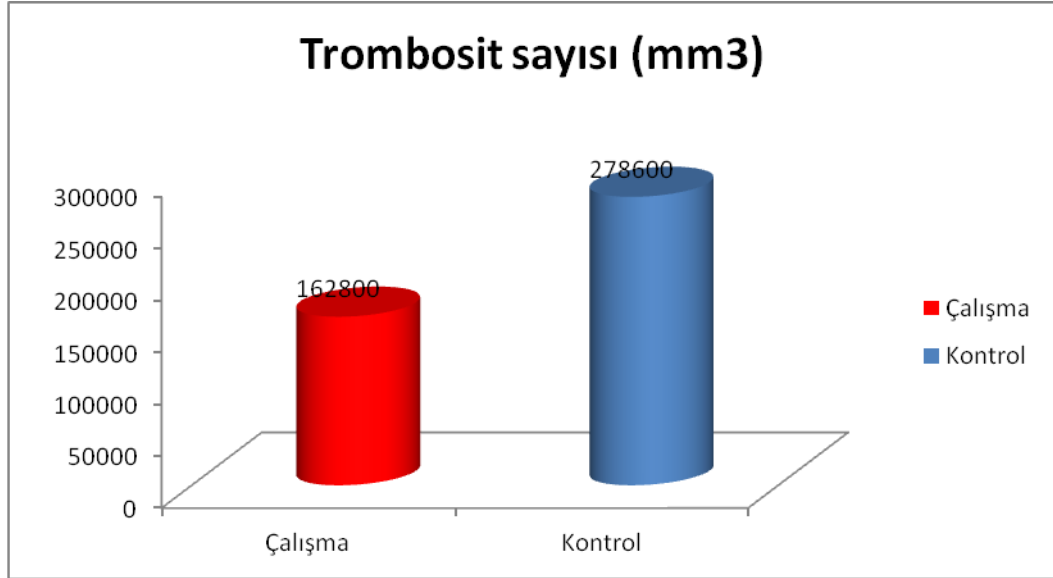
T= Total nötrofil sayısı

Tablo XIX’da görüldüğü gibi, gruplara göre hematolojik parametreler ve klinik bulgular incelendiği zaman, çalışma grubunda hemoglobin düşüklüğü ve WBC yüksekliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunurken ($p<0,05$), I/T oranı açısından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir fark bulunmaktadır ($p<0,01$) (Şekil II).

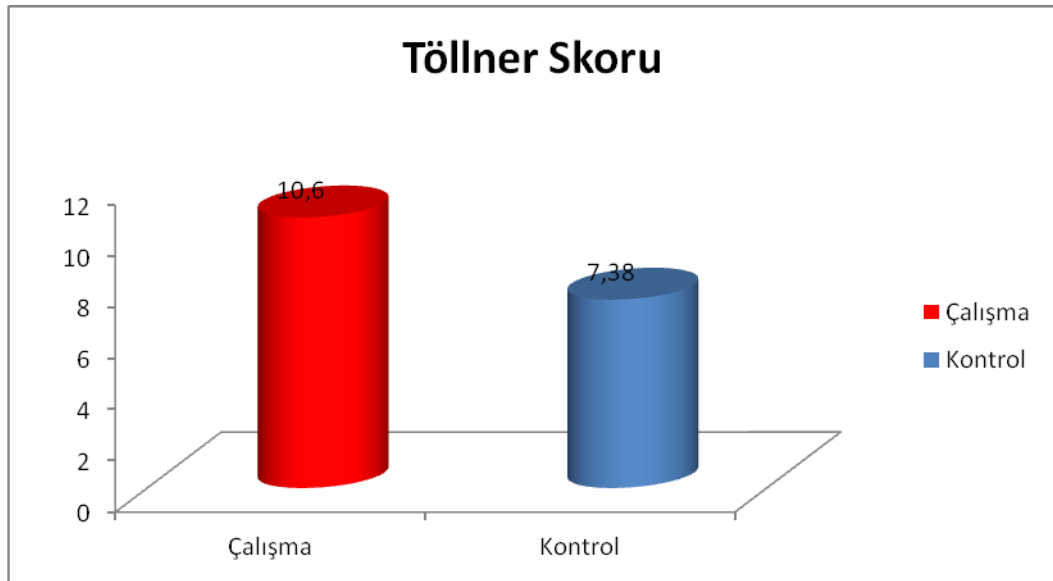


Şekil II. Gruplarda I/T Oranı Dağılımı

Çalışma ve kontrol grupları arasında, çalışma grubunda trombosit sayısı düşüklüğü ve Töller sepsis skor yüksekliği açısından ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,001$). (Şekil III ve IV).



Şekil III. Grupların Trombosit Sayısı Dağılımı



Şekil IV. Grupların Töller Skoru Dağılımı

Tablo XX’de akut faz reaktanları ve hematolojik bulguların gruplardaki dağılımı görülmektedir. Çalışma grubunda en fazla artan parametreler I/T oranı (%70) ve CRP (%67,5) olurken, kontrol grubunda en fazla artan parametre ise I/T oranı (%37,5) olarak bulunmuştur.

Tablo XX. Gruplara Göre Akut Faz Reaktanları ve Hematolojik Parametrelerin Dağılımı

Parametre	Çalışma Grubu n(%)	Kontrol Grubu n(%)	P
CRP Artışı	27 (67,5)	9 (22,5)	0,001
I/T artışı	28 (70)	15 (37,5)	0,007
Lökositoz veya lökopeni	13 (32,5)	3 (7,5)	0,012
Trombositopeni	8 (20)	7 (15)	1,00

Tablo XX’de görüldüğü gibi gruplara göre akut faz reaktanları ve hematolojik parametreler incelendiği zaman, gruplar arasında trombositopeni açısından istatistiksel olarak fark bulunmazken ($p>0,05$), yüksek I/T oranı ve lökositoz veya lökopeni açısından çok anlamlı bir ilişki ($p<0,01$) ve yüksek CRP açısından ise ileri düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,001$).

Tablo XXI’de kan kültüründe üreme olan ve olmayan sepsis olgularında laboratuvar bulgularının dağılımları incelenmiştir. Kültür (+) ve Kültür(-) grupları arasında CRP artışı, I/T oranı artışı, Töller skor artışı (≥ 10), trombositopeni ve lökositoz veya lökopeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo XXI. Kan Kültürü Pozitif/Negatif Sepsislilerde Laboratuvar Bulgularının Dağılımı

	Kan Kültür (+)	Kan Kültür (-)	p ⁺
	n(%)	n(%)	
CRP artışı	11 (64,7)	16 (69,6)	1,00
I/T oranı artışı	12(70,6)	16 (69,6)	1,00
Skor (≥ 10)	13 (76,5)	22 (95,7)	0,07
Lökositoz veya lökopeni	3 (17,5)	10 (43,5)	0,167
Trombositopeni	4 (23,5)	4 (17,4)	0,631

+ Student t testi

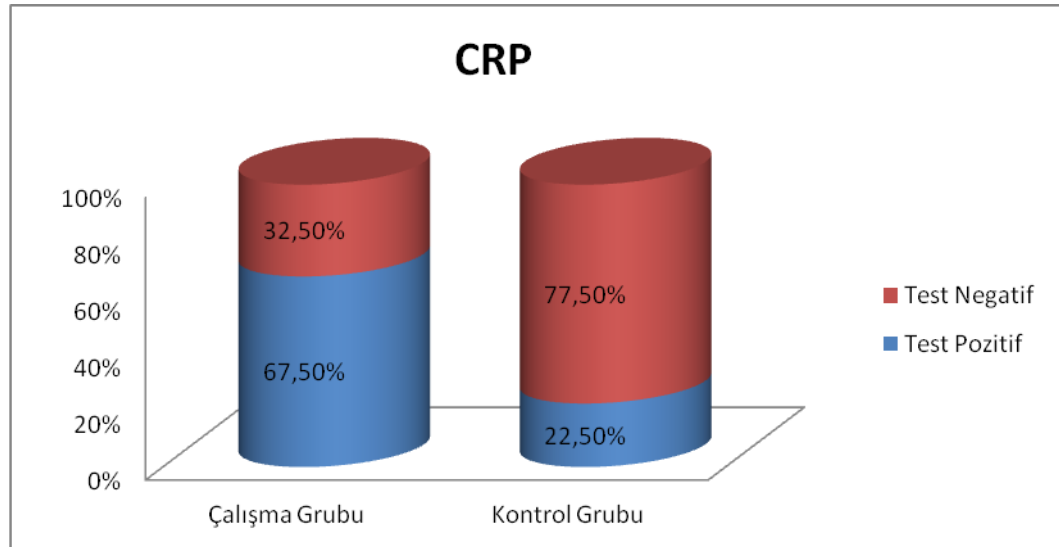
Tablo XXII’de her iki grupta da CRP ve WBC test sonucu pozitif/negatifliği dağılımları görülmektedir. Çalışma ve kontrol grupları arasında CRP test sonucu pozitiflik oranı bakımından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$) (Şekil V).

Tablo XXII. Gruplara göre CRP ve WBC Pozitifliğinin Değerlendirilmesi

		Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	P
		n (%)	n (%)	
CRP	Test Pozitif ($>0,8\text{mg/dl}$)	27 (67,5)	9 (22,5)	0,001+
	Test Negatif ($\leq 0,8\text{mg/dl}$)	13 (32,5)	31 (77,5)	
WBC	Test Pozitif ($\geq 25000\text{mm}^3$)	9 (22,5)	0	0,001++
	Test Negatif ($<25000\text{mm}^3$)	31 (77,5)	40 (100)	

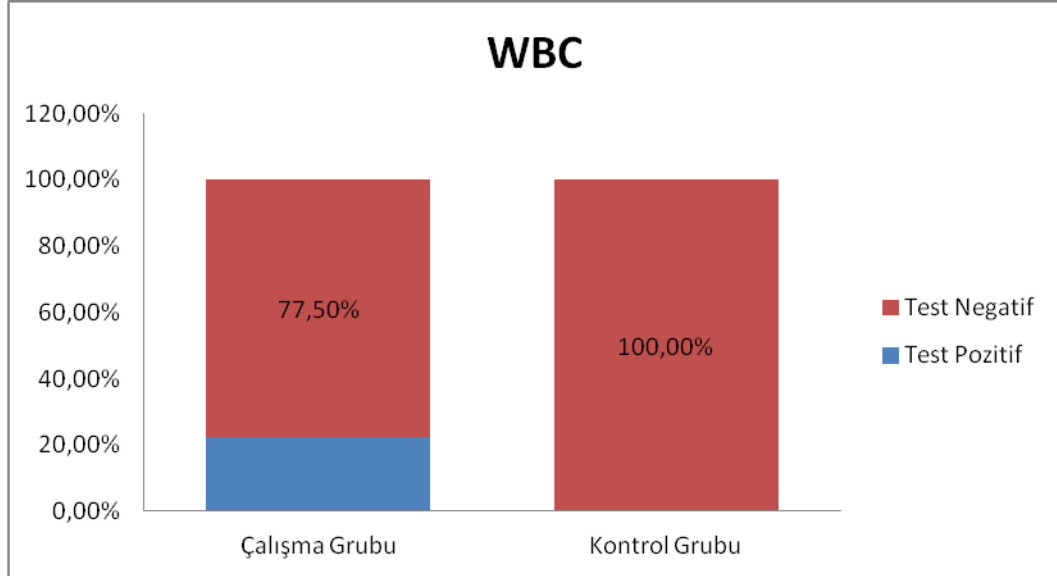
+Ki-Kare Testi

++ Fisher’s exact testi



Şekil V. Gruplara Göre CRP Test Sonuç Değerlerinin Dağılımı

Çalışma ve kontrol grupları arasında WBC pozitifliği (≥ 25000), bakımından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,001$) (Şekil VI).



Şekil VI. Gruplara Göre WBC Değerlerinin Dağılımı

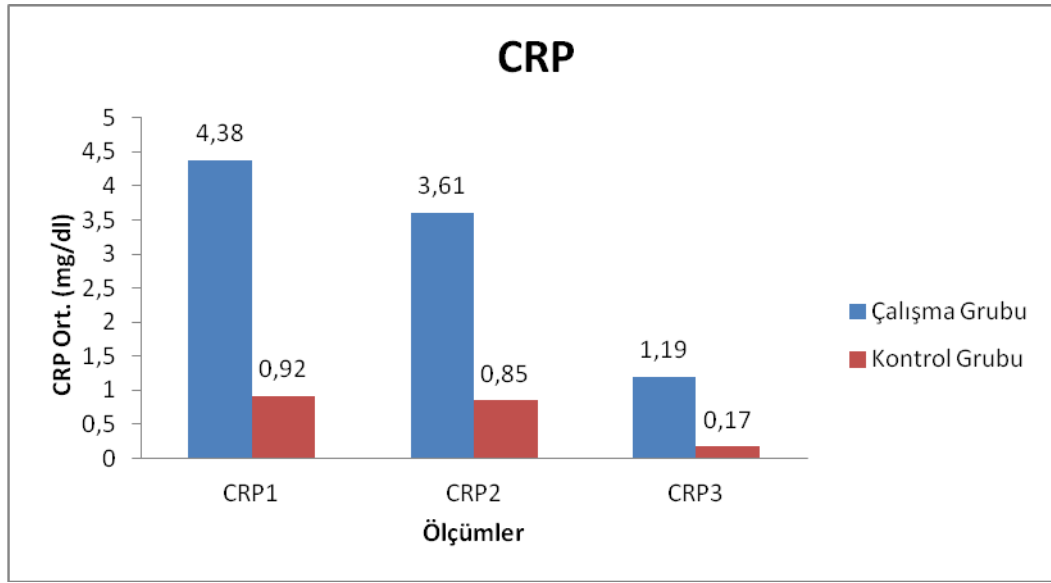
Çalışma ve kontrol grubunda tedavi öncesi ve sonrası ölçülen seri CRP düzeyleri ortalamalarının değişimi Tablo XXIII ve Şekil VII’de gösterilmiştir.

Tablo XXIII. Çalışma ve Kontrol Gruplarında CRP Düzeylerinin Karşılaştırılması

Ölçümler	Çalışma Grubu Ort±SD	Kontrol Grubu Ort±SD
CRP1 (1. günde)	4,38±6,27	0,92±1,59
CRP2 (3. günde)	3,91±5,77	0,85±2,50
CRP3 (7-10. Günde)	1,19±1,95	0,17±1,14
Wilks Lambda (λ) = 0,826 p<0,001		

Tablo XXIII’de görüldüğü gibi çalışma grubunda tedavi öncesi 1. günde ölçülen CRP ortalaması 4,38±6,27, tedavi başladıktan sonraki 3. günde ölçülen CRP ortalaması 3,91±5,77 ve 7-10. günde ölçülen CRP ortalaması 1,19±1,95 olarak saptanmıştır. Kontrol grubundaki olguların tedavi öncesi 1. günde ölçülen CRP ortalaması 0,92±1,59, tedavi başladıktan sonraki 3. günde ölçülen CRP

ortalaması $0,85 \pm 2,5$ ve 7-10. günde ölçülen CRP ortalaması $0,17 \pm 1,14$ olarak saptanmıştır. Ölçümlerdeki değer ortalamaları arasındaki fark tekrarlanan ölçümlerde varyans analiz ile test edilmiştir. Mauchly Sphercity Test p değeri ($p < 0,05$) önemli olduğu için Wilks' Lambda değeri (0,826) kullanılmıştır. Analiz sonucunda $\alpha = 0,05$ önem düzeyinde çalışma ve kontrol grupları arasında ölçümlere göre değer ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur.



Şekil VII. Çalışma ve Kontrol Gruplarında CRP Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tedavi öncesi ve sonrası CRP ölçümlerindeki değerler Benforroni düzeltmeli eşleştirilmiş iki grup arasındaki farkın t testi ile karşılaştırmaları yapılmıştır (Tablo XXIV).

Tablo XXIV. Çalışma ve Kontrol Gruplarında Seri CRP Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Ölçümler	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu	
	Ort±SD	(p ⁺)	Ort±SD	(p ⁺)
CRP1 – CRP2	0,47±3,22	0,359	0,074±2,06	0,822
CRP2 – CRP3	2,72±5,11	0,002	0,68±2,51	0,095
CRP1 - CRP3	3,19±6,15	0,002	0,75±1,59	0,005

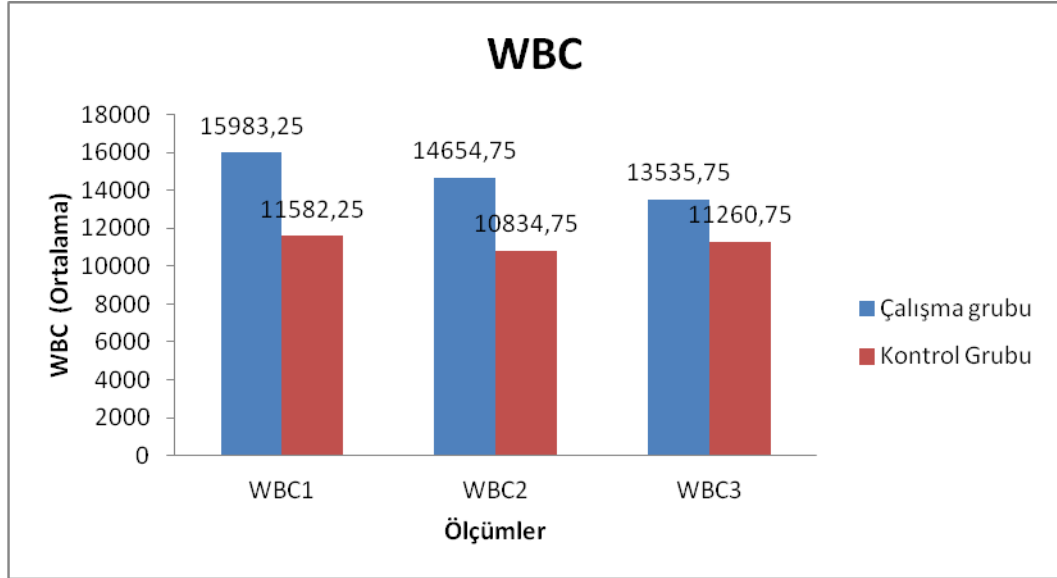
Tablo XXIV’de her bir grupta antibiyotik tedavisine cevabının değerlendirilmesinde CRP düzeylerindeki değişiklikler karşılaştırılmıştır. Çalışma grubunda 1. ile 2. CRP seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken, 1. ile 3. CRP seviyeleri ve 2. ile 3. CRP seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır. Kontrol grubunda 1. ile 2. CRP seviyeleri arasında ve 2. ile 3. CRP seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0,05$), 1. ile 3. CRP seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır ($p<0,05$).

Çalışma ve kontrol grubunda tedavi öncesi ve sonrası ölçülen seri WBC düzeyleri ortalamalarının değişimi Tablo XXV ve Şekil VIII’de gösterilmiştir.

Tablo XXV. Çalışma ve Kontrol Grubunda Seri WBC Değerleri

Ölçümler	Çalışma Grubu Ort±SD	Kontrol Grubu Ort±SD
WBC 1 (1. günde)	15983,25±12586,50	11582,25±4962,16
WBC 2 (3. günde)	14654,75±12973,36	10834,75±4365,07
WBC 3(7-10. Günde)	13535,75±9826,18	11260,75±3619,06
Wilks Lambda (λ) = 0,942		p<0,004

Tablo XXV’ de görüldüğü gibi çalışma grubunda tedavi öncesi 1. günde ölçülen WBC ortalaması 15983,25±12586,50, tedavi başladıktan sonraki 3. günde ölçülen WBC ortalaması 14654,75±12973,36 ve 7-10. günde ölçülen WBC ortalaması 13535,75±9826,18 olarak saptanmıştır. Kontrol grubundaki olguların tedavi öncesi 1. günde ölçülen WBC ortalaması 11582,25±4962,16, tedavi başladıktan sonraki 3. günde ölçülen WBC ortalaması 10834,75±4365,07 ve 7-10. günde ölçülen WBC ortalaması 11260,75±3619,06 olarak saptanmıştır. Ölçümlerdeki değer ortalamaları arasındaki fark tekrarlanan ölçümlerde varyans analiz ile test edilmiştir. Mauchly sphericity test p değeri ($p<0,05$) önemli olduğu için Wilks’ Lambda değeri (0,942) kullanılmıştır. Analiz sonucunda $\alpha = 0,05$ önem düzeyinde çalışma ve kontrol grupları arasında ölçümlere göre değer ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur.



Şekil VIII. Çalışma ve Kontrol Gruplarında WBC Düzeyleri Karşılaştırılması

İleri analizinde tedavi öncesi ve sonrası WBC ölçümlerindeki değerler Benforroni düzeltmeli eşleştirilmiş iki grup arasındaki farkın t testi ile karşılaştırmaları yapılmıştır (Tablo XXVI).

Tablo XXVI. Çalışma ve Kontrol Gruplarında Seri WBC Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Ölçümler	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu	
	Ort±SD	(p ⁺)	Ort±SD	(p ⁺)
WBC1 – WBC2	1328,5±5825,23	0,157	747,50±3444,22	0,178
WBC2 – WBC3	1119±7623,80	0,359	426± 3470,77	0,442
WBC1 - WBC3	2447,5±8134,63	0,064	321,5±4714,71	0,669

Tablo XXVI’da her bir grupta antibiyotik tedavisi cevabının değerlendirilmesinde WBC seviyelerindeki değişiklikler karşılaştırılmıştır. Çalışma grubunda 1. ile 2. WBC, 1. ile 3. WBC seviyeleri ve 2. ile 3. WBC seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$). Kontrol grubunda 1. ile 2. WBC, 1. ile 3. WBC seviyeleri ve 2. ile 3. WBC seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Laboratuvar bulgularının sensitivite ve spesifite ile pozitif ve negatif prediktif değerleri çalışma ve kontrol gruplarına göre incelendi. Elde edilen değerler Tablo XXVII’de özetlenmiştir.

XXVII. Laboratuvar Bulgularının İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Parametre	Sensitivite	Spesifisite	PPD ⁺	NPD ⁺⁺
CRP	%67,5	%77,5	%75	%70,5
Lökositoz veya lökopeni	%32,5	%92,5	%51,25	%57,81
I/T oranı	%70	%62,5	%65,12	%67,57
CRP ve I/T oranı	%57,5	%85	%79,31	%66,67
CRP ve lökositoz veya lökopeni	%25	%95	%83,33	%55,89

⁺Pozitif Prediktif değer

⁺⁺Negatif prediktif değer

Tablo XXVII’de görüldüğü gibi CRP’nin sensitivitesi %67,5, spesifitesi %77,5, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla %75 ve %70,5 olarak saptanmıştır. Lökositoz veya lökopeni’nin sensitivitesi %32,5, spesifitesi %92,5 pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla %51,25 ve %57,81 olarak saptanmıştır. I/T oranı’nın sensitivitesi, spesifitesi, PPD ve NPD sırasıyla %70, %62,5, %65,12 ve %67,57 bulunmuştur. İki tanı parametresi birlikte alındığında, sensitivite, spesifite, PPD ve NPD’leri CRP ve I/T oranı için sırasıyla %57,5, %85, %79,31 ve %66,67 ve CRP ve Lökositoz veya lökopeni için sırasıyla %25, %95, %83,33 ve %55,89 olarak bulunmuştur. Yenidoğan sepsisinin tanısı ve izleminde CRP ve I/T oranı WBC’ye göre daha anlamlı parametreler olarak değerlendirilmiştir.

TARTIŞMA

Yenidoğan sepsisi, yaşamın ilk bir ayında bakteriyemi ile birlikte olan ve enfeksiyona sistemik bulguların da eşlik ettiği klinik bir sendromdur (2). Neonatal sepsis insidansı 1–8/1000 canlı doğumdur (19). Neonatal Sepsis, antimikrobiyal tedavideki yeni gelişmelere ve destekleyici tedavideki ilerlemelere rağmen, yenidoğanlarda (özellikle prematüre ve düşük doğum ağırlıklı olanlarda) mortalite ve morbidite nedenleri arasında önemli yer tutmaktadır (7). Tanısındaki zorluklar; mevcut klinik bulgularının nonspesifik olması ve tedavide meydana gelecek gecikmenin mortalite ve morbiditesini artırması bu sorunu daha da önemli bir hale getirmektedir.

Yenidoğan döneminde sepsisin klinik bulguları nonspesifik olup, kesin tanı vücut sıvılarından özellikle de kandan ajan patojenin üretilmesi esasına dayanır. Kesin tanı kriteri olan kan kültürü üremesi tüm hastalarda sağlanamamakta aynı zamanda sonuçlar en az 24-48 saat sonra elde edilebilmektedir (7,15,101). Bu durumda tanı daha çok klinik deneyim ve diğer erken yardımcı tanısal testlere dayanarak konulur. Şüpheli her bebeğe kültür çıkana kadar antibiyotik tedavisi başlanmaktadır. 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 (3).

Neonatal sepsisin tanısında yeni ve etkili laboratuvar testlerine ihtiyaç vardır. Ancak günümüzde erken dönemde yenidoğan sepsisin tanısında kullanılabilecek duyarlılığı ve özgünlüğü yüksek bir test henüz bulunmamıştır. Bu amaçla birçok hematolojik ve biyokimyasal tanı göstergelerinin tek başlarına veya birlikte etkinlikleri araştırılmaktadır (101,102).

Kan kültürünün geç çıkması ve her hastada pozitif sonuç vermemesi nedeniyle yenidoğan sepsisi tanısının konmasında yardımcı tanı yöntemleri ortaya çıkmıştır. WBC ve Töller sepsis skorlaması klinikte sıklıkla kullanılan yardımcı

tanı yöntemlerinden ikisidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda neonatal sepsis tanısında CRP'nin rolü önem kazanmıştır. Bu nedenle yenidoğan sepsisin tanısında Töller skorlaması ile CRP ve WBC'nin karşılaştırılması amacıyla bu çalışma yapılmıştır.

Term erkek bebeklerin sepsis insidansı term kız bebeklerden iki kat daha fazladır (7,37). Fakat bu fark düşük doğum ağırlıklı bebeklerde çok belirgin değildir (39). Çalışmamızda sepsis saptanan (çalışma grubu) 40 olgunun 16'sı (%40) kız, 24'ü (%60) erkekti (Tablo 10). Erkek/kız oranı 1,5 olarak saptanmıştır. Çalışma grubu olgularının ortalama gestasyon haftası $33,45 \pm 4,47$ ve tartı ortalaması $2153,75 \pm 1037,52$ olarak bulunmuştur. Fakat sepsis ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Bu sonuçlar göz önüne alındığında, erkek lehine bir farkın oluşmadığı ve Yıldırım (4), Değer (103) ve Aksoy'un (1) çalışmaları ile benzer bulunmuştur.

Neonatal sepsiste maternal ve neonatal birçok risk faktörü vardır. Bu risk faktörlerinin bir ya da birçoğu bir arada görülebilir. Yenidoğan sepsisinde en önemli risk faktörü prematürite ve düşük doğum ağırlığı olarak saptanmıştır. Preterm yenidoğanlarda doğum tartısı azaldıkça sepsis riski ve sepsise bağlı mortalite hızı artmaktadır (42). Yenidoğan sepsiste annede EMR varlığı %1-2 iken prematürelerde bu oran %4-6'a kadar çıkmaktadır (7). Perk (104) 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. Aynı çalışmada kan/veya kan ürünü transfüzyonu olarak girişimsel işlemler sonrasında geç sepsis oranı %82,4 bulunmuştur. Haque ve ark.'larının (105) çalışmasında erken sepsiste doğumda resüsitasyon uygulamaları (%83), EMR (%46) ve GBS (%29) ve geç sepsiste ise İV kateter varlığı (%98), TPN (%88) en önemli risk faktörleri olarak bildirmiştir.

Kamath ve ark. (106) yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yaptıkları çalışmada nozokomiyal enfeksiyonların en önemli risk faktörleri olarak prematürite, düşük doğum ağırlığı, invaziv girişimler ve hastanede kalış süresinin artması olarak rapor etmişlerdir.

Çalışmamızda, sepsis grubunun % 75'i preterm ve % 25 term ve %65'i düşük doğum ağırlıklı bebekler (≤ 2500 gr) olarak saptandı. Çalışmamızda sepsis grubundaki risk faktörlerinin %17,5'inde EMR, %10'unda annede İYE, %52,59'unda prenatal hikaye ve %55'inde annede steroid uygulaması ve girişimsel işlemler saptanmıştır. Sepsis ve kontrol grupları arasında risk faktörlerinden gestasyon haftası, tartı, EMR varlığı, annede İYE varlığı, prenatal hikâye yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0.05$). Anneye steroid uygulanması ve girişimsel işlemler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır ($p<0,05$) (Tablo 12). Yenidoğan yoğun bakım ünitemizde yatan ve çalışmaya aldığımız hastaların her iki grupta da çoğunluğunun prematüre olması ve bunun sonucunda düşük doğum ağırlığı, doğum öncesinde anneye steroid uygulanması, girişimsel işlemlere(kateter, endotrakeal tüp, elektrod vs.) maruz kalması bu sonuçta etkili olmuştur. Diğer yandan EMR ve annede İYE olan vaka sayımızın az olmasının da gruplar arasında bu açıdan fark olmaması sonucunu doğurduğunu düşünmekteyiz.

Neonatal sepsis erken (ilk 7 gün) ve geç sepsis(7-30) olmak üzere iki şekilde sınıflandırılır. Çalışmamızda sepsisli bebeklerin %45'i erken neonatal sepsis, %55'i geç neonatal sepsis olarak saptandı. Ülkemizde yapılan çalışmalarda Bulut ve ark.'ları (9) %60,7 erken sepsis, %39,3 geç sepsis, Aygün ve ark.'ları (107) %70 erken sepsis, %30 geç sepsis, Aksoy ve ark.'ları (1) %38,7 erken sepsis, %61,3 geç sepsis ve Gürsu (101) %46,6 erken sepsis, %53,4 geç sepsis olarak rapor etmişlerdir. Bulut ve ark.'ları (9) ve Aygün ve ark.'nın(107) yaptığı çalışmada erken sepsis oranı daha yüksek bulunurken, çalışmamızla birlikte diğer çalışmalarda geç sepsis oranı daha yüksek bulunmuştur.

Sepsisin kesin tanısı etken mikroorganizmanın kan kültüründe üretilmesiyle konur. Yenidoğan sepsisin tanımlanmasında kan kültürünün sensitivitesinin en fazla %50-80 olduğu bilinmesine rağmen bazı çalışmalarda %6-81 gibi sonuçlar bildirilmektedir (2,3,7,9). Hatta çok ağır sepsisi olan yenidoğanlarda bile ancak % 80 üreme saptanabildiği görülmüştür (2,7). Çalışmamızda sepsisli 40 olgunun 17'sinde (%42,5) kan kültüründe üreme olmuştur. Bulut ve ark.'ları (9) %66,7, Meral ve ark.'ları (23) %57,1 ve Perk (104) %72,5 olarak hemokültür pozitif

oranı olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda diğer çalışmalara göre hemokültür pozitifliğinin düşük olmasının sebebi 6 olguda hemokültür negatifliğinin olmaması ancak idrar, BOS ve diğer kültürlerde (yara v.s.) üreme olması olarak düşünmekteyiz.

Çalışmamızda 17 kan kültürü pozitifliğinin %41,18'i erken sepsis ve %58,82'i geç sepsisli olgular da saptanmıştır (Tablo 16). Bulut ve ark.'ların (9) çalışmasında; 117 sepsisli yenidoğanda 78 kan kültürü pozitifliğinin %60,7'si erken sepsiste, %39,3'ü ise geç sepsiste saptanmıştır. Perk'in (104) çalışmasında; 257 sepsisli yenidoğanda 187 hemokültür pozitif olgudan, ilk 7 gün olarak tanımlanan erken sepsis için %38, geç sepsis %58,3 oranında saptanmıştır.

Çalışmamızda diğer bildirilen verilerde olduğu gibi hemokültür pozitifliği oranı geç sepsiste erken sepsise göre fazla saptanmıştır. Bulut ve ark.'larının (9) çalışmasının ilginç yönü erken sepsiste hemokültür pozitifliği oranının %60,7 gibi yüksek bulunmasıydı.

Yenidoğan sepsisine yol açan bakteriler ülkeler, coğrafi bölgeler arasında ve aynı coğrafi bölgede de değişik zaman dilimlerinde farklılıklar göstermektedir (6,37). Gelişmekte olan ülkelerde erken sepsiste (yaşamın ilk haftasında gelişen sepsiste) 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 bulunduğu bildirilmiştir (108). Batı Avrupa ve ABD'de erken başlangıçlı sepsisin en sık etkeni olarak GBS'ler izole edilirken bunu sırasıyla gram (-) basiller ve daha sonra da stafilokoklar izler (6,37). 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 (109). Ülkemizde ise gebelerde GBS kolonizasyon oranları % 4 bulunmuştur (110). Perk'in (104) 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 ark.'larının (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 ark'larının (111) yaptığı çalışmada erken sepsiste en yaygın etkenler olarak E. Coli (%26,8), KNS (%17,4) ve GBS %9,4) olarak rapor edilmektedir. Stoll ve ark'larının (112) yapmış olduğu kohort çalışmada ise E.Coli'nin erken başlangıçlı sepsislerin %44'ünden sorumlu olduğu bildirilmektedir.

Çalışmamızda erken sepsiste en fazla patojen etken olarak 3'er olguda Klebsiella pneumonia ve stafilokoklar üremiştir. Daha sonra 2 olguda E.Coli üremiştir. Çalışmamız gelişmiş lkelerde yapılan çalışmaların aksine gelişmekte olan lkeler ve lkemizde yapılan çalışmalarla uyumludur. Gelişmekte olan lkelerde ve lkemizde erken sepsiste Gram negatif bakterilerin en sık neden olan etken olarak bildirilmesinin nedeni olarak doğumda ve doğum sonrasında hijyenik olmayan uygulamalar nedeniyle çevreden (hastane veya toplumdan) kazanılmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Geç yenidoğan sepsisinin en sık görülen patojen etkeni koagülaz negatif stafilokoklardır (2,53). S.aureus, enterokoklar, GBS, Gram negatif bakteriler ve L.monocytogenes de geç sepsisin diğer etkenlerindendir (6,33,37). Meral ve ark.'larının (23) %46,1 KNS, %17,6 E. coli, Perk (104) %48,6 KNS, Serratia %9,2 ve Candida türü %6,4 en sık geç sepsis etkeni olarak bildirmişlerdir. Haque ve ark'larının (105) İngiltere'de yaptığı çalışmada geç sepsisin en sık etkeni olarak KNS ve E. Coli rapor edilmektedir.

Çalışmamızda geç sepsiste patojen etken olarak en sık 4 olguda stafilokoklar ve Klebsiella pneumonia (%26,7) remiştir. Daha sonra sırasıyla 3 olguda Pseudomans aeruginosa (%20) ve 1'er olguda ise E.Coli, Enterobakter cloacae ve Candida Albicans izlemiştir. Veriler diğer çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur. Geç sepsis riskini artıran ana faktörler olarak girişimsel işlemler, düşük doğum ağırlıklı preterm bebekler olduğundan dolayı sepsis riskini azaltmak için nozokomiyal enfeksiyonların kontrolünü ve önlemesini düşünmekteyiz. Çalışmamızda GBS'ler hem erken hem de geç sepsis olgularımızda izole edilememiştir.

Yenidoğan sepsisinin mortalitesi, erken sepsiste % 15-50 iken, geç sepsiste % 10-20'dir (6,36). Çalışmamızda sepsis grubunda 4 exitus olan olgunun 3'ü (%16,7) erken sepsiste ve 1'i (%4,55) geç sepsisteki olgulardır. Topuzoğlu çalışmasında (3) erken sepsiste mortalite oranının %18,1 olduğunu ancak geç sepsiste exitus olan vakasının bulunmadığını bildirmektedir. Aksoy ve ark.'ları (1) çalışmalarında mortalite oranını %61,3 erken sepsis, %51,9 geç sepsis olarak rapor etmektedirler. Sonuçlar erken neonatal sepsiste mortalitenin geç sepsise göre daha yüksek olması açısından diğer çalışmalarla benzer bulunmuştur.

Trombosit sayısı yenidoğan sepsisi tanısında çok güvenilir değildir (24). Çalışmamızda sepsis grubunda trombosit sayısı ortalaması 162800 ± 110042 olarak bulunmuş olup, Değer (103) ve Topuzoğlu'nun (1) çalışmalarına benzer şekilde sepsis ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Trombositopeni yenidoğan sepsisinin özgün olmayan ve geç bir bulgusudur (76). Ancak buna rağmen diğer hematolojik parametrelerle birlikte değerlendirildiğinde sepsis tanısında yol gösterici olabilir. Bu yüzdendir ki; sepsis erken tanısında kullanılan Rodwell ve Töllner skorlama sistemlerinde parametre olarak kullanılmaktadır. Trombositopeni ortalama 1 hafta sürer. Trombositopeninin nedeni, bakteri veya bakteriyel ürünlerin trombosit ve damar endotelini etkileyerek agregasyon ve adezyonu arttırması, ayrıca immün mekanizmalar yoluyla olan trombosit yıkımıdır (24). Gram negatif ve gram pozitif bakteriler arasında trombositopeni gelişimi açısından ilişki bulunmamaktadır (4,9). Ancak Shyamala ve ark'larının (82) yaptığı çalışmada; gram(-) bakteri enfeksiyonlarında gram(+) bakteri enfeksiyonlarına göre trombositopeni anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda neonatal sepsiste trombositopeni insidansı %10-70 arasında bildirilmektedir (4,9,82). Çalışmamızda sepsisli hastalarda trombositopeni oranı %20 olup, kontrol grubuna (278600 ± 170563) göre çalışma grubunda (162800 ± 110042) trombosit sayısı ortalaması anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p < 0,05$).

İmmatür/total nötrofil oranı (I/T) ve immatür nötrofil sayısı tanıda sıklıkla başvuru parametrelerdir (6,14,33). I/T oranı doğumda $\leq 0,16$ 'dır ve 72 saat sonra 0,12 değerine kadar düşer. Sepsisli yenidoğanlarda I/T oranı ($\geq 0,2$) yüksek

sensitiviteye sahiptir (113). Manroe ve arkadaşları (79), hayatın ilk 3 günü, I/T oranı için üst sınırı 0.16 olarak bulmuşlar ve bunun sepsis tanısındaki sensitivitesinin yüksek ancak spesifitesinin düşük olduğunu belirtmişlerdir. Aksoy ve ark.'larının (1) çalışmalarında I/T pozitifliği erken sepsis olgularında %45,8'inde ve geç sepsisli olgularında %69,6 oranında rastlanmıştır. Sepsisli yenidoğanlarda I/T oranı ortalamasını, Yıldız ve ark.'ları (114) $0,23 \pm 0,08$, Uçar ve ark.'ları $0,20 \pm 0,1$ olarak bildirmektedirler. Çalışmamızda I/T oranı sepsisli olgularda ortalama $0,21 \pm 0,05$ değerlerde olup kontrol grubuna göre çok anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,01$).

Sepsis tanısının konmasında özellikle yaşamın ilk 3 gününde, WBC'nin değerli olduğuna dair literatürde çok az kanıt mevcuttur (6,7,32). Doğumdan hemen sonra yapılan WBC'nin, enfeksiyonlu bebeğin saptanmasındaki duyarlılığı düşük olduğundan, ilk kan örneklerinin doğumdan birkaç saat sonra alınması, doğumdan hemen sonra kan alındığında da işlemin 12-24 saat sonra yinelenmesi önerilir (6,33). WBC'nin normal değerlerinin alt ve üst sınırları oldukça geniştir ve WBC bebeğin gestasyon yaşı, kan örneğinin alınma zamanı ve yeri (venöz, kapiller veya arteriyel) ve enfeksiyon dışı nedenlere bağlı olarak değişiklik gösterebilir (6,7,33). Aygün ve ark.'ları (107) WBC ortalamasını $16,500 \pm 10000$ saptamışlardır. Çalışmamızda çalışma grubunda WBC ortalamasını $15983,25 \pm 12586,50$ olup, çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0,05$).

Neonatal sepsisin lökositoz ve lökopeni ile azda olsa ilişkisi vardır. Yıldız ve ark.'larının (114) çalışmasında 47 sepsis vakasının %16'sında lökositoz veya lökopeniye rastlanmıştır. Kaynak Türkmen ve ark.'larının (115) çalışmalarında sepsisli yenidoğanlarda lökopeni %31,1, lökositoz ise %9 vakada rastlamışlardır. Garland ve Bowman (13) ise geç sepsis olgularında lökositozu %66 olarak bildirmektedirler. Çalışmamızda çalışma grubunda %22,5'inde lökositoz ve %10'unda lökopeni görülmüştür. Lökositoz veya lökopeni sepsis ve kontrol grupları arasında Topuzoğlu'nun (3) çalışmasının aksine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$).

Çalışmalar arasında anormal lökosit sayılarının sensitivitesinde %17- %90 ve spesifitesinde ise %31- %100 gibi büyük farklılıklar vardır (7,76). Yapılan bir çalışmada lökopeni (<5000)'nin sensitivitesi, spesifitesi ve pozitif prediktif değeri düşük bulunmuş ancak negatif prediktif değeri çok yüksek bulunmuştur (113). Manucha ve ark.'ları (11) WBC'nin (≤ 5000 ile ≥ 25000) sensitivitesi %57, negatif prediktif değerini %92 olarak rapor etmekle birlikte sepsis taraması için iyi bir parametre olarak bildirmektedir. Shirazi ve ark.'ları (116) WBC düşüklüğü (≤ 5000) veya yüksekliğinin (≥ 25000) sensitivitesini %35, spesifitesini %77 olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda ise lökositoz veya lökopeni sensitivitesi %32,5, spesifitesi %92,5, pozitif ve negatif prediktif değeri sırasıyla % 51,25, %57,81 olarak bulunmuştur. WBC, I/T oranı neonatal sepsis tanısı için etkili bir belirteç olmamakla birlikte klinik bulgular ve diğer yardımcı testler ile değerlendirildiğinde yararlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda tedaviye cevabın değerlendirilmesinde seri olarak ölçülen WBC değerleri (tedavi öncesi 1. günde ölçülen WBC_1 ve tedavi sonrası 3. günde WBC_2 ve 7-10 günlerde ölçülen WBC_3 değerleri) çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$) (Tablo 25, Şekil VIII). Ancak, sepsis grubunda WBC_1 ile WBC_2 , WBC_1 ile WBC_3 ve WBC_2 ile WBC_3 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). (Tablo 26) Yenidoğanlarda sepsis tanısını koyarken WBC ölçümleri önemli olmakla birlikte, tedaviye cevabın değerlendirilmesinde seri WBC ölçümlerini önemli bir parametre olarak düşünmemekteyiz.

Töller sepsis skorumaya sistemine göre; 5 puan altı (0-4) sepsis şüphesi olmayan yenidoğanları, 5-10 puan sepsis şüphesini, 10 puan üzeri ise olası sepsise işaret eder (69). Gürsu'nun (117) çalışmasında; 60 sepsisli olguyu Töller sepsis skoruna göre değerlendirdiğinde olguların % 33,3'nün normal, % 55'nin şüpheli sepsis ve % 11,7'sinin ise kesin sepsis olduğu saptanmıştır. Yani Töller sepsis skoruna göre olguların ancak % 11,7'si kesin sepsis olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca skoru normal olan olgularda mortalite oranını % 10, şüpheli sepsis olanlarda % 15,5 ve kesin sepsis olanlarda ise % 71,4 olarak bulmuştur. Bu çalışmaya göre skor arttıkça mortalite oranının da arttığı rapor edilmiştir.

Çalışmamızda sepsisli olguların %12,5'u şüpheli sepsis ve %87,5'i olası sepsis olarak bulunmuştur. Gürsu'nun (117) çalışmasına göre çalışmamızda olası sepsisli olgularının oranının yüksek olmasının nedeni olarak çalışma grubu seçimindeki kriterlerin farklı olması olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda çalışma grubunun Töller skor ortalaması $10,60 \pm 1,71$ puan olarak bulunmuş olup çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Aynı zamanda sepsis nedeniyle exitus olan 4 olgunun Töller skorları 10 ve üzerinde bulunmuştur (Tablo 17). Çalışmamızda çalışma grubunda Töller skor düzeyleri arasında CRP artışı, I/T oranı artışı, trombositopeni ve lökositoz veya lökopeni bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 18).

Uçar ve ark.'larının (10) 36 sepsis ve 36 sağlıklı yenidoğanlarda yaptıkları çalışmada; bakteriyel sepsisli yenidoğanlarda trombositopeni, yüksek I/T oranı ve granülositlerdeki toksik granülositlerin varlığı mevcut klinik bulguları doğrulamış ancak lökosit sayısında artış olmamıştır. Aynı çalışmada Töller sepsis skorlaması ile akut faz reaktanları veya hematolojik parametreler arasında herhangi bir korelasyon bulunmadığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda hemokültürde üreme olan sepsisli olgularda en fazla %76,5 Töller sepsis skor artışı (≥ 10) olmuştur. Daha sonra sırasıyla %70,6 yüksek I/T oranı ($\geq 0,2$), %64,7 yüksek CRP ($> 0,8$), %32,5 lökositoz veya lökopeni ve %20 trombositopeni olarak bulunmuştur. Hematolojik bulgular arasında en fazla duyarlılık I/T oranı yükseliği ($\geq 0,20$) ile akut faz reaktanı olarak ise yüksek CRP ($> 0,8$ mg/dl) düzeyi saptanmıştır (Tablo 21). Ünüvar ve Çoban (66) çalışmalarında hemokültürde üreme olan grupta en sık yüksek I/T oranı (%77) saptamıştır. Aynı çalışmada sepsis tanısı için hematolojik bulgular arasından yüksek I/T oranı ile yüksek CRP düzeyini yüksek duyarlılık olarak bildirmektedirler. Sriram'ın çalışmasında (113) 58 kan kültürü pozitif olan sepsisli olgularda en sık olarak %91,4 artmış CRP (> 1 mg/dl) ve %82,8 yüksek I/T oranı ($> 0,2$) görülmüştür.

C-reaktif protein yenidoğan sepsisinin tanısında çok sık kullanılan bir testtir. CRP inflamatuvar yanıtın bir parçası olarak karaciğer tarafından sentezlenen bir

akut faz reaktan proteinidir. Enfeksiyonun başlangıcından yaklaşık 4–6 saat sonra CRP salınımı başlar, 24–48 saatte pik yapar. Enflamasyonun azalmasıyla seviyesi düşmeye başlar. Yenidoğanlarda serum CRP düzeyini yükselten ana etken enfeksiyon olmakla birlikte maternal ateş, EMR, fetal distres, zor doğum, vakumla doğum ve perinatal asfiksi gibi bazı faktörler sistemik enfeksiyon olmaksızın CRP düzeyinde artışa neden olabilir ve bu nedenle CRP'nin erken sepsis için spesifitesi düşüktür. (6,7,8). Yenidoğan sepsisinde CRP'nin duyarlılığının değişik çalışmalarda %52 ile 93, özgünlüğünün ise %62 ile %97 arasında değiştiği saptanmıştır. (3,7,8,113,115). Çalışmamızda ise CRP'nin sensitivitesi %67,5 iken spesifitesi ise %77,5 ve PPD ve NPD sırasıyla %75, %70,5 olarak saptanmıştır.

Topuzoğlu'nun (3) çalışmasında; yenidoğan sepsisinin tanı ve izleminde CRP ile PCT değerlerini karşılaştırmış ve neonatal sepsiste sensitivite, spesifite PDD ve NPD PCT (cut-off 2 ng/ml) için sırasıyla (%78,5- %91,3- %89,1- %82,3) olarak belirlerken, CRP (cut-off 1 mg/dl) için bu değerler sırayla (%76,1- %80,4- %78,0- % 78,7) belirlemiştir. Döellner ve ark.'ları (90); yenidoğan sepsisi erken tanısında CRP'nin (cut-off 5 mg/dl) duyarlılığını % 63, özgüllüğünü %97 bulmuştur. Santana ve ark.'larının (118) sepsis tanısında; CRP ve sitokinlerin rolü üzerine yaptıkları çalışmalarında cut-off değer 1.52 mg/dl alınsa da CRP'nin duyarlılığı (%80) ve özgüllüğü (%92) bulmuşlardır. Yıldız ve ark.'larının (114) çalışmalarında neonatal sepsisin erken tanısında CRP (cut-off 8 mg/dl) için %87,03 sensitivite, %86,20 spesifite %85,45 PDD ve %87,71 NPD gerçekleşmiştir.

Saraçoğlu'nun (5) yapmış olduğu çalışmasında CRP'nin özgüllüğünü %93.6 bulurken, duyarlılığını ilk ölçümlerde %81 ve 24 saat sonraki duyarlılığı ise %93.8 olarak bulmuştur. Kocabaş ve ark.'larının (119) 2007 yılında yaptıkları çalışmada CRP (cut-off 10 mg/dl) için %80,8 sensitivite, %100 spesifite, %100 PPD ve %85,2 NPD bulunmuştur. Garland ve Bowman (13) yapmış oldukları çalışmada CRP sensitivitesini %94 gibi yüksek olarak göstermişlerdir. Ancak spesifitesi (67), PPD (%85) ve NPD'lerini (%86) antibiyotik tedavisinin

kesilmesinde çok düşük olarak değerlendirmişlerdir. Aynı çalışmada prediktif değerleri hem matür hem de immatür bebeklerde benzer olarak göstermişlerdir.

Berger ve ark.'larının (12) sepsis tanısında CRP ve lökosit sayısının karşılaştırıldığı çalışmada; doğumun ilk üç günündeki CRP (sensitivitesini %75, spesifitesini %86), lökopeni (%67-%90), I/T oranı (%78-%73) trombositopeni (%65-%57) ve WBC (sensitivitesini %74 spesifitesini %56) olarak bulunmuştur. Pozitif prediktif değeri CRP için ilk üç gündeki %32 ve üç günden sonra %37, lökopeni için ilk üç gündeki %37 olarak saptamışlardır. Neonatal sepsisinin erken tanısında yaşamın ilk üç günde CRP, lökopeni ve nötropeni önemli testler tiken, üç günden sonrasında en iyi test olarak CRP'yi (sensitivitesi %86, spesifitesi %87) belirtmişlerdir.

Enfeksiyonun başlangıcına göre geç yükselen CRP sepsis tanısının konulmasında ve antibiyotik tedavisine başlama kararının verilmesinde tek başına kullanılmamalıdır. Pratikte seri ölçümler yapılarak tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde, komplikasyonların saptanmasında ve enfeksiyonun olmadığına gösterilmesinde kullanılması önerilmektedir (3,7,8). Seri CRP ölçümlerinin negatif prediktif doğruluğu yüksek olduğundan CRP düzeyleri antibiyotik tedavisinin kesilmesine karar verilmesinde de yardımcıdır (33).

Köksal ve arkadaşları (102) 2007 yılında neonatal sepsisin tanı ve izleminde PCT ve CRP karşılaştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada, antibiyotik tedavisinin cevabını değerlendirmede tedaviye başlamadan önce, tedaviden sonra 24-48 saatlerde ve 7-10 günlerde ölçülen seri CRP düzeylerini değerlendirmişlerdir. Sepsisli olgularda 1. ile 2. ve 2. ile 3. CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken, 1. ve 3. arasında anlamlı fark bulmuşlardır. Kontrol grubunda ise 1. ile 2. ve 1. ile 3. arasında anlamlı fark bulunmazken 2. ile 3. CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamışlardır. Antibiyotik tedavisinin cevabının değerlendirilmesinde ölçülen seri CRP değerlerinden 48. saatte CRP düzeyi azalması anlamsız bulunurken, 5-10. günde ölçülen CRP düzeyinin azalmasını anlamlı bulmuşlardır.

Yılmaz ve ark.'larının (120) yaptıkları çalışmada 16'şar olgudan oluşan sepsis ve kontrol grubu arasında seri ölçülen (0.-1.-2.-3.-5. günlerde) CRP düzeyleri anlamlı bulunurken, erken ve geç sepsisli olgular arasında anlamlı bulunmamıştır. Uçar ve ark.'larının (110) Osmangazi Üniversitesinde yapmış oldukları çalışmada, 36 olgudan oluşan sepsis grubunda CRP (cut-off 0,8 mg/dl) düzeyleri tedavi öncesi (0. gün) ve tedavi sonrası (4. ve 8. gün) ölçülmüştür. Tedavi öncesi CRP ortalaması (10,4±1,1), tedavi sonrası 4. gün (8,4±1) ve 8 günde (7,3±1,1) ölçülen CRP ortalamasından anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Aynı çalışmada 0., 4. ve 8. gündeki CRP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olarak bulmuşlardır.

Güra ve ark.'larının (101) yapmış oldukları çalışmada; 44 olgudan oluşan sepsisli hastalardan birinci, üçüncü ve beşinci günlerde alınan CRP değerleri 44 olgudan oluşan kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Bu çalışmada, CRP değerlerinin günler içerisinde giderek düştüğünü ve düşüş seyri açısından günler arasındaki farkın anlamlı olduğunu saptamışlardır ($p<0,05$). Ayrıca birinci günde bakılan CRP'nin duyarlılığını %97,8 ve özgüllüğünü %95,5 olarak bildirmişlerdir. Aynı çalışmada 1., 3. ve 5. gün CRP düzeyleri açısından sepsisli prematür ve matür bebekler arasında farklılık bulunmama ile birlikte prematürlerde CRP düşüşünün matür bebeklere göre daha yavaş olduğunu gözlemişlerdir.

Çalışmamızda tedaviye cevabın değerlendirilmesinde; çalışma grubunda tedavi öncesi 1. günde ölçülen CRP₁ ile 3. günde ölçülen CRP₂ düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmazken, 7-10. günde ölçülen CRP₃ ile CRP₁ ve CRP₂ ile CRP₃ düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (Tablo 24). Kontrol grubunda ise CRP₁ ile CRP₂ ve CRP₂ ile CRP₃ düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmazken, CRP₂ ile CRP₃ arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Seri ölçülen CRP değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) derecede yüksek olduğu ancak CRP düzeyinin günler içerisinde giderek azaldığı saptanmıştır (Tablo 23) (Şekil VII). Enfeksiyon süresince CRP yükseliş ve düşüş zamanı ile ilgili genel bilgiler dikkate alındığında CRP'nin en yüksek değere ulaşmasının beklendiği 48-72. saatlerde, hastalarımızda düşmeye başlaması genel

bilgilerle çelişmektedir. Bu çelişki hastalarımızda enfeksiyonun birinci günü kabul edilen ilk günün, gerçekte enflamasyonun başlangıcından sonraki ikinci ve üçüncü gün olabileceğini akla getirmektedir.

Sonuç olarak Töllner sepsis skoru yenidoğan sepsisin erken tanısında tek başına yeterli değilken CRP ve hematolojik parametreler (WBC, I/T oranı ve trombositopeni) ile birlikte kullanıldığında tanı ve izlemde yararlı olabileceği düşünülmektedir. Tedaviye cevabın değerlendirilmesinde CRP'nin tek başına değil seri ölçümlerinin daha anlamlı olduğu ancak seri WBC ölçümlerinin anlamlı olmadığı görüldü.

SONUÇLAR

Sepsis şüphesi nedeniyle Töllner sepsis skoru 5 ve üzerinde olan toplam 80 yenidoğan çalışmaya alındı. Hastalardan sepsis için rutin tetkikler yanı sıra, ampirik antibiyoterapi başlamadan hemen önce (1. gün) ve tedavi başlandıktan 3. gün ve 7-10. günlerde Töllner Sepsis Skoru, WBC ve CRP düzeyleri ölçüldü. Çalışmaya alınan olgulardan 40 olgu çalışma, 40 olgu ise kontrol grubu olarak değerlendirildi.

1. Çalışma ve kontrol grupları arasında demografik bulgulardan cinsiyet, gestasyon haftası, tartı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ($p>0,05$), yaş ortalamaları bakımından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,001$).
2. Çalışma ve kontrol grupları arasında risk faktörlerinden gestasyon haftası, tartı, EMR varlığı, annede İYE varlığı, prenatal hikâye bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken, anneye steroid uygulanması ve girişimsel işlemler bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$).
3. Çalışma grubundaki hastaların Töllner skoru ortalaması $10,60\pm1,71$ iken, kontrol grubundaki olguların ortalama puanı $7,38\pm1,56$ idi. Çalışma grubunun Töllner skoru ortalaması, kontrol grubundan anlamlı olarak ileri düzeyde yüksekti ($p<0,001$).
4. 40 sepsisli olgunun 23'ü kültür pozitif sepsis ve 17'si klinik sepsis olarak belirlendi. 23 kültür pozitif sepsisin 17'sinde kan kültürü pozitifliği belirlenirken, 2'sinde idrar, birinde BOS ve 3'ünde diğer kültür pozitifliği belirlendi.
5. Kan kültüründe en fazla üreyen mikroorganizma 6 olgu ile Klebsiella pneumonia olarak belirlendi. Bunu 2 olgu ile E.Coli, MRKNS ve KNS, 1 olgu ile Pseudomans aeruginosa, MRSA, Enterobacter cloacae ve Candida albicans'ın izlediği belirlendi.

6. Kan kültürü pozitif olguların %41,18'i erken sepsisli olgular, % 58,82'si geç sepsisli olgulardı. Her iki grupta da en fazla üreyen mikroorganizma Klebsiella pneumonia oldu.
7. Sepsisli 40 olgudan 4'ü exitus (%10) oldu. Bunun 3'ü (%16,7) erken sepsiste ve 1'i (%4,55) geç sepsisteki olgulardı.
8. Çalışma grubunda trombositopeni oranı %20 olup, trombosit sayısı kontrol grubuna göre çalışma grubunda anlamlı olarak ileri düzeyde düşük bulundu ($p<0,001$).
9. Çalışmamızda I/T oranı çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,01$).
10. Çalışma grubunda Töller skor düzeyleri arasında CRP artışı, I/T oranı artışı, trombositopeni ve lökositoz veya lökopeni bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).
11. Tedaviye cevabın değerlendirilmesinde seri olarak ölçülen WBC değerleri sepsis grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Çalışma grubunda seri ölçülen WBC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).
12. Hemokültürde üreme olan sepsisli olgularda en fazla Töller sepsis skor artışı (≥ 10) oldu. Bunu sırasıyla %70,6 yüksek I/T oranı, %64,7 yüksek CRP, %32,5 lökositoz veya lökopeni ve %20 trombositopenin izlediği belirlendi.
13. Seri ölçülen CRP değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$) ve CRP düzeylerinin günler içerisinde giderek azaldığı belirlendi.
14. Neonatal sepsiste tanısal açıdan CRP'nin sensitivitesi %67,5, spesifitesi %77,5, pozitif prediktif değeri %75 ve negatif prediktif değeri %70,5 olarak saptandı.

ÖZET

Yenidoğan sepsisi, yaşamın ilk bir ayında bakteriyemi ile birlikte olan ve enfeksiyona sistemik bulguların da eşlik ettiği klinik bir sendromdur. Neonatal sepsis insidansı 1–8/1000 canlı doğumdur. Tanısındaki zorluklar; mevcut klinik bulgularının nonspesifik olması ve tedavide meydana gelecek gecikmenin mortalite ve morbiditesini artırması bu sorunu daha da önemli bir hale getirmektedir. Neonatal sepsisin tanısında yeni ve etkili laboratuvar testlerine ihtiyaç vardır. Ancak günümüzde erken dönemde yenidoğan sepsisin tanısında kullanılabilecek duyarlılığı ve özgünlüğü yüksek herhangi bir test henüz bulunmamıştır. Bu amaçla birçok hematolojik ve biyokimyasal tanı parametrelerinin özellikle CRP'nin tek başına veya birlikte etkinlikleri araştırılmaktadır.

Bu çalışmaya Temmuz 2009 - Temmuz 2010 tarihleri arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Servisinde “Töllner sepsis skorlama sistemi”ne göre 5 ve üzerinde puan alan tüm term veya preterm yenidoğanlar alındı. Her hastadan kan kültürü alındı. Hemokültürü pozitif olan veya klinik olarak sepsis tanısı konulan 40 olgu çalışma grubu ve hemokültürü negatif olan ve sepsis ekarte edilen 40 olgu kontrol grubu olarak seçildi. Her iki grupta da tedaviye başlanmadan önce, tedavi sonrası 72. saatte ve 7-10. günde CRP, WBC değerleri ve Töllner sepsis skorlaması alınarak karşılaştırıldı.

Sepsis tanısı alan 40 olgunun 24'ü (%60) erkek, 16'sı (%40) kız ve 40 kontrol grubu olgunun 21'i (%52,5) erkek, 19'u (% 47,5) kız idi. 40 sepsisli olgunun 18'i erken sepsis (%45), 22'i (%55) geç sepsis olarak kabul edildi. Sepsisli olgularda mortalite oranı %10 olarak bulundu. Bunun 3'ü (%16,7) erken sepsiste ve 1'i (%4,55) geç sepsisteki olgular idi.

Sepsisli 40 olgunun 17'sinde (%42,5) kan kültüründe üreme oldu. Her iki grupta da kan kültüründe en fazla üreyen mikroorganizma Klebsiella pneumonia

idi. Hemokültürde üreme olan sepsisli olgularda en fazla %76,5 ile Töllner sepsis skor artışı (≥ 10) oldu. Daha sonra %70,6 yüksek I/T oranı, %64,7 yüksek CRP, %32,5 lökositoz veya lökopeninin izlediği belirlendi.

Tedaviye cevabın değerlendirilmesinde seri olarak ölçülen CRP ve WBC değerleri sepsis grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Sepsis grubunda seri ölçülen WBC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken ($p > 0,05$), seri ölçülen CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p < 0,05$). Ayrıca CRP düzeylerinin günler içerisinde giderek azaldığı belirlendi. Neonatal sepsisin tanısında CRP'nin sensitivitesi %67,5, spesifitesi %77,5, pozitif prediktif değeri %75 ve negatif prediktif değeri %70,5 olarak saptandı.

Neonatal sepsisin erken tanı ve izleminde Töllner Sepsis skorunun tek başına yeterli bir parametre olmadığı fakat CRP ve hematolojik parametreler (WBC, I/T oranı ve trombositopeni) ile birlikte kullanıldığında yararlı olabileceği belirlendi. Tedaviye cevabın değerlendirilmesinde CRP'nin seri ölçümlerinin daha anlamlı olduğu bulundu.

SUMMARY

Newborn sepsis is clinical syndrome which occurs during the first month of life with bacteriemia and accompanied by systemic findings of infection. The incidence of neonatal sepsis is 1-8/1000 live births. It makes this problem more important as there are difficulties in diagnosis; current clinical discoveries are nonspecific and mortality and morbidity increases caused by delay in treatment. New and effective laboratory tests are needed in the diagnosis of neonatal sepsis. However, today, high sensitivity and specificity of any test which can be used in the diagnosis of neonatal sepsis in the early period has not been found yet. For this reason, many hematological and biochemical diagnostic parameters especially CRP are being researched either alone or together for their effectiveness in the diagnosis.

In this study we studied all term and preterm newborns who scored 5 and above according to the “Töllner Sepsis scoring system” in the Newborn Intensive Care Unit at University of Afyon Kocatepe Faculty of Medicine, Education and Research Hospital between July 2009 and July 2010. Blood culture was taken from all patients. Study group consisting of 40 patients whose hemoculture is positive or clinically diagnosed with sepsis and control group consisting of 40 patients whose hemoculture is negative and sepsis is eliminated were chosen. In both groups CRP, WBC values and Töllner sepsis scores were taken before starting treatment, after treatment in the 72nd hours and seventh to tenth days and they were compared with each others.

Sepsis group included 40 patients and from this group 24 of them (60%) were male and 16 of them (40%) were female and from 40 patients of control group 21 of them (52,5%) were male and 19 of them (47,5%) were female. From 40 sepsis patients 18 of them were accepted (45%) as early sepsis, and 22 of them (55%) as late newborn sepsis. Patients with sepsis were found to have a mortality rate of 10%. From these 3 of them (16,7%) were early sepsis and 1 of them (4,55%) was late sepsis patients.

Among 40 patients with sepsis 17 of them (42,5) blood cultures were positive. In both groups, the more agent in positive blood cultures was *Klebsiella pneumoniae*. It was been found that hemoculture positive patients with sepsis the most Töllner sepsis score increases (>10) happened with 76,5%. After that followed by 70,6 % high I/T ratio, 64,7% high CRP, 32,5% leukocytosis or leucopenia.

During evaluation of responses to the treatment CRP and WBC values, which are measured serially of sepsis group were found higher than control group. There were not statistically significant difference among WBC values ($p>0.05$) of the sepsis group, however, there were statistically significant difference among CRP values ($p<0,05$). Moreover, the decrease of CRP levels was determined day by day. It was found that sensitivity of CRP was 67,5%, specificity 77,5%, the positive predictive 75% and the negative prediktivite 70,5% in the diagnosis of neonatal sepsis.

It was found that Töllner sepsis scoring system wasn't enough parameter by itself in diagnosis and follow-up of neonatal sepsis but would become useful when it was used with CRP together and hematological parameters (WBC, I/T ratio and trombositopeni). It was found that CRP serial measurement would be more significant in the evaluating of responses to the treatment.

KAYNAKLAR

1. Aksoy H, Orbay E, Akın Y ve Vitrinel A. Neonatal Sepsisli Olguların Retrospektif İncelenmesi. Türk Aile Hekimliği Dergisi 2002; 6(1): 18-23
2. Stoll BJ. Infections of neonatal infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Stanton BF. (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. (18th ed). Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2009: 794-811
3. 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
4. Yıldırım R. Yenidoğan Sepsisinde IL-6, IL-8, TNF- α ve CRP'nin Tanı ve Prognozdeki Yeri. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi: Diyarbakır, 2008
5. Saraçoğlu M. Yenidoğan Sepsisinin Tanısında Alfa-1 Asit Glikoprotein'in Yeri. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi Uzmanlık Tezi: İstanbul, 2006
6. 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
7. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. Pediatric Clinics of North America 2004; 51: 939-959
8. Hawk M. C-Reactive Protein in Neonatal Sepsis. Neonatal Network 2008; 27(2): 117-20
9. Bulut MO, Bulut İK, Büyükkayhan D, İçağasıoğlu D, Gültekin A, Toksoy HB, Çetinkaya M, Tanzer F, Cevit Ö ve Kara S. Neonatal Sepsisli Olguların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2005; 27(2): 63-8

10. Uçar B, Yıldız B, Akşit MA, Yazar C, Çolak Ö, Akbay Y, and Çolak E. Serum Amyloid, Procalcitonin Tumor Necrosis Factor- α , and Interleukin-1 β Levels in Neonatal Late-Onset Sepsis. *Mediators of Inflammation* 2008; 737141: 1-7
11. Manucha V, Rusia U, Farıdı MMA, and Madan N. Utility of haematological parameters and C-reactive protein in the detection of neonatal sepsis. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2002; 38: 459-64
12. Berger C, Uehlinger J, Ghelfi D, Blau N, Fanconi S. Comparison of C-reactive protein and white blood cell count with differential in neonates at risk for septicaemia. *European Journal of Pediatrics* 1995; 154(2): 138-44
13. Garland SM, ve Bowman ED. Reappraisal of C-reactive protein as a screening tool for neonatal sepsis. *Pathology* 2003; 35: 240-3
14. Haque KN. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatric Critical Care Medicine* 2005; 6 (3 suppl): 45-49
15. Chiesa C, Panero A, Osborn JF, Simonetti AF, and Pacifico L. Diagnosis of Neonatal Sepsis: A Clinical and Laboratory Challenge. *Clinical Chemistry* 2004; 50(2): 279-287
16. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, and Sibbald WJ. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644-1655
17. Çam H. Sepsis etyopatogenezi. In: 40. Türk Pediatri Kongresi, Konuşma Metinleri ve Özet Kitabı. İstanbul: 2004: 199-203
18. Melvan JN, Bagby GJ, Welsh DA, Nelson S, and Zhang P. Neonatal Sepsis and Neutrophil Insufficiencies. *International Reviews of Immunology* 2010; 29: 315-48

19. 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
20. Yalaz M, Arslanoğlu S, Çetin H, Aydemir Ş, Tünger A, Akisu M ve Kültürsay N. Üçüncü Basamak Yenidoğan Yoğun Bakım Merkezinde Kanıtlanmış Nozokomiyal Sepsis Etkenlerinin Değerlendirilmesi: İki Yıllık Analiz. *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2004; 5(2): 5-9
21. Koç E. Neonatal Sepsiste Etyopatogenezi. *Güncel Pediatri* 2005; 3(Ek 1): 108-9
22. Shin YJ, Ki M, and Foxman B. Epidemiology of neonatal sepsis in South Korea. *Pediatrics International* 2009; 51: 225-32
23. Meral C, Karademir F, Süleymanoğlu S, Aydınöz S, Tunç T, Kul M, Güngör O ve Göçmen İ. Neonatal Sepsis Olgularının ve Etkenlerinin Retrospektif Değerlendirilmesi. *TAF Preventive Medicine Bulletin* 2009; 8 (4): 329-332
24. Ovalı F. Bakteriyel Enfeksiyonlar. In: Dağoğlu T, Ovalı F, eds. *Neonatoloji* (2. Baskı). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2007: 765-810
25. Puopolo KM. Bacterial and fungal infections. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR, eds. *Manual and Neonatal Care* (6th ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 274-300
26. Türk Neonatoloji Derneği Tanı ve Tedavi Protokolleri No. 1, Neonatal Sepsis. *Türk Neonatoloji Derneği Bülteni* 2002; 6: 5-11
27. Enrione NA, Powell KR. Sepsis, Septic Shock and Systemic Inflammatory Response Syndrome. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, and Stanton BF. (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (18th ed). Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2009: 1094-1099
28. Lookwood CJ. The Diagnosis of Preterm Labor and the Prediction Preterm Delivery. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1995; 38 (4): 675- 687

29. Gül HC, Dede M, Avcı İY, Eyigün CP ve Pahsa A. Üçüncü Trimestr Hamilelerde Vaginal Grup B Streptokok Kolonizasyonu. *Klinik Dergisi* 2005; 18 (1): 27-9
30. Ceran N, Göktaş P, Ceran Ö ve Güven H. Gebe Kadınlar ve Yenidoğan Bebeklerinde Grup B Streptokok Taşıyıcılığı. *Mikrobiyoloji Bülteni* 1999; 33: 21-7
31. Aali BS, Abdollahi H, Nakhaee N, Davazdahemami Z, and Mehdizadeh A. The association of preterm labor with vaginal colonization of group B streptococci. *Iranian Journal of Reproductive Medicine* 2007; 5 (4): 191-4
32. Tsolia M, Psoma M, Gavrili S, Petrochilou V, Mchilas S, Legakis N, and Karpathios TH. Group B streptococcus colonization of Greek pregnant women and neonates: prevalence, risk factors and serotypes. *Clinical Microbiology and Infection* 2003; 9: 832-38
33. Polin RA, Paraviccini E, Regan JA, and Taeusch HW. Bacterial sepsis and meningitis. In: Taeusch HW, Ballard RA and Gleason CA (eds). *Avery's Diseases of the Newborn* (8th ed.) Philadelphia: Elsevier Inc., 2005: 551-77
34. Naeye RL. Causes of the excessive rates of Perinatal mortality and prematurity in pregnancies complicated by maternal urinary-tract infections. *The New England Journal Medicine* 1979; 300: 819-23
35. Volante E, Moretti S, Pisani, F, ve Bevilacqua G. Early diagnosis of bacterial infection in the neonate. *Journal Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2004; 16 (Suppl 2): 13-16
36. Çoban, A. Yenidoğan Enfeksiyonları. In: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric cilt 1*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. (3. Baskı) 2002: 431-441
37. Saez-Llorens X, McCracken GH. Perinatal bacterial disease. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, et al (eds). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases* (5th ed) Vol. 1. Philadelphia: Saunders, 2004: 929-66

38. Çoban A, Neonatal Sepsis: Etiyoloji, Klinik Tanı. Neonatolojide Güncel Sorunlar. 1. Ulusal Neonatoloji Kongresi, 1991: 201-207
39. Ovalı F. Bakteriyel Enfeksiyonlar. In: Ovalı F. Yenidoğan Enfeksiyonları. (1.baskı). İstanbul: Medikal Yayıncılık Ltd.Şti., 2006: 109-154
40. Coşkun T. Galaktozemili Hastaların Uzun Süreli İzlemi. Katkı Pediatri Dergisi 1999; 20 (4): 447-453
41. Balk RA. Severe Sepsis and Septic Shock: Definitions, Epidemiology, and Clinical Manifestations. Critical Care Clinics 2000; 16(2): 179-92
42. Morven S. Postnatal bacterial infections. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds). Neonatal Perinatal Medicine (7th ed). Philadelphia: WB Saunders Company, 2002: 706-747
43. Tripathi S, Malik GK. Neonatal Sepsis: past, present and future; a review article. Internet Journal of Medical Update 2010; 5(2): 45-54
44. Arısoy ES. Yenidoğan Sepsisi: Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. ANKEM Dergisi 2010; 24 (Ek 2): 168-75
45. Makhoul IR, Yacoub A, Smolkin T, Sujov P, Kassis I, and Sprecher H. Values of C-reactive protein, procalcitonin, and Staphylococcus-specific PCR in neonatal late-onset sepsis. Acta Paediatrica 2006; 95: 1218-23
46. Çelebi S, Hacımustafaoğlu M. Yenidoğan Sepsisi ve Bebek Ölümleri. ANKEM Dergisi 2007; 21 (2): 101-7
47. Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, Fanaroff AA, Duara S, Goldberg R, Laptook A, Walsh M, Oh W, and Hale E. Very low birth weight Preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002-2003. The Pediatric Infectious Diseases Journal. 2005; 24(7): 635-39

48. Öztürk MA. Enfeksiyon Hastalıkları. In: Yurdakök M, Erdem G. (eds). Neonatoloji. Ankara: Türk Neonatoloji Derneği 2004: 354-83
49. Wendel GD, Leveno KJ, Sanchez PJ, Jackson GL, McIntire DD, and Siegel JD. Prevention of neonatal group B streptococcal disease: A combined intrapartum and neonatal protocol. American Journal of Obstetrics Gynecology 2002; 186(4): 618-26
50. Cowles T, Gonik B. Perinatal Infections. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds). Neonatal Perinatal Medicine: Diseases of Fetus and Newborn. St. Louis: Mosby, 2002: 372-4
51. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB, Hadler JL, Danila RD, Cieslak PR, and Schuchat A. Group B Streptococcal Disease in the Era of Intrapartum Antibiotic Prophylaxis. The New England Journal of Medicine 2000; 342: 15-20
52. Somer A. Escherichia Coli Enfeksiyonları. In: Feyzi O, Ertuğrul T. (eds). Pediatri 1. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 511-3
53. Weisman LE. Coagulase-negative staphylococcal disease: emerging therapies for the neonatal and pediatric patient. Current Opinion Infectious Disease 2004; 17(3): 237-41
54. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, and Gallagher PG. Seventy-Five Years of Neonatal Sepsis at Yale: 1928-2003. Pediatrics 2005; 116: 595-602
55. Rao PS, Baliga M, Shivananda PG. Bacteriology of Neonatal Septicaemia in a Rural Referral Hospital in South India. Journal of Tropical Pediatrics 1993; 39: 203-33
56. Bhutta ZA. Enterobacter sepsis in the newborn a growing problem in Karachi. The Journal of Hospital Infection 1996; 34: 211-16
57. Yurdakök M. Neonatal Sepsis. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2002; 45: 85-99

58. Çiftçi E. Yenidoğan Enfeksiyonları: Sepsis ve Menenjitin Klinik Bulguları ve Tanısı. *Journal of Pediatric Infection* 2011; 5(Suppl 1): 157-59
59. Cengiz AB. Yenidoğan Sepsisinde Değerlendirme ve Yönetim. *Güncel Pediatri* 2007; 5 (Ek 1): 126-31
60. Platt JS, O'Brien WF. Group B Streptococcus Prevention of early onset neonatal sepsis. *Obstetrical & Gynecological Survey* 2003; 58(3): 191-6
61. Kılıçturgay K. Yenidoğanda İmmünite. In: İmmunoloji. Bursa: Güneş & Nobel Tıp Kitapevi, 1997: 367-9
62. Borghesi A, Stronati M. Strategies for the prevention of hospital-acquired infections in the neonatal intensive care unit. *Journal of Hospital Infection* 2008; 68: 293-300
63. Darmstadt GL, Dinulos JG. Neonatal skin care. *Pediatric Clinics of North America* 2000; 47(4): 757-82
64. Nizet V, and Klein JO. Bacterial Sepsis and Menengitis.
65. Gallagher PG, and Baltimore RS. Sepsis Neonatorum. In: McMillan JA, Feigin RD, DeAngelis C, and Jones MD (eds.). *Oski's Pediatrics: Principles and Practice*. (4th ed.) Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2006: 482-92
66. Ünüvar E ve Çelenk Çoban A. Geç Başlangıçlı Yenidoğan Sepsisi Tanısına Hematolojik Bulgular ve C-Reaktif Proteinden Oluşan Skordama ile Yaklaşım. *Klinik Dergisi* 1995; 8(2): 82-4
67. Oran O, Erdem G, Tekinalp G, Yurdakök M ve Yiğit Ş. Yenidoğan bakımında Hacettepe uygulamaları. Ankara: Güneş Kitabevi, 2001; 48
68. St Geme JW Jr, Murray DL, Carter J, Hobel CJ, Leake RD, Anthony BF, Thibeault DC, Ross IB, and Drage JS. Perinatal bacterial infection after prolonged rupture of amniotic membranes: an analysis of risk and management. *The Journal of Pediatrics* 1984; 104(4): 608-13

69. Töllner U. Early diagnosis of septicemia in newborn clinical studies sepsis score. *European Journal of Pediatrics* 1982; 138: 331-337
70. Horan TC, Andrus M, and Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *American Journal of Infection Control* 2008; 36: 309-32
71. Lebel MH. Neonatal Meningitis. In: McMillan JA, Feigin RD, DeAngelis C, and Jones MD (eds.). *Oski's Pediatrics: Principles and Practice*. (4th ed.) Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2006: 493-5
72. Sherlock R. Neonatal sepsis and septic shock: Current trends in epidemiology and management. *Journal of Pediatric Infectious Diseases* 2009; 4(2): 153-9
73. Baltimore RS. Neonatal nosocomial infection. *Seminars in Perinatology* 1998; 22(1): 25-32
74. Report of the National Neonatal Perinatal Database. Report 2002-2003. NNPD Network. 2005
75. Garges HP, Moody MA, Cotten CM, Smith PB, Tiffany KF, Lenfestey R, Li JS, Fowler VG, and Benjamin DK. Neonatal Meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters? *Pediatrics* 2006; 117: 1094-1100
76. Ng PC. Diagnostic markers of infection in neonates. *Archives Disease in Childhood The Fetal Neonatal Edition* 2004; 89: 229-35
77. Cengiz AB. Yenidoğan Sepsisi. *Journal of Pediatric Infection* 2009; 3: 174-81
78. Arnon S, Litmanovitz I. Diagnostic tests in neonatal sepsis. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2008; 21: 223-227

79. Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, and Browne R. The Neonatal Blood Count in Health and Disease. I. Reference values for neutrophilic cells. The Journal of Pediatrics 1978; 95(1): 89-98
80. Kredt T, Gerards L, Fleer A. van Stekelenburg G. The predictive value of CRP and I/T-ratio in neonatal infection. Journal of Perinatal Medicine 1992; 20(6): 479-85
81. Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. The Journal of Pediatrics 1998; 112(5): 761-7
82. 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
83. Zaki MS, Sayed HS. Evaluation of Microbiologic and Hematologic Parameters and E-Selectin as Early Predictors for Outcome of Neonatal Sepsis. Archives of Pathology & Laboratory Medicine 2009; 133: 1291-6
84. İpek İÖ, Saraçoğlu M, Bozaykut A. α_1 -Acid glycoprotein for early diagnosis of neonatal sepsis. The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine 2010; 23(7): 617-21
85. Fioretto JS, Martin JG, Kurokawa CS, Carpi MF, Bonatto RC, Ricchetti SMQ, Moraes MA, Padovani CR. Interleukin-6 and procalcitonin in children with sepsis and septic shock. Cytokine 2008; 43: 160-4
86. Du Clos TW. Function of C-reactive protein. Annals of Medicine 2000; 32(4): 274-8
87. Aouifi A, Piriou V, Blanc P. Bouvier H, Bastien O, Chiari P, Rousson R, Evans R, and Lehot JJ. Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. British Journal of Anaesthesia 1999; 83 (4): 602-7

88. Kordek A, Loniewska B, Blazejczak A, Jurczak A, Giedrys-Kalemba S and Rudnicki J. Clinical Usefulness of Procalcitonin Levels for the Diagnosis of Nosocomial Infections in the Neonate. *Archives of Disease in Childhood* 2008; 94: 501
89. Brown AJ, Nghiem HT. Rapid procalcitonin test helps diagnose infections in Newborns. *Archives Disease in Childhood The Fetal Neonatal Edition*. 2009; 94: 345-8
90. Dollner H, Vatten L, and Austgulen R. Early diagnostic markers for neonatal sepsis: Comparing C-reactive protein, interleukin-6, soluble tumour necrosis factor receptors and soluble adhesion molecules. *Journal of Clinical Epidemiology* 2001; 51: 1251-7
91. Franz AR, Bauer K, Schalk A, Garland SM, Bowman ED, Rex K, Nyholm C, Norman M, Bougatef A, Kron M, Mihatsch WA, and Pohlandt F. Measurement of Interleukin 8 in Combination with C-Reactive Protein Reduced Unnecessary Antibiotic Therapy in Newborn Infants: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Pediatrics* 2004; 114(1): 1-8
92. Yadav AK, Wilson CG, Prasad PL, and Menon PK. Polymerase Chain Reaction in Rapid Diagnosis of Neonatal Sepsis. *Indian Pediatrics* 2005; 42: 681-5
93. Köksal N. Neonatal Sepsis Tedavisi. *Güncel Pediatri* 2005; 3(Ek 1): 112-5
94. Garland JS, Alex CP, Henrickson KJ, McAuliffe TL, and Maki DG. A Vancomycin-Heparin Lock Solution for Prevention of Nosocomial Bloodstream Infection in Critically III Neonates with Peripherally Inserted Central Venous Catheters: A Prospective, Randomized Trial. *Pediatrics* 2005; 116(2): 198-205
95. Ohlsson A, and Lacy J. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. *Cochrane Database of systematics Reviews*. 2010; 17(3)

96. Jenson HB, Pollock BH. Metaanalyses of the effectiveness of intravenous immunoglobulin for prevention and treatment of neonatal sepsis. *Pediatrics* 1997; 99(2): 1-11
97. Haque KN, Remo C, and Bahakim H. Comparison of two types of intravenous immunoglobulins in the treatment of neonatal sepsis. *Clinical and Experimental Immunology* 1995; 101: 328-33
98. Weiss MD, and Burchfield DJ. Adjunct therapies to bacterial sepsis in the neonate. *Newborn and Infant Nursing Reviews* 2004; 4(1): 46-50
99. Cairo MS, Worcester CC, Rucker RW, Hanten S, Amlie RN, Sender L, Hicks DA. Randomized trial of granulocyte transfusions versus intravenous immune globulin therapy for neonatal neutropenia and sepsis. *The Journal of Pediatrics* 1992; 120 (2 Pt 1): 281-5
100. Gathwala G, and Bala H. Colony Stimulating Factors as Adjunctive Therapy in Neonatal Sepsis. *Indian Journal of Pediatrics* 2006; 73: 393-4
101. Gra A, Oygr N, Ongun H, Saka O, Yeğin O. Yenidoğan geç sepsisinde erken tanı ve tedavi kriteri olarak E-selektin. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46: 261-6
102. Köksal N, Harmancı R, Çetinkaya M, Hacımustafaoğlu, M. Role of procalcitonin and CRP in diagnosis and follow-up of neonatal sepsis. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2007; 49: 21-9
103. Değer, İ. Yenidoğan Sepsisinin Tanısında Serum Pro-BNP (ProB Tıp Natriüretik Peptid)'nin Değeri. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi: Van, 2009
104. Perk Y. Yenidoğan Sepsisinde Antibiyotik Direncinin Altı (2002-2007) Yıllık Cerrahpaőa Tıp Fakültesi Deneyimi. Cerrahpaőa Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi: İstanbul, 2010

105. Haque KN, Khan MA, Kerry S, Stephenson J, and Woods G. Pattern of Culture-Proven Neonatal Sepsis in a District General Hospital in the United Kingdom. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2004; 25: 759-64
106. Kamath S, Mallaya S, Shenoy S. Nosocomial Infections in Neonatal Intensive Care Units: Profile, Risk Factor Assessment and Antibigram. *Indian Journal of Pediatrics* 2010; 71(1): 37-9
107. Aygün C, Oran O, Portakal O. Yenidoğanlarda Prokalsitonin düzeyleri ve sepsis tanısındaki yeri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46: 83-9
108. Zaidi AK, Thaver D, Ali SA, and Khan TA. Pathogens Associated with Sepsis in Newborns and Young Infants in Developing Countries. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2009; 28: 10-18
109. 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
110. Tok D, Mert G. Gebelerde Son Trimesterde Vajinal Grup B Streptokok Kolonizasyonu. *TAF Preventive Medicine Bulletin* 2010; 9(2): 123-6
111. 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
112. 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
113. Sriram R. Correlation of Blood culture results with the Sepsis score and the Sepis screen in the diagnosis of Neonatal Septicemia. *International Journal of Biological and Medical Research*. 2011; 2(1): 360-8

114. Yıldız C, Yıldız H, Kavuncuoğlu S, Şiraneci R. Yenidoğan Sepsisin erken tanısında Prokalsitonin. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46: 90-7
115. Kaynak Türkmen M, Telli M, Erişen S, Güzünler M, ve Eyigör M. Neonatal Sepsisli Olguların Değerlendirilmesi ve Antibiyotik Duyarlılıklarının Belirlenmesi. *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2010; 11(3): 15-20
116. Shirazi H, Riaz S, and Tahir R. Role of Hematological Profile in Early Diagnosis of Neonatal Sepsis. *Annals of Pakistan Institute of Medical Sciences* 2010; 6(3): 152-56
117. Gürsu HA. Yenidoğan Sepsisi Tanısında Serum Amiloid A (SAA)'nın Önemi ve CRP ile Karşılaştırılması. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Uzmanlık Tezi: İstanbul, 2005
118. Santana Reyes C, Garcia-Munoz F, Reyes D, Gonzalez G, Dominguez C, and Domenech E. Role of cytokines (interleukin 1 β , 6, 8, tumour necrosis factor- α , and soluble receptor of interleukin-2) and C-reactive protein in the diagnosis of neonatal sepsis. *Acta Paediatr* 2003; 92: 221-7
119. Kocabaş E, Sarıkçıoğlu A, Aksaray N, Seydaoğlu G, Seyhun Y, Yaman A. Role of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor- α in the diagnosis of neonatal sepsis. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2007; 49: 7-20
120. Yılmaz C, Dilmen U, Kaya İS, Uysal F, ve Önal E. Yenidoğan sepsis tanısında CRP, IL-6 ve prokalsitoninin karşılaştırılması. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2009; 7(3): 151-6

EKLER

EK.1

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Sepsis düşünölen term ve preterm yenidoğanlarda Töllner skorlaması, CRP ve WBC karşılaştırmasını inceleyen bir araştırma yapmaktayız. Sizin izninizle çocuğunuzun bu araştırmaya katılmasını öneriyoruz. Çalışmaya katılım gönüllölük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, yenidoğanların nozokomiyal enfeksiyonlarının tanısının konmasında ve gereksiz antibiyoterapi almasını önlemek amaçlı enfeksiyonun belirteçlerini değerlendirmektir.

Hastanızın Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları bölümünün Yenidoğan biriminde genel muayene ve damardan kan alımının dışında herhangi bir girişim uygulanmayacaktır.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Gülay GÜN OR veya onun görevlendireceğı bir hekim tarafından muayene ve kan alma işlemi yapılacaktır. Bu işlemin bir riski veya zararı yoktur. Sizden alınan örnekler başka amaçlarla kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir. Muayene bulguları ve kan örneğinden elde edilen veriler kimliğiniz belirtilmeden bu çalışma ve yayınlarda kullanılabilir. Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağılıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değışiklik olmayacaktır. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekme hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın beyanı)

Sayın Dr. Gülay GÜN OR tarafından Ahmet Necdet SEZER Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek, bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra çocuğumun eğer izin verirsem böyle bir araştırmaya “Katılımcı” olarak davet edildiğı bana anlatıldı. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken çocuğuma ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütölmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi

önceden bildirmemim uygun olacağını bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. Araştırmaya bağlı bir sağlık sorunun meydana gelmesinin söz konusu olmadığı belirtildi. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar vermeyeceğini de biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde çocuğumun “Katılımcı” olarak yer almasının kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı (çocuğun ebeveyni)

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı, soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

Ek:2

T.C
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ ETİK KURULU KARARLARI

TOPLANTI SAYISI : 7

KARAR TARİHİ: 07.05.2009

KARAR: 54

Prof. Dr. Faruk ALPAY' ın sorumluluğunda yürütülecek olan “Yenidoğan Sepsisinin Tanı ve İzleminde Prokalsitonin, CRP, Lökosit sayısı ve Töller skorlaması ile karşılaştırılması.” başlıklı çalışma dosyası incelendi. Araştırma protokolüne uyulmak, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıbbi Etik Kurul Yönergesinde belirtilen hususlar yerine getirilmek ve Yönetmeliğin 10/h maddesi gereği sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere klinik araştırmanın yapılmasında etik sakınca olmadığına toplantıya katılan öğretim üyelerinin oy birliği ile karar verildi.

ASLI GİBİDİR

Doç. Dr. Mehmet Emin BÜYÜKOKUROĞLU
Raportör