

T.C.

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde İzlenen
Kültürle Kanıtlanmış Neonatal Sepsis
Vakalarının Retrospektif İncelenmesi**

Dr. Dilek KARACANOĞLU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Bilge BAYRAKTAR

İSTANBUL-2016

T.C.

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde İzlenen
Kültürle Kanıtlanmış Neonatal Sepsis
Vakalarının Retrospektif İncelenmesi**

Dr. Dilek KARACANOĞLU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Bilge BAYRAKTAR

İSTANBUL-2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tüm hocalarıma,

Özellikle tez çalışmamın planlaması,yönlendirilmesi ve hazırlanmasında katkılarından dolayı ve ayrıca en zor zamanlarımda gösterdiği şefkat ve merhametten dolayı tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Bilge Bayraktar'a,

Asistanlık hayatımın her aşamasında, hayatımda zorlandığım her dönemde bana hayattayken gösterdiği sabırla örnek olan, hiç bir zaman onun gibi olamayacağımı bildiğim merhume anneme en başta olmak üzere babam ve kardeşlerime,

Asistanlık hayatım boyunca beraber çalıştığım tüm hekim arkadaşlarıma,

Zor zamanlarımda desteğini esirgemeyen arkadaşlarıma,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda çalışan tüm hemşire ve personele

Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Teşekkür	III
İçindekiler	IV
Kısaltmalar Dizini.....	VII
Şekiller Dizini	XI
Tablolar Dizini.....	XII
Özet.....	1
Abstract.....	2
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	3
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. YENİDOĞAN SEPSİSİ.....	4
2.1.1. TANIM.....	4
2.1.1.1. Erken başlangıçlı neonatal sepsis.....	4
2.1.1.2. Geç başlangıçlı neonatal sepsis.....	5
2.1.1.3. Çok geç başlangıçlı neonatal sepsis	5
2.1.1.4. Nozokomiyal enfeksiyonlar	5
2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ VE ETİYOLOJİ.....	6
2.1.3. PATOGENEZ.....	8
2.1.4. RİSK FAKTÖRLERİ.....	11
2.1.5. YENİDOĞANIN İMMUNİTESİ.....	13
2.1.5.1. İmmunglobulinler.....	14
2.1.5.2. Kompleman sistemi.....	14

2.1.5.3. Nötrofiller.....	15
2.1.5.4 Monosit- Makrofaj Sistemi.....	15
2.1.5.5. Doğal öldürücü hücreler.....	16
2.1.5.6. Sitokinler ve Enflamatuvar Mediatörler.....	16
2.1.6. KLİNİK BULGULAR.....	17
2.1.7. TANI.....	18
2.1.7.1. Laboratuvar incelemeleri.....	21
2.1.7.1.1. Tanı koydurucu mikrobiyolojik tetkikler.....	21
2.1.7.1.2. Nonspesifik tanı ve tarama testleri.....	22
2.1.8. AYIRICI TANI.....	29
2.1.9. TEDAVİ.....	30
2.1.9.1. Erken Başlangıçlı Neonatal Sepsiste Tedavi.....	31
2.1.9.2. Geç Başlangıçlı Neonatal Sepsiste Tedavi.....	32
2.1.9.3. Destek tedavisi.....	33
2.1.9.3.1. İntravenöz İmmünglobulin (IVIG).....	34
2.1.9.3.2. Pentoksifilin.....	34
2.1.9.3.3. Rekombinant insan granülosit stimule edici faktör.....	35
2.1.9.3.4. Çift Hacimli Kan Değişimi.....	35
2.1.10 KORUNMA.....	35
2.1.10.1 Enfeksiyon Kontrol Ölçütleri.....	35
2.1.10.2 Sürveyans.....	35
2.1.10.3 Önleme ve Kontrol.....	36
2.1.10.4. Tıbbi Ekipman Bakımı.....	37

2.1.10.5. Anne Sütü.....	37
2.1.10.6. Ünitelerin Dizaynı ve Tıbbi Ekipmanın Kullanımı.....	37
2.1.10.7. Sağlık Çalışanları İçin Eğitici Programlar ve Geribildirim.....	37
2.1.10.8. İnfeksiyon Kontrol Çalışması Yapan Personelin Rolü.....	37
2.1.10.9. Antibiyotik ve Destek Tedavisi.....	37
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	38
3.1. Laboratuvar İncelemeleri.....	39
3.2. İstatistiksel İncelemeler.....	40
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA.....	64
6. KAYNAKLAR.....	73
7. SONUÇLAR.....	74

KISALTMALAR DİZİNİ:

BOS: Beyin omurilik sıvısı

EBNS: Erken başlangıçlı neonatal sepsis

GBNS: Geç başlangıçlı neonatal sepsis

ÇGBNS: Çok geç başlangıçlı neonatal sepsis

NICHD: National Institute of Child Health and Human Development

NE: Nozokomiyal enfeksiyonlar

GBS: Grup B streptokok

KoNS: Koagülaz negatif stafilokok

EMR: Erken membran ruptürü

PPROM: Preterm prematür membran ruptürü

IL-1: İnterlökin-1

IL-3: İnterlökin-3

IL-6: İnterlökin-6

TNF- α : Tümör nekrozis faktör-alfa

IL-1 β : İnterlökin-1 beta

IL-8: İnterlökin-8

IL-15: İnterlökin-15

IL-18: İnterlökin-18

PAF: Trombosit aktive edici faktörler

IgA: İmmunglobulin A

IgG: İmmunglobulin G

IgM: İmmunglobulin

G-CSF: Granülosit koloni stimulan factor

GM-CSF: Granülosit-makrofaj koloni stimulan factor

NK hücreleri: Doğal öldürücü (Natural killer) hücreler

HSV: Herpes Simplex Virus

NEK: Nekrotizan enterokolit

BPD: Bronkopulmoner displazi

BPI: Bakterisidal geçirgenlik artırıcı protein

RDS: Respiratuvar distres sendromu

CFU: Koloni Oluşturan Birimler

GİS: Gastrointestinal sistem

LP: Lomber ponksiyon

CRP: C-reaktif protein

BK: Beyaz küre

MNS: Mutlak nötrofil sayısı

İ/T oranı: İmmatür/Total Nötrofil oranı

SAA: Serum amiloid A

PCT: Prokalsitonin

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

CD: Cluster of Differentiation / Yüzey farklılaşma antijenleri

ICAM-1: İntersellüler adezyon molekülü-1

PCR: Polimeraz zincir tepkimesi

rRNA: 16S ribozomal ribonükleik asit

TPN: Total parenteral nütrisyon

PPD: Pozitif prediktif değer

NPD: Negatif prediktif değer

DIC: Yaygın damar içi pıhtılaşma

IVIG: İnvaziyonz İmmünglobulin

rhG-CSF: Rekombinant insan granülosit stimule edici faktör

DVET: Çift Hacimli Kan Değişimi

UVK: Umbilikal ven katateri

PICC: Periferden takılan santral kateter

YYBÜ: Yenidoğan Yoğun Bakım nitesi

ÇDDA: Çok düşük doğum ağırlığı

CLSI: Clinical Laboratory Standards Institute

NSVD: Normal spontan vajinal doğum

C/S: Sezaryen

İYE: İdrar yolu enfeksiyonu

İVK: İnvaziyonz kanama

PVL: Periventriküler lökomalazi

TAK: Trakeal Aspirat Kültürü

GN: Gentamisin

CAZ: Seftazidim,

PIP-TZB: Piperasilin-Tazobaktam

IMP: İmipenem

MEM: Meropenem

TS: Trombosit süspansiyonu

ES: Eritrosit süspansiyonu

TDP: Taze donmuş plazma

MV: Mekanik ventilasyon

İMV: İnvaziv mekanik ventilasyon

NİMV: Non-ınvaziv mekanik ventilasyon

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 1: Yıllara göre kültür ile kanıtlanmış sepsis vakalarının dağılımı.....	41
Şekil 2: Cinsiyete göre hastaların dağılımı.....	42
Şekil 3: Doğum ağırlıklarına göre hastaların dağılımı.....	43
Şekil 4: Doğum yerine ve geldiği yere göre hastaların dağılımı.....	44
Şekil 5: Doğum şekline göre hastaların dağılımı.....	44
Şekil 6: Gebelik Haftasına Göre Dağılım.....	46
Şekil 7: Pretermelerde antenatal steroid alımı.....	46
Şekil 8: Pretermelerde surfaktan alımı.....	47
Şekil 9: Sepsis tanısı almış prematüre bebeklerde görülen komplikasyonlar.....	48
Şekil 10: Sepsis Tiplerine Göre Dağılım.....	48
Şekil 11: GBNS tanılı hastalarda septik atak sayısının dağılımı.....	49
Şekil 12: Nötropenik hastalarda BK değerleri.....	50
Şekil 13: Gram pozitif mikroorganizmalar.....	54
Şekil 14: Gram negatif mikroorganizmalar.....	55
Şekil 15: Kan ürünü alan hastaların dağılımı.....	58
Şekil 16: Destek tedavi alan hastaların dağılımı.....	59
Şekil 17: Kateter takılan hastaların dağılımı.....	60
Şekil 18: Kateter uygulanan günlerin dağılımı.....	60
Şekil 19: Mekanik ventilasyon uygulanan hastaların dağılımı.....	61
Şekil 20: Mekanik ventilasyon uygulanan günlerin dağılımı.....	62
Şekil 21: Sepsis tiplerinde hastanede yatış süreleri.....	63

TABLULAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 1: Yenidoğan sepsisinin özellikleri	6
Tablo 2: Nozokomial enfeksiyonlar için risk faktörleri.....	13
Tablo 3: Töllner Sepsis Skorlama Sistemi	20
Tablo 4: EMR’li bebeklerde sepsis skorlaması.....	21
Tablo 5: Gestasyon haftalarına göre yenidoğanlarda nötrofil sayısı.....	23
Tablo 6: Erken başlangıçlı yenidoğan sepsisi taraması için önerilen sepsis puanlaması.....	28
Tablo 7:NOSEP skorlama sistemi ve değerlendirilmesi.....	29
Tablo 8: Yenidoğan sepsisinde önerilen ampirik tedaviler	30
Tablo 9: Enfeksiyon tiplerine göre antibiyotik kullanma süreleri.....	33
Tablo 10: Doğum ağırlıklarına göre hastaların dağılımı.....	42
Tablo 11:Anneye ait risk faktörleri.....	45
Tablo 12: Fizik muayene bulgularına göre dağılım.....	49
Tablo 13: EBNS tanıli hastalarda kan kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı.....	51
Tablo 14: GBNS tanıli hastalarda kan kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı.....	52
Tablo 15: TAK, idrar ve BOS Kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların dağılımı.....	53
Tablo 16: Gram pozitif mikroorganizmalarda antibiyotik direnci	54
Tablo 17: Gram negatif mikroorganizmalarda antibiyotik direnci	56
Tablo 18: Hastalara tedavide verilen antibiyotiklerin dağılımı.....	57
Tablo 19: Hastalara tedavide verilen antifungallerin dağılımı.....	58
Tablo 20: Sepsis Tiplerine Göre Ölüm Oranları.....	63

ÖZET

Amaç: Yenidoğan sepsisi, yaşamın ilk 28 günündeki en sık ve hayatı tehdit edici hastalıklarından biridir. Uygun antibiyotik tedavisine rağmen yüksek morbidite ve mortaliteyle seyredabilmektedir. En çok neden olan etkenler ve sıklıkları farklılık gösterebilmekte ve zaman içinde aynı hastane içinde dahi değişebilmektedir. Bu çalışmada, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip ve tedavi edilen kültürle kanıtlanmış sepsis tanılı yenidoğan bebeklerin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Ocak 2012-Temmuz 2015 tarihleri arasında 1,2 ve 3. düzey yenidoğan yoğun bakımda takip ve tedavi edilmiş olan 1735 hasta retrospektif olarak incelendi. Kültür ile kanıtlanmış neonatal sepsis tanısı almış 56 hasta çalışmaya alındı.

Bulgular: Hastaların %55,4'ü erkek, %44,6'sı kız idi. Doğum haftaları ortalama $31,77 \pm 5$ idi. Doğum ağırlıkları ortalama $1654,07 \pm 906,6$ gramdı. Hastaların %76,8'i preterm, %23,2'si term idi. Hastaların %14,3'ünün erken başlangıçlı neonatal sepsis, %85,7'sinin geç başlangıçlı neonatal sepsis olduğu saptandı. Erken başlangıçlı neonatal sepsiste en sık etken *Stenotrophomonas maltophilia*, geç başlangıçlı neonatal sepsiste ise koagülaz negatif stafilokoklar ve *Klebsiella pneumoniae* idi. Erken başlangıçlı neonatal sepsiste mortalite %12,5 ve geç başlangıçlı neonatal sepsiste de %12,5 idi. Her iki sepsis grubunda da ölen bebeklerin hepsi preterm idi. Gram pozitif mikroorganizmalarda vankomisin direnci saptanmadı. Gram negatif mikroorganizmaların antibiyotik dirençleri değerlendirildiğinde meropenem direnci saptanmazken imipenem direnci en fazla %50 idi.

Sonuç: Neonatal sepsisli hastalarda sepsis tipi, etken mikroorganizmalar ve antibiyotik dirençleri üniteler arasında ve zamanla ünite içerisinde de farklılıklar gösterebilir. Bu nedenle, aktif sürveyans uygulanarak tedavi protokolleri sıklıkla güncellenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Sepsis, Yenidoğan, Prematürite, Kan Kültürü, Antibiyotik Direnç

ABSTRACT

Objective: Neonatal sepsis is one of the most frequent and life threatening disorder in the first 28 days of life. Although appropriate antibiotic treatment is performed, disease courses with high morbidity and mortality. The type of the causative organisms and their frequency may change by the time even in the same hospital. In this study, we aimed to evaluate characteristics of the culture-proven cases in our neonatal intensive care unit.

Materials and Methods: Between January 2012–July 2015, 1735 neonates who were hospitalized at level 1,2 and 3 of neonatal intensive care unit at Bezm-i Alem Vakıf University Hospital. The 56 patients diagnosed as culture proven sepsis were involved in the study.

Results: The mean gestational age of patients was $31,77 \pm 5$ weeks, and the mean birth weight was $1654,07 \pm 906,6$ grams. 55,4% of the patients were male, 44,6% of them were female. The patients were 76,8% premature and 23,2% term newborns. Early onset neonatal sepsis was diagnosed %14,3% of patients, late onset neonatal sepsis was diagnosed 85,7% of patients. *Stenotrophomonas maltophilia* was the most frequently isolated microorganism in patients with early onset neonatal sepsis, while coagulase-negative staphylococci and *Klebsiella pneumoniae* were the most frequently isolated microorganisms in patients diagnosed with late onset neonatal sepsis. Mortality rate was 12,5% in early onset neonatal sepsis, 12,5% in late onset neonatal sepsis. All of the babies were premature in both sepsis groups. Vancomycin resistance was not determined in any of the gram positive microorganisms. Meropenem resistance was not determined and imipenem had a maximum value of 50% resistance in the evaluated gram negative microorganisms.

Conclusion: The type of sepsis and microorganisms and their antibiotic resistance changes amongst neonatal intensive care units and also in the same unit by the time. Active surveillance is recommended to update the treatment protocols.

Key words: Sepsis, Newborn, Prematurity, Blood Culture, Antibiotic Resistance

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Yenidoğan sepsisi, yaşamın ilk ayında bakteriyeminin eşlik ettiği ve sistemik bulguların olduğu akut gelişen bir hastalık tablosudur (1).Yenidoğandaki en sık ve hayatı tehdit edici hastalıklarından biridir.Yüksek morbidite ve mortaliteyle seyretmektedir (2). İnsidansının her 1000 canlı doğumda 1 ile 8 arasında olduğu bildirilmektedir (1, 3, 4).

Yenidoğan sepsisinde klinik semptomlar değişken ve özgül olmadığı için tanı ve tedavi gecikmektedir. Bu gecikme septik şoka, yaygın damar içi pıhtılaşmaya (DIC) ve saatler içinde ölüme sebep olabilir. Bu nedenle enfeksiyonu olan yenidoğanın ayırddilmesi ve zaman kaybetmeden tedavinin başlanması gerekmektedir (1,2). Tanı için kan kültüründe etkenin üretilmesi gerekir. Bunun için 48-72 saatlik bir süreye ihtiyaç vardır. Bu yüzden 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 (5). Mevcut uygulamada enfeksiyon benzeri bulguları olan tüm yenidoğanlara ampirik antibiyotik tedavisi başlanması ilaç yan etkilerine, nozokomiyal komplikasyonlara maruz kalmaya ve dirençli suşların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (6).

Yenidoğan sepsisine en çok neden olan bakterilerin görülme sıklığı ülkeden ülkeye, coğrafi bölgeden bölgeye, hastaneden hastaneye farklılık gösterebilmekte ve zaman içinde aynı hastane içinde dahi değişebilmektedir (4-7).

Bu çalışmada Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi (BVÜ) Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde (YYBÜ) kültür ile kanıtlanmış neonatal sepsis tanısı ile izlenen hastaların retrospektif olarak demografik özelliklerinin, labaratuvar verilerinin, kültürlerde üreyen mikroorganizmaların ve bu mikroorganizmaların antibiyotik dirençlerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. YENİDOĞAN SEPSİSİ

2.1.1. TANIM

Yenidoğan sepsisi, yaşamın ilk ayında sistemik enfeksiyon bulguları ve bakteremiyle nitelenen klinik bir sendrom olarak tanımlanabilir. Temel olarak kan dolaşımının hastalığı olsa da beyin omurilik sıvısı (BOS) ve diğer organların da tutulumu görülebilir (8). Sepsise ait özgül bulguların olmaması ve yenidoğanda sepsis tanısını düşündüren bulguların yenidoğan döneminde enfeksiyon dışı nedenlere de bağlı olabilme olasılığı tanıyı zorlaştırmaktadır (9).

Klinik bulgular ve semptomlar ile sepsisten şüphelenilen yenidoğanların çoğunun kan kültürlerinde patojenlerin izole edilememesi ve enfeksiyon etkeninin kan dolaşımına geçişine yol açacak bir odak bulunamaması nedeniyle yenidoğan sepsisi için ayrıca klinik ve laboratuvara dayalı tanımlar da önerilmiştir (7,8). Sistemik enfeksiyona klinik ve laboratuvar bulgularının eşlik etmesi, sepsisi sağlıklı yenidoğanın geçici bakteriemisinden ayırt etmeye yardımcıdır (8).

Yenidoğan sepsisi için değişik sınıflamalar mevcuttur.

Şüpheli Sepsis: Bir bebekte risk faktörlerinin bulunması (klinik bir belirti olsun ya da olmasın) veya izlemde sepsis düşündüren klinik bulgu görülmesidir.

Klinik Sepsis: Etkenin gösterilemediği, ancak klinik ve laboratuvar bulgularıyla sepsisin tanı dışı bırakılamamasıdır.

Kanıtlanmış Sepsis: Etkenin kültürle saptandığı sepsis olarak tanımlanmaktadır (9).

Yenidoğan sepsisi klasik olarak bulguların ortaya çıkış zamanına, enfeksiyona neden olan mikroorganizmanın virulansına ve patogeneze göre erken başlangıçlı neonatal sepsis (EBNS) ve geç başlangıçlı neonatal sepsis (GBNS) olarak ikiye ayrılır (7, 9, 10).

2.1.1.1. Erken başlangıçlı neonatal sepsis:

Doğumdan hemen sonra veya ilk günlerde sepsis semptom ve bulgularının görülmesidir. Genel olarak yaşamın 7.gününden önce veya ilk haftası içinde ortaya çıkan sepsis “erken sepsis” olarak adlandırılır (7,10). National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Neonatal Network ve Vermont Oxford Network, EBNS’yi yaşamın ilk 72 saatinde veya öncesinde başlayan belirti ve bulgular ve bunlara eşlik eden kültür

pozitifliği olarak tanımlamaktadır (10). Başka bir sınıflamaya göre ise EBNS, yaşamın 3. gününden önce gelişen sepsis olarak tanımlanır (9). Yaşamın ilk 3 günü içinde gelişen sepsis için “çok erken başlangıçlı sepsis” tanımı da kullanılmaktadır (7).

2.1.1.2. Geç başlangıçlı neonatal sepsis:

Yaşamın 7-30. günlerinde veya ilk haftasından sonra (yaşamın 8.gününden sonra) ortaya çıkan sepsistir (7). Yine National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Neonatal Network ve Vermont Oxford Network’e göre GBNS sepsis bulgularının 72 saatten sonra başlamasıyla karakterizedir (10). Diğer bir sınıflamaya göre ise GBNS yaşamın 4-30. günlerinde ortaya çıkan sepsis tablosunu tanımlar (9).

2.1.1.3. Çok geç başlangıçlı neonatal sepsis (ÇGBNS):

Günümüzde çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşam şansı bulmaları ancak hastanede uzun süre yatmalarına bağlı olarak 30.günden taburculuğa kadar geçen sürede gelişen sepsis tablosunu tanımlamak içinse çok geç başlangıçlı sepsis tanımı kullanılmaktadır (7,9). Bu durumda enfeksiyon sıklıkla hastaneden, nadiren de toplumdan kazanılır (7). Tablo 1’de sepsis tipleri ve özellikleri özetlenmiştir (9).

2.1.1.4. Nozokomiyal enfeksiyonlar (NE):

Hastanede takip ve tedavi görmekte iken yatışının 3.gününden sonra (bazı kaynaklara göre 5-7.gün) ortaya çıkan, direkt olarak annenin genital kanalından veya transplasental olarak edinilmemiş veya hastaneden taburcu olduktan sonra 72 saat içerisinde ortaya çıkan enfeksiyonlar olarak tanımlanmaktadır (11,12). Yatışta klinik bulgusu olmayan ve enfeksiyonun inkübasyon döneminde bulunmayan yenidoğan bebeklerde hastaneden kazanılan enfeksiyonlar nozokomiyal enfeksiyonlardır (12).

Tablo1. Yenidoğan sepsisinin sınıflaması ve özellikleri

	EBNS	GBNS	ÇGBNS
Risk faktörleri	Sıklıkla var	Genellikle yok	Değişken
Geçiş yolu	Vertikal, genellikle anne genital kanalından	Vertikal veya postnatal çevreden	Çevreden
Klinik özellikler	Fulminan seyirli, Çoklu organ tutulumlu	Sinsi ya da akut Fokal enfeksiyon Menenjit sık	Sinsi
Mortalite	% 5-20	% 5	Düşük
Etkenler	Grup B streptokok Escherichia coli Viridans streptokoklar Enterokoklar Koag. negatif stafilokok Staphylococcus aureus Haemophilus influenzae Listeria monocytogenes Klebsiella	Koag. negatif stafilokok Staphylococcus aureus Candida Escherichia coli Enterokoklar Klebsiella Pseudomonas Grup B streptokok Listeria monocytogenes	Koag. negatif stafilokok Staphylococcus aureus Candida Escherichia coli Klebsiella Pseudomonas

EBNS: Erken başlangıçlı neonatal sepsis, GBNS: Geç başlangıçlı neonatal sepsis, ÇGBNS: Çok geç başlangıçlı neonatal sepsis

2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ VE ETİYOLOJİ

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre yılda 130 milyon çocuk doğmakta ve yaklaşık 4 milyonu kaybedilmektedir. Bu ölümlerin %36 sı enfeksiyon kaynaklıdır ve sosyoekonomik yönden zayıf ülkelerde bu oran yükselmektedir (13).

En son epidemiyolojik verilere göre tüm dünyada yılda 1.4 milyondan daha fazla neonatal ölüm invaziv enfeksiyonlara bağlıdır. Sepsis kaynaklı ölümlerin çoğu tanıda gecikmeden ve uygun antibiyotik tedavisinin hızlıca başlanamamasından kaynaklanmaktadır

(13). Buna karşın zamanında uygulanan antimikrobiyal tedaviye rağmen neonatal sepsis, vakaların %39'unda ölümle veya major sakatlıkla sonuçlanmaktadır. Sepsis kaynaklı ölümlerin çoğunun tanıda gecikmeden ve bunun sonucunda uygun antibiyotik tedavisinin ertelenmesinden kaynaklandığı vurgulanmaktadır (14).

Gelişmiş ülkelerde neonatal sepsis insidansı 1000 canlı doğumda 1-10 olarak bildirilmiştir (7, 8, 9). Gelişmekte olan ülkelerde ise insidansın gelişmiş ülkelerinkine benzer veya daha yüksek bulunduğu, klinik olarak tanı konulan yenidoğan sepsisi oranlarının 1000 canlı doğumda 49- 170 olabildiği rapor edilmiştir (7). Geri kalmış ülkelerdeyse, yenidoğan sepsisinin daha yüksek olduğu, klinik düzeyde tanıyla 1.000 canlı doğumda 170'e kadar ulaşabildiği bildirilmiştir (8).

Tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelerle ölüm oranı son 10 yılda %30-40'lardan %5-10'lara inmiştir. Ancak halen önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Anne ve bebek izlemlerine ve erken tedaviye bağlı olarak ölüm oranı, ülkeden ülkeye değişmektedir. Genelde %5-10 olan ölüm oranı, EBNS'te bazı ülkelerde %40'a kadar çıkmaktadır (9). Gelişmiş ülkelerde EBNS'li bebeklerin %10-20'si, GBNS'li bebeklerin %5-10'u, ÇGBNS'li bebeklerin %5'inden azı kaybedilmektedir. Çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde EBNS'in mortalitesi %35, GBNS'in mortalitesi ise %17-19'dur (7). Kültürle kanıtlanmış sepsis oranı 1000 canlı doğumda yaklaşık 2 dir. Yenidoğan bebeklerin %7-13'ü neonatal sepsis açısından değerlendirilmektedir ve bunlardan sadece %3-8'inde kültürle kanıtlanmış sepsis gösterilebilmektedir (15).

Sepsise en çok neden olan bakterilerin görülme sıklığı ülkeden ülkeye, coğrafi bölgeden bölgeye, hastaneden hastaneye farklılık gösterebilmekte ve zaman içinde aynı hastane içinde dahi değişebilmektedir (7,8,9). EBNS'e en sık neden olan patojenler grup B streptokok (GBS) ve Escherichia coli (E. coli)'dir. Bu bakteriler genellikle annenin vajinal ve/veya rektal florasyondan kazanılır. Grup A, C ve G streptokoklar, Streptococcus viridans (S. viridans), enterokoklar, Streptococcus pneumoniae (S. pneumoniae), Haemophilus influenza (H. influenza), Listeria monocytogenes (L.monocytogenes) daha az görülen etkenlerdir (7). Staphylococcus aureus (S. aureus), klebsiella ve enterobakter türleri, koagülaz negatif stafilokoklar EBNS'in nadir etkenleri arasında bulunurlar (7). GBS, EBNS etkeni olarak, ülkeler arasında farklı sıklıkta görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde gebelerin %15-40'ında vajina, rektum ya da rektum-vajina GBS kolonizasyonu bildirilmiştir (14). Ülkemizde ise bu sıklık yapılan çalışmalarda %2-7 olarak bulunmuştur (7). Ülkemizde de EBNS etkeni

olarak en sık *Staphylococcus epidermidis* ve *klebsiella* suşlarının görüldüğü, GBS'nin ön sıralarda yer almadığı bildirilmiştir (9). Gelişmekte olan ülkelerde EBNS'de en fazla izole edilen patojenin *klebsiella* türleri olduğu, *S. aureus* ve *E. coli*'nin bunu takip ettiği, GBS'lerin oranının daha düşük bulunduğu ve EBNS'de gram negatif bakterilerin gram pozitif bakterilere oranının 2:1 bulunduğu bildirilmiştir (17). Aynı çalışmada çok erken neonatal sepsis tanısı almış yenidoğan bebeklerde de yine en sık saptanan organizmanın *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 (17). Gelişmekte olan ülkelerde EBNS'de gram negatif bakterilerin ön planda olması, bunların büyük kısmının doğum sırasında annenin vajinal florasından kazanılmasından çok doğumda ve doğum sonrasında hijyenik olmayan uygulamalar nedeniyle hastane veya toplumdaki kazanılmış olabileceğini düşündürmektedir (15). GBS'lerin EBNS etkeni olarak görülme sıklıklarının ülkeler arasında farklılık göstermesinde gebe kadınların vajinal kolonizasyon oranlarının veya antikör düzeylerinin farklı olmasının, kültür farklılıklarının ve suşların virulansının etkili olduğu düşünülmektedir (7). Gelişmiş ülkelerde vajinal ve rektal kültürlerinde GBS kolonizasyonu saptanan gebe kadınlara intrapartum antibiyotik (*penisilin* veya *ampisilin*) profilaksisi uygulanmasının EBNS riskini dramatik olarak azalttığı saptanmıştır. İntrapartum profilaksinin geç başlangıçlı GBS hastalığını önleyici etkisi yoktur (7).

Koagülaz negatif stafilokoklar (KoNS), GBNS'nin en sık görülen etkenidir. *S. aureus* ve enterokoklar GBNS'nin başlıca etkenlerindedir. *Klebsiella*, *pseudomonas* ve enterobakter türleri gibi gram negatif bakteriler, GBS'ler, *L. monocytogenes*, *kandida* ve *aspergillus* GBNS'ye neden olabilir. Ülkemizde de GBNS'de en sık izole edilen patojen KoNS'lardır. GBNS'nin azaltılmasının başlıca yolu nozokomiyal enfeksiyonların kontrolü ve önlenmesidir (7).

2.1.3 PATOGENEZ

Yenidoğan sepsisine neden olan bakteri, perinatal dönemde doğum kanalından veya hematogen yolla (transplasental) bebeğe ulaşır (9). Doğumdan önce fetusun optimal olarak steril bir çevrede devamlılığı sağlanmaktadır ve fetus enfeksiyon etkenleriyle genellikle zar yırtılmasından sonra karşılaşır (9,16). EBNS'ye neden olan mikroorganizmalar, doğumdan önce veya doğum eylemi boyunca amniyotik zarların yırtılmasıyla veya amniyon sıvısının sızmasıyla doğum kanalından yukarıya doğru ilerler ve bu durum intraamniyotik enfeksiyonla

sonuçlanır (18). Doğumdan sonra ise bebek ortamdaki bakterilerle enfekte olur (9). Etken bazen doğumdan önce rahim ağzı, vajina ya da rektumdan yukarı çıkıp, sağlam ya da yırtılmış zarlardan geçerek koryoamniyonite yol açar ve bebekte enfeksiyona neden olur. Koryoamniyonit neonatal sepsis için major risk faktörüdür. Fetusun enfekte amniyotik sıvıyı yutması veya inhale etmesiyle sepsis in utero başlayabilir. Ayrıca kolonize cilt veya mukozal yüzeyler hasar gördüğünde, yenidoğan doğumdan saatler veya günler sonra sepsis geliştirebilir (18). Koryoamniyonit, sepsis için bir risk etmeni olmasının yanı sıra, erken membran rüptürü (EMR) ve erken doğum eylemi için de önemli bir nedendir (9). Bazen de annede bakteriyemi veya viremi bebeğin hematogen yolla enfekte olmasına neden olabilir (9). Yaygın bir şekilde koryoamniyonit olarak adlandırılan intra-amniyotik enfeksiyon amniyon sıvısının, zarların, plasenta ve/veya desiduanın enfeksiyonuna işaret etmektedir. GBS'ler gizli yırtıklardan amniyotik sıvıya geçebilir (18). GBS kolonizasyonu olan annede uzamış EMR olduğunda bebekteki enfeksiyon riski %33-50 olarak bulunmuştur (9). 22-28 haftalık preterm doğumlarda koryoamniyonit %14-28 bulunmuştur (9). Koryoamniyonitin klinik tanısı için esas kriter maternal ateştir. Diğer kriterler göreceli olarak duyarlı değildir. Klinik araştırma çalışmalarında intra-amniyotik enfeksiyon (koryoamniyonit) tanısı, tipik olarak 38°C den yüksek maternal ateşin ve takip eden kriterlerden en az ikisinin varlığına dayanmaktadır: maternal lökositoz (>15000 hücre/mm³), maternal taşikardi (>100 atım/dakika), fetal taşikardi (>160 atım/dakika), uterin hassasiyet, ve/veya kötü kokulu amniyotik sıvı (18). Bu değerler neonatal ve maternal morbidite hızıyla ilişkilidir (18). Yine de maternal ateş tek anormal bulgu olsa bile koryoamniyonit tanısı düşünülmelidir. Epidural anestezi alan kadınlarda ateş ortak bir bulgu olmasına rağmen (%15-20), epidural anestezi sonrası febril olan kadınlarda histolojik olarak kanıtlanan akut koryoamniyonit (%70,6) çok sıktır. Bunun da ötesinde histolojik koryoamniyoniti olan kadınların çoğunda pozitif plasenta kültürü yoktur. Klinik koryoamniyonit insidansı gestasyonel yaşla ters orantılı olarak değişmektedir (18).

National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network'te, preterm bebek doğuran kadınların %14-28'nin, 22-28.gestasyonel haftalarda koryoamniyonitle uyumlu belirtiler sergilediği rapor edilmiştir (18). Koryoamniyonit için major risk faktörleri düşük parite, spontan doğum, uzamış doğum ve membran rüptürü, tekrarlayan vajinal muayene (özellikle membran rüptürüyle beraberse), mekonyum boyalı amniyon sıvısı, internal fetal veya uterin monitorizasyon, genital kanalda mikroorganizma (ör. Mikoplazma hominis) varlığını içerir (18). Term gebeliklerde, intakt membranı olan kadınların %1'inden daha azında amniyon sıvı kültüründe mikroorganizma saptanmıştır (18).

Bu oran amniyon boşluğunun bütünlüğü, doğumdan önce serklaj yerleştirilmesi veya amniyosentez gibi işlemlerle hasar görürse yükselebilmektedir (18).

Preterm doğum ve intakt membranı olan kadınlarda, amniyon boşluğunun mikrobiyal invazyon oranı %32, eğer preterm prematur membran ruptürü (PPROM) varsa bu oran %75' lere varabilmektedir (9,17). Preterm doğum veya PPR0M'u olan kadınların amniyon sıvısından elde edilen patojenlerin çoğu (ör.Ureoplazma veya Mikoplazma türleri) EBNS'e sebep olmamaktadır. Bununla beraber Ureoplazma ve Mikoplazmanın her ikisi de doğum ağırlığı 1500 gramın altındaki bebeklerin kanından üretilebilmektedir. Bir patojen, örneğin GBS, amniyon sıvısından elde edildiğinde, neonatal sepsis atak hızı %20 kadar yüksek olabilmektedir. İntrapartum profilaksi verilmediği takdirde, GBS ile kolonize PPR0M'lu kadınlardan doğan bebeklerin tahmini atak hızı %33- %50 arasında olabilmektedir (18).

Erken doğan bebekte bağışıklık sistemi olgunlaşmamıştır ve annesinden plasenta yoluyla özellikle gebeliğin son döneminde geçen immünglobülin G yönünden yetersizdir, bunun yanı sıra derinin kolay zedelenebilirliği, olgunlaşmamışlığı ve derinin doğal koruyucu biyofilm katmanı olan verniksin eksikliği erken doğan bebekte özellikle hastane kaynaklı enfeksiyon ve sepsis gelişimini kolaylaştırır (9).

Çeşitli yaş gruplarında bakteriyel sepsis etiopatogeneze yönelik yapılan çalışmalarda, bakterinin konak hücreye girişinden itibaren immün mekanizmaların devreye girdiği ve çok sayıda sitokin (hematopoetik büyüme faktörleri de dahil) ve enflamasyon mediyatörünün rol aldığı gösterilmiştir (1). Bu sitokinlerden en önemlileri; interlökin-1 (IL-1), IL-6 ve tümör nekrozunğ faktör-alfa'dır (TNF- α) (1). Sepsis, vücuda giren mikroorganizma ve konağın immün, enflamatuvar ve koagülasyon cevabı arasındaki kompleks ilişkiden kaynaklanmaktadır (6). İnflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-15, IL-18), büyüme faktörleri (IL-3, koloni stimüle edici faktörler) ve bunların sekonder mediatörleri (nitrik oksit, tromboksan, lökotrienler, trombosit aktive edici faktörler (PAF), prostaglandinler, komplemanlar) koagülasyon ve kompleman kaskadını aktifleştirerek prostaglandinler, lökotrienler, proteazlar ve oksidanların üretilmesine sebep olmaktadır (6).

2.1.4. RİSK FAKTÖRLERİ

Erken başlangıçlı neonatal sepsis için tanımlanmış risk faktörleri mevcuttur ve erken sepsisli bebekler genellikle bir veya daha fazla risk faktörüne sahiptir. Yenidoğan bebekte bu risk faktörlerinin birden fazla olması sepsis olasılığını daha da artırır (7). EBNS riskini artıran başlıca faktörler prematürelilik, düşük doğum ağırlığı (doğum ağırlığının 2500 gramın altında olması) veya çok düşük doğum ağırlığı (doğum ağırlığının 1500 gramın altında olması), erken membran rüptürü (EMR), korioamnionit ve doğum kanalının GBS'ler ile kolonizasyonudur (7).

EBNS için başlıca risk faktörleri:

- Koryoamniyonit
- Annede tek başına ateş varlığı
- Erken doğum (3-10 kat fazla)
- Erken membran rüptürü (EMR >18 saat)
- Annede GBS kolonizasyonu
- Fetal distres (fetal taşikardi, mekonyum çıkışı...),
- Çoğul gebelik
- Doğumda sık vajina muayenesi
- Düşük Apgar puanı ve canlandırma
- Üriner enfeksiyon, bakteriyel vajinit
- Erkek cinsiyet (9).

Gelişmekte olan ülkelerde prematürelilik, düşük doğum ağırlığı gibi faktörlere ek olarak başlıca sosyoekonomik koşulların olumsuzluğu ve sağlık hizmetlerinin yetersizliği nedeniyle gebe kadınların doğum öncesi izlemlerinin az veya hiç olmaması, evde yapılan doğumların fazla olması ve bunların sağlık personeli tarafından yaptırılmaması, doğumun ve göbek bakımının hijyenik olmaması, anne ve bebekte enfeksiyon için risk oluşturan durumların önlenememesi veya geç tanınması gibi faktörler de yenidoğan sepsisi oranlarının oldukça yüksek olmasına katkıda bulunmaktadır (19).

Enfeksiyon spontan preterm doğum için en sık tanımlanabilir sebeplerden biridir. Bu nedenle bir bebeğin 37 haftadan önce spontan vajinal doğum ile doğması tanım olarak sepsis için risk faktörüdür. İdrar yolu enfeksiyonu olan anneler sıklıkla EBNS'nin ikinci en sık sebebi olan E. Coli ile enfektedir (20).

Nozokomiyal enfeksiyonlara yatkınlık oluşturan faktörler ise yoğun bakımda takip ediliyor olmak, enteral beslenememek, anne sütü alamamak, kalıcı kateter varlığı, parenteral beslenmedir (20). Barsak cerrahisi geçiren veya barsaklarla ilgili problem yaşayan bebeklerde de enteral beslenemedikleri için nozokomiyal sepsis riski belirgin olarak artmıştır. Özellikle geniş spektrumlu olmak üzere tüm antibiyotiklerin uzun süreli kullanılması normal flora organizmalarında artmış antibiyotik direnci ile sonuçlanmaktadır (20). Nozokomiyal enfeksiyonlar için risk faktörleri Tablo 2'de görülmektedir.

Kandida enfeksiyonu için risk faktörleri doğum ağırlığının 1500 gramın altında olması, parenteral beslenme, kalıcı kateter varlığı, enteral beslenememe, mekanik ventilasyon, H-2 reseptör antagonistleri, abdominal cerrahi, periton diyalizi, geniş spektrumlu antibiyotiklerden özellikle 3.kuşak sefalosporinlere maruziyet, antenatal antibiyotik kullanımınıdır (20).

Geç başlangıçlı neonatal sepsiste sıklıkla gebelikle ilgili risk veya komplikasyon yoktur, bebeklerin çoğu matürdür. GBNS riskini artıran ana faktörler hastanede takip sırasında uygulanan sık kan alınması, endotrakeal entübasyon-mekanik ventilasyon uygulamaları, santral veya periferik vasküler kateter kullanımı, transkütanöz oksijenasyon izlemi, beslenme sondası takılması ve uzun süreli parenteral beslenme gibi invaziv işlemlerdir (8). Preterm bebeklerin gelişmekte olan immun sistemleri ve neonatal yoğun bakımla ilişkili olan ilave risk faktörleri (uzun süreli santral kateterlerin takılması gibi) olduğundan çok düşük doğum ağırlıklı bebekler daha yüksek enfeksiyon riski altındadır (21). Ek olarak antibiyotiklerin sık kullanılması dirençli mikroorganizmalar ile enfeksiyon ve sepsis riskini artırır Bu nedenle özellikle hastanede tedavi ve takip edilen çok düşük doğum ağırlıklı ve düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde GBNS olasılığı da fazladır (8).

Tablo 2: Nozokomiyal enfeksiyonlar için risk faktörleri

-
- Prematürite
 - Düşük doğum tartısı
 - İnvazif girişimler
 - İlaçlar
 - Uzamış parenteral beslenme süresi
 - İntravenöz lipid uygulamaları
 - Gecikmiş enteral beslenme
 - Formül mamalarla beslenme
 - Yenidoğan bakım hizmeti veren personelin yetersiz sayıda olması
 - Yoğun bakım hizmeti verilen merkezin uygun olmayan koşullarda dizayn edilmesi
 - El hijyeni uygulamalarına uyum azlığı
-

Yenidoğandaki bu hücrel ve humoral immün sistemdeki yetersizliklere ek olarak mikroorganizmalara karşı fiziksel savunmada da yetersizlik vardır. Yenidoğan derisi çok ince ve zayıf olduğu için kolaylıkla hasara uğrayabilir ve enfekte olabilir. Göbek kordonu da doğumdan sonra nekrotik bir hale geldiğinden enfeksiyonların yerleşmesi için uygun bir ortam oluşturur. Yenidoğana takılan endotrakeal tüp, nazogastrik sonda ve intravasküler veya umbilikal kateterler de enfeksiyon ajanlarının yenidoğana girişini kolaylaştırır (22).

2.1.5. YENİDOĞANIN İMMUNİTESİ

Term ve preterm bebeklerde nötrofillerin ve enfeksiyona verilen yanıtta sorumlu olan diğer hücrelerin fonksiyonlarının azaldığı gösterilmiştir. Preterm bebeklerde immunglobulin düzeyleri de düşüktür. Hem term hem preterm bebeklerde kompleman sistemine ait kalitatif ve kantitatif defektler mevcuttur. Tüm bu dezavantajlara rağmen, yenidoğan bebeklerde sistemik enfeksiyon gelişme hızı yüksek değildir. Tüm yenidoğanlar steril olmayan bir dış çevreye doğmakla beraber, çok azında enfeksiyon tablosu gelişir (11).

2.1.5.1. İmmunglobulinler

İmmunglobulin G (IgG), plasentadan aktif olarak taşınır ve term bir bebekte anneye oranla daha yüksek düzeylerde saptanabilir. Kord kanındaki IgG antikorlarının özgüllüğü annenin daha önceki antijenik yüküne ve verdiği immunolojik yanıtı bağlıdır. Prematüre bebeklerde, kordon kanındaki IgG düzeyleri gestasyon yaşı ile doğru orantılıdır. GBS'ye karşı oluşan tip spesifik IgG düzeyleri ile ilgili yapılan çalışmalarda kordon/maternal IgG oranının term bebeklerde 1.0; 32. gestasyon haftasında 0.5 ve 28. gestasyon haftasında 0.3 olduğu görülmüştür. Maternal kaynaklı IgG düzeyleri doğumdan hemen sonra hızla düşer. Doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan bebekler belirgin hipogamaglobulinemiktir ve yaşamın ilk haftasında ortalama plazma IgG düzeyleri 200-300 mg/dl arasında değişir. Diğer immunglobulin tipleri plasentadan aktif olarak geçemez, ancak fetus intrauterin enfeksiyonlara karşı IgA ve IgM sentezleyebilir. Pasif olarak plasentadan geçiş gösteren spesifik IgG antikorlarının yeterli konsantrasyonda olması, antikor aracılı korunma sağlayabilen bakteriyel enfeksiyonlara karşı yeterli korunma sağlar (tetanos, GBS gibi kapsüllü bakteriler). Gram negatif bakterilere karşı olan spesifik bakterisidal ve opsonik antikorlar sıklıkla IgM yapısındadır. Yenidoğan bebekler genellikle E. coli ve diğer enterobakterlere karşı olan antikor aracılı korunmadan yoksundur (11).

2.1.5.2. Kompleman sistemi

Kompleman sistemi, E. coli gibi bazı mikroorganizmalara karşı bakterisidal aktivitenin sağlanmasından ve GBS gibi bazı bakterilerin antikor aracılı opsoninle fagosite edilmesinden sorumludur. Komplemanların transplasental geçişi yoktur. Fetus kendi komplemanlarını ilk trimesterden itibaren sentezlemeye başlar. Term bebeklerde klasik kompleman aktivitesi hafif derecede, alternatif kompleman aktivitesi ise orta derecede azalmıştır. Ancak kompleman komponentlerinin miktarı ve fonksiyonları değişkenlik gösterebilmektedir. Preterm bebeklerde, term bebeklere göre hem kompleman düzeyleri düşük hem de kompleman aktivitesi azalmıştır. Bu yetersizlik, kompleman aracılı kemotaktik aktivitenin ve antikor yokluğunda belli mikroorganizmaların opsonize edilme kapasitesinde azalmaya da yol açmaktadır. S. aureus opsonizasyonu normal olmakla beraber GBS ve E. coli opsonizasyonunda defektler bildirilmiştir (11).

2.1.5.3. Nötrofiller

Fagositer sistemin kalitatif ve kantitatif eksiklikleri yenidoğanların enfeksiyona yatkınlığını artırır. Nötrofil migrasyonu (kemotaksis) hem term hem de preterm bebeklerde doğumda anormaldir. Neonatal nötrofillerin adezyon, agregasyon ve deformabilite yetenekleri azalmıştır ve bu nedenle enfeksiyona verilen yanıt gecikir. Hücre adezyon moleküllerinin anormal ekspresyonu (beta 2 integrin ve selektinler) ile neonatal nötrofil hücre iskeletinin anormalliği kemotaksis aktivitesindeki azalmayı artırır. Oponizasyon, fagositoz ve nötrofil aracılı öldürme işlemi ise göreceli olarak normal seviyededir. Ancak enfeksiyöz ya da enfeksiyöz olmayan stres durumlarında (respiratuar distress sendromu), gram negatif bakterilerin neonatal nötrofiller tarafından fagositozunda azalma gözlenir (11). Term ve preterm bebeklerde dolaşımdaki nötrofiller doğumdan hemen sonra artmaya başlar, 12. saatte en yüksek düzeye ulaşır ve 22. saatte normal değerlerine dönmeye başlar. Normal şartlar altında çomak nötrofillerin oranı %15'in altında olup, bu değer asfiksi ya da infeksiyon gibi diğer stres faktörlerinin varlığında artış gösterir (11).

Nötropeni, pretermelerde ve intrauterin gelişme geriliği olan bebeklerde daha sık görülür ve sepsis riskini artırır. Yenidoğan bebeklerin nötrofil depoları erişkinlerin %20-30'u kadardır ve enfeksiyonla karşılaşma durumunda mortaliteyi artırır. Granülosit koloni stimulan faktör (G-CSF) ve granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF) fagositlerin çoğalmasında, farklılaşmasında, aktivasyonunda ve hayatta kalmasında rol oynayan önemli sitokinlerdir. Bu sitokinler myeloid öncü hücreleri uyarır, kemik iliği nötrofil depo havuzunu artırır, periferik kanda nötrofiliye yol açar ve bakterisidal aktiviteyi içerecek şekilde nötrofil fonksiyonlarını etkiler (11).

2.1.5.4 Monosit- Makrofaj Sistemi

Monosit makrofaj sistemi dolaşımdaki monositleri ve başta karaciğer, dalak ve akciğer olmak üzere doku makrofajlarını içerir. Aktive makrofajlar antijen sunumundan, fagositozdan ve immun modülasyondan sorumludur. Yenidoğanda kanda dolaşan monosit sayısı normal sınırlarda olmakla birlikte, retiküloendotelyal sistemdeki makrofaj sayısı ve fonksiyonu özellikle preterm bebeklerde azalmıştır. Hem term hem de preterm bebeklerde monosit kemotaksisi bozulmuştur ve bu nedenle doku düzeyinde enflamatuvar yanıt bozuktur ve bu durum gecikmiş aşırı duyarlılık ile sonuçlanır. Neonatal monositlerin ise mikroorganizmaları öldürme kapasiteleri erişkinlerinkine benzerdir (11).

2.1.5.5. Doğal öldürücü hücreler

Doğal öldürücü (Natural killer) hücreler, virusla enfekte hücelere karşı sitolitik etki gösteren lenfosit alt gruplarıdır. NK hücreleri aynı zamanda antikorla kaplı hücrelerin lizisinde de görev alır. Antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksiste, NK hücreleri, gebeliğin erken dönemlerinde ortaya çıkar ve kordon kanında erişkindekine benzer düzeyde bulunur. Ancak yenidoğanın NK hücreleri erişkinle karşılaştırıldığında azalmış sitotoksik aktivite ve antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksisteye sahiptir. Herpes Simplex Virus (HSV) ile enfekte hücelere karşı sitotoksistenin azalmış olması yenidoğanlarda yaygın HSV enfeksiyonlarının gelişimine yol açar (11).

2.1.5.6. Sitokinler ve Enflamatuvar Mediatörler

Hastanın enfeksiyona verdiği yanıt ve klinik sonuç proenflamatuvar ve antienflamatuvar sitokinler arasındaki dengeye bağlıdır. Beyin hasarı, nekrotizan enterokolit (NEK), bronkopulmoner displazi (BPD) gibi yenidoğanı ilgilendiren pek çok hastalık enfeksiyon tablosuna karşı verilen sitokin yanıtından kaynaklanmaktadır. Yenidoğanda çalışmaları yapılmış mediatörler arasında TNF- α , IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, PAF ve lökotrienler yer almaktadır. Enfeksiyonlara yanıt olarak çeşitli sayıdaki enflamatuvar mediatörün salınımı, enfeksiyonların labaratuvar tetkikleri ile erken dönemde tanınma imkanı vermektedir. Bakteriyel sepsis, pnömoni ve NEK için potansiyel belirteçler TNF- α , IL-6 ve IL-8 dir (11).

Doğal immunité daha önceden maruziyetin olmadığı enfeksiyöz bir ajana karşı spesifik olmayan hücresel ve humoral yanıtı kapsar. Patojenin vücut tarafından tanınması plazmadaki çözünebilir komponentlerde (mannoz bağlayan lektin gibi) ve monositler ile diğer hücrelerin üzerindeki reseptörlerde başlar. Toll-like reseptörler patojenin tanınmasında büyük önem taşır. İmmun yanıtı ilgilendiren çeşitli proteinlerde görülen genetik polimorfizm (mutasyonlar) neonatal enfeksiyonların riskini ve ağırlığını artırır. Nötrofiller doğal immunitenin bir diğer parçasıdır. Nötrofil granülleri pek çok enzim içerir. Bu enzimlerden birisi, protein yapıdaki bakterisidal geçirgenlik artırıcı protein (BPI) olup gram negatif bakterilerin hücre duvarında yer alan endotoksinlere bağlanır. Bu protein opsonizasyonu kolaylaştırır ve endotoksine karşı oluşan enflamatuvar yanıtı engeller. Yenidoğanlarda BPI aktivitesi azalmıştır (11).

2.2.6. KLİNİK BULGULAR

Yenidoğanda sepsisin klinik tanısı zordur, çünkü sepsisin belirtilerinin birçoğu özgün değildir ve diğer enfeksiyöz olmayan durumlarda da gözlenmektedir (3,8,9). Her ne kadar normal fizik muayene sepsisin olmadığına kanıtı olsa da klinik belirtilerin yokluğunda bakteriyemi olabilir. Ampirik antibiyotik tedavisine ihtiyacı olan yenidoğanları belirlemede mevcut tanısal testler yardımcı değildir fakat tedaviyi kesme kararında yardımcı olabilmektedir (3).

Erken başlangıçlı yenidoğan sepsisinde belirti ve bulguların ortaya çıkışı genelde erkendir. Belirti ve bulgular ilk 48 saat içinde, % 90 nında ilk 24 saatte görülür (8). Bu nedenle özellikle riskli bebeklerin yaşamın ilk 48 saatinde dikkatle izlenmesi tanı konulması için temel faktördür. EBNS'de genellikle birden çok organ ya da sistem tutulurken, EBNS'de tutulum multisistemik ya da pnömoni, artrit, osteomyelit gibi tek odaklı olabilir (8,9).

Ateş, hipotermi, emmeme, huzursuzluk, letarji, kasılma nöbetleri, uykuya eğilim, tonus azalması, peteşi, purpura, kanama, inleme, solunum sayısının artması, burun kanadı solunumu, çekilme, siyanoz, apne, sarılık, karaciğer büyümesi, kusma, abdominal distansiyon, beslenmede güçlük, ishal, konvulsiyon, taşikardi veya bradikardi, hipotansiyon, solukluk, dolaşım bozukluğu, metabolik asidoz görülebilir (8,10). Sepsise menenjit eşlik ediyorsa, en sık huzursuzluk, uykuya eğilim, tonus artışı ya da azalması, emmeme, nöbet, apne ve fontanel kabarıklığıyla karşılaşılır (8).

Taşikardi, taşipne, hipertermi ve lökositoz ile karakterize sistemik enflamatuvar yanıt daha sıklıkla enfeksiyonla tetiklenmesine rağmen neonatal dönemin erken evrelerinde travmatik doğum, ağır perinatal asfiksi, doğumsal metabolik hastalıklar, cerrahi girişimler gibi bu yanıtın çeşitli tetikleyicileri inflamatuvar medyatör salınımından sorumlu diğer durumlar arasındadır ve bunlar proinflamatuvar yolağı takip ederek septik şokla sonuçlanır (12).

Sepsis şüphesi olan yenidoğan bebeklerde ayırıcı tanıda yenidoğanın geçici takipnesi, premature apnesi, mekonyum aspirasyonu, aspirasyon pnömonisi, respiratuvar distres sendromu (RDS), hipoksik iskemik ensefalopati, ventrikül içi kanama ve konjenital kalp hastalıkları düşünülmelidir (8).

• **Yenidoğan sepsisinde genel bulgular:**

- İyi görünmeyen bebek (not doing well)
- Hipoaktivite, huzursuzluk
- Beslenme güçlüğü
- Dolaşım bozukluğu, ödem
- Isı düzensizliği (bebeklerin üçte ikisinde ateş ya da hipotermi)

• **Yenidoğan sepsisinde sistemlere ait bulgular:**

- **Solunum sistemi:** Apne, inleme, solunum sayısının artması, burun kanadı solunumu, çekilme, siyanoz
- **Dolaşım sistemi:** Taşikardi ya da bradikardi, hipotansiyon, periferik dolaşım bozukluğu, kapiller geri dolun süresinde uzama
- **Sindirim sistemi:** Beslenme intoleransı, kusma, distansiyon, ishal, sarılık, hepatomegali, NEK
- Hematolojik sistem:** Peteşi, purpura, sarılık, kanama
- **Deri bulguları:** Püstül, apse, omfalit, sklerema
- Merkez sinir sistemi:** Huzursuzluk, uykuya eğilim, tonus azalması, nöbet (9).

2.1.7. TANI

Neonatal sepsis, özellikle preterm yenidoğanlarda neonatal mortalite ve morbiditenin önemli sebeplerden biridir. Bu hastalarda erken tanı ve tedavi hayatı tehdit edici komplikasyonları önlemede anahtar rol oynar (3). Yenidoğanın sepsis açısından taranmasında ve tedavi başlanmasında klinik bulgu ve semptomlar yol göstericidir (7). Sepsisten şüphelenilen bir bebekte tedaviye başlamadan önce fizik muayene bulgularını destekleyecek özgül olmayan sepsis tarama testleri istenmeli, sorumlu mikroorganizmayı izole etmek ve sepsisi kanıtlamak için de tanıda altın standart olan kan kültürü ve gerekli görülen diğer

kültürler (örneğin idrar, abse, eklem sıvısı kültürü, BOS) alınmalıdır (7,8). Kanda mikroorganizmayı üretmek kesin tanı için kullanılan standart ve en özgün yöntemdir (1,7,8,9). Yenidoğan sepsisinde kan kültürünün duyarlılığı %50-80'dir. Üreme olduğunda, olguların %90'ında etken 48 saat içinde ürer (9). Ancak kültürlerin sonuçlanması günlerce sürebileceği için erken tanıda kullanılabilecek daha güvenilir ve hızlı testlerin geliştirilmesi gerekmektedir (1). Şüpheli sepsis, yenidoğan yoğun bakımda en sık konulan tanılardan biridir. Bunun nedeni sepsisin belirtilerinin özgün olmaması ve enfeksiyöz kaynaklı olmayan inflamatuvar sendromları taklit edebilmesidir. Şüpheli sepsisli bebeklerin çoğu destekleyici tedavi ile düzelmektedir.

Sepsis tanısının güçlükleri:

- Sepsis olasılığı yüksek olan yenidoğanları hemen tanımlamak ve antimikrobiyal tedaviye vakit kaybetmeden başlamak,
- Yüksek riskli ancak sağlıklı görünen veya klinik belirtileri bulunan ancak tedavi ihtiyacı olmayan bebekleri ayırt etmek,
- Sepsis olduğu düşünülmediğinde antimikrobiyal tedaviye devam etmemektir (16).

Tedavi edilmemiş veya uygun olmayan şekilde tedavi edilmiş vakalarda mortalite çok yüksek olduğundan, sepsis şüpheli tüm hastalarda hekimler tarafından antibiyotik tedavisi başlanması gereksiz intravenöz antibiyotik uygulanmasına yol açmaktadır. Enfeksiyonun olmadığı erken tespit edilmesi antibiyotik alan hastaların sayısını azaltmakla beraber hastanede yatış sürelerini kısaltacak, tedavi masraflarını ve dirençli organizmaların gelişme potansiyelini azaltacaktır (22).

Sepsis tanısında altın standart bir veya daha fazla kan kültüründe bir patojenin izole edilmesidir (1,7,9). Yenidoğan bebeklerde kültür için en az 0.75-1 ml kan alınmalıdır (7,9). Sepsisli bebeklerin %25'inde bakteriyemi düşük düzeyde (≤ 4 CFU/ml) bulunmuştur. Düşük düzey bakteriyemide 0.5 ml kan örneğinde üreme olmayabilir (9). Bu nedenle pozitif kan kültürü tanı koydurur ancak negatif kan kültürü sepsisi dışlamaz. Klinik bulguları sepsis düşündüren ancak kan kültüründe üreme olmayan bir bebekte, tedavi klinik sepsis tanısı kriterlerine göre yapılmalıdır (9).

Teşhis için kullanılan testlerin hiç birisi özgün, duyarlı ve güvenilir değildir. Bu yüzden sepsis tanısında kullanılmak üzere bir takım klinik ve laboratuvar bulgularının birlikte kullanıldığı skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Tabloda sepsis tanısında sıklıkla kullanılan "Töllner Skorlama Sistemi" verilmiştir (23).

Tablo 3: Töllner Sepsis Skorlama Sistemi

Puan	0	1	2	3
Deri renginde değişiklik	Yok		Orta	Belirgin*
Periferik dolaşım bozukluğu	Yok		Bozuk	Belirgin
Hipotoni	Yok	Var	Belirgin	
Bradikardi Apne	Yok	Var		
Respiratuvar distres	Yok	Var		
Hepatomegali	Yok	>4 cm		
GİS bulgusu	Yok	Var		
Lökosit sayısı	Normal	Lökositoz		Lökopeni
Sola kayma	Yok		Orta	Belirgin*
Trombositopeni	Yok		Var	
Metabolik asidoz (pH)	Normal	>7,2	<7,2	

* 4 puan verilir (Toplam puan <5 Sepsis yok, 5-10 Sepsis olasılığı, > 10 Sepsis)

Bu sistemlerden bir diğeri de, EMR'li yenidoğanlarda kullanılan sepsis skorlamasıdır. Bu skorlama sistemine göre 3 ve üzerinde puan alan bebekler sepsis kabul edilerek tedavi başlanır (24) (Tablo 4).

Tablo 4: EMR’li bebeklerde sepsis skorlaması (24)

Puan	0	1	2
Gebelik haftası	>37	34-37	<34
APGAR skoru	>7	5-7	<5
Annede koryoamniyonit veya bebekte midede lökosit	yok	var	
EMR süresi (gün)*	-	1	2

*Rüptür sonrası geçen her gün için 1 puan verilir

2.1.7.1. Laboratuvar incelemeleri

2.1.7.1.1. Tanı koydurucu mikrobiyolojik tetkikler

Kan kültürü: Yenidoğan sepsisinde kan kültürünün sensitivitesi en iyi koşullarda %50-80’dir (17). Kan kültürü alınmadan önce bebeğe antibiyotik başlanmış olması, doğumdan önce anneye antibiyotik verilmiş olması, kültür için alınan kan miktarının yetersiz olması ve bakteri yoğunluğunun düşük olması gibi nedenlerle yenidoğan sepsislerinde patojen mikroorganizma kan kültürü ile saptanamayabilir (7).Yenidoğan sepsisinde pozitif kan kültürü tanı koydurur ancak negatif kan kültürü sepsisi ekarte ettirmez (26). Yenidoğan bebeklerden alınan kan kültürlerinde üremelerin %90’dan fazlası 48 saat sonunda saptanır (7).

Beyin-omurilik sıvısı kültürü ve BOS incelemeleri: Bakteriyel sepsisli yenidoğan bebeklerin %20-25’inde sepsise menenjit eşlik eder ancak bu vakaların yaklaşık olarak 1/3’ünde kan kültüründe bakteri izole edilemez (7). Bu yüzden kan kültüründe üreme olup olmamasına bakılmaksızın erken, geç veya çok geç başlangıçlı neonatal sepsisten şüphelenilen her yenidoğan bebeğe lomber ponksiyon (LP) yapılmalıdır (24). Patojen BOS kültüründe izole edilebileceği gibi gram boyalı BOS yaymalarında etkenin gram negatif mi yoksa gram pozitif mi olduğu saptanabilir (7). Maternal antibiyotik profilaksisi uygulandığında veya antibiyotik almakta olan bebeklerde BOS kültürü negatif olabilir (7).

İdrar kültürü: EBNS’de idrar kültüründe üreme olması gerçek üriner enfeksiyondan çok bakteriyemiye gösterdiğinden ve pozitif idrar kültürü oranı düşük olduğundan özellikle yaşamın ilk üç gününde idrar kültürü alınması önerilmemektedir (16,18). GBNS’nin primer odağı üriner sistem olabileceğinden ve idrar kültürünün pozitif bulunma olasılığı daha yüksek olduğundan bu bebeklerde üretral kateterizasyon veya suprapubik mesane aspirasyonu ile idrar kültürü alınması önerilir (7).

Trakeal aspirasyon kültürleri: Yaşamın ilk 12 saati içerisinde, endotrakeal tüp takılmasından hemen sonra alınan trakeal aspirasyon kültürlerinin yararlı olduğu gösterilmiştir (7,18). Sepsisten şüphelenilen, pnömoni veya solunum yetmezliği nedeniyle entübasyon ve ventilasyon gereken bebeklerde trakeal aspirasyon kültürleri tanı koydurucu olabilir (7). Ancak mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerde, entübasyondan günler sonra alınan trakeal aspirasyon kültürlerinde üreme olduğunda kolonizasyon ve kontaminasyon olasılıkları göz önünde bulundurulmalıdır (7,18).

Gastrik Aspiratlar: Fetus her gün 500-1000 ml amniyotik sıvıyı yutmaktadır. Bu nedenle eğer amniyotik sıvıda beyaz küreler mevcutsa doğumda alınan gastrik aspiratlarda da olacaktır. Diğer yandan bu hücreler inflamasyona maternal cevabı temsil etmektedir ve neonatal sepsiste korelasyonu kötüdür. Bakterileri tanımlamak için gastrik aspiratların gram boyamasının da değeri kısıtlıdır ve rutin olarak önerilmemektedir (18).

Vücut Yüzey Kültürleri: Aksilla, inguinal bölge ve dış kulak yolundan alınan vücut yüzey kültürlerinin pozitif tahmini değeri zayıftır. Pahalı tetkiklerdir ve sepsis şüpheli bebeklerde değerlendirmeye çok fazla katkı sağlamazlar (18).

2.1.7.1.2. Nonspesifik tanı ve tarama testleri

Tarama testleri, ideal olarak mevcut sepsisi kaçırmamalı (yüksek sensitivite), sepsis olmadığında sepsisi ekarte ettirebilmelidir (yüksek negatif doğruluk) (7). Bir laboratuvar testinin kesin ve hızlı olarak septik yenidoğanları tanımlayabilmesi bu hastaları tedavi etmede ve aynı şekilde sepsis şüpheli bebeklerde enfeksiyonun dışlanmasında çok değerli olabilir (25). Ancak hiçbir tarama testi enfeksiyonu tanımlama yönünden yeterli duyarlılığa sahip değildir (7). Bu nedenle sonuçta sepsis tanısı koymak ve ampirik tedavi başlamak için klinik değerlendirme yapılır (7). Bununla birlikte tarama testleri antibiyotik tedavisinin başlanmasına ve kesilmesine karar vermede yardımcıdır (7). Çeşitli hematolojik testler, total lökosit sayısı, total nötrofil sayısı, immatür nötrofil sayısı, immatür/total nötrofil (I/T) oranı, nötrofillerdeki morfolojik ve dejeneratif değişiklikler neonatal sepsisin erken ve güvenilir tanısı için 1980'lerin başından ve ortasından itibaren kullanılmaktadır (25). Sepsis düşünülen bir yenidoğanda mutlaka tam kan sayımı yapılmalı ve bir akut faz reaktanı, genellikle C-reaktif protein (CRP) düzeyi seri olarak takip edilmelidir (7).

Tam kan sayımı elemanları: Beyaz küre (BK) göstergelerinden, total BK sayısı, periferik yayma incelemesinde mutlak nötrofil sayısı (MNS), İ/T oranı ve immatür nötrofil sayısı en sık başvuru alan testlerdir (7). Sepsis için beyaz küre sayısı yüksekliğinin pozitif belirleyici değeri çok azdır. Tam kan sayımında nötropeni ve İ/T oranı yenidoğan sepsisi için en duyarlı göstergelerden biridir (16). Özellikle total BK sayısının normal değerlerinin alt ve üst sınırları oldukça geniştir ve BK sayısı bebeğin gebelik yaşı, kan örneğinin alınma zamanı, yeri (venöz, kapiller veya arteriyel) ve enfeksiyon dışı nedenlere bağlı olarak değişiklik gösterebilir (Tablo 5) (7,8,9,16). Normal değerleri ilk 24 saat için $6.000-30.000/mm^3$, 24 saat sonrası $5.000-20.000/mm^3$ 'dür (16). Artmış beyaz küre, nötrofil ve genç nötrofil sayıları sepsis göstergesi olarak genellikle tek başlarına yardımcı değildir (8). Kanıtlanmış sepsisin %50'sinde normal değerler bulunmuştur. Ayrıca normal dışı değerler enfeksiyon dışı nedenlere de bağlı olabilmektedir (16). Sepsisin belirlenmesinde İ/T oranının 0.2 ya da daha büyük olması anormal beyaz küre sayıları ile beraber yenidoğan sepsisi için görece duyarlı bir göstergedir (8). Normal değeri doğumda 0.16 iken bu oran 60. saatte 0.12'e düşer (14). Oranın en önemli yanı, negatif tahmini doğruluğunun yüksekliğidir. Oran normale enfeksiyonun olmama olasılığı çok yüksektir (8,16). Öte yandan oranın 0.8 ya da üstünde oluşu, kemik iliği nötrofil yedeğinin tükendiğini gösterir ve kötü prognoz göstergesidir (8). Periferik yaymada immatür nötrofillerin doğru olarak sayılması da değerlendirmeyi yapan kişinin bilgi ve tecrübesine bağlıdır (7). Doğumdan hemen sonra alınan kan örneklerinde tam kan sayımı komponentlerinin enfekte bebeğin belirlenmesi açısından sensitivitesi düşüktür (7). Bu nedenle BK ile ilişkili göstergelerin değerlendirilmesi amacı ile ilk örneklerin doğumdan birkaç saat sonra alınması, doğumdan hemen sonra kan alınmış bebeklerde ise yaşamın 12-24. saatinde ikinci kez kan alınarak testlerin tekrarlanması önerilmektedir (7,8).

Tablo 5 : Gestasyon haftalarına göre yenidoğanlarda nötrofil sayısı

	Doğumda	6-8 saat sonra
>36 hafta	$3500/mm^3$	$7500/mm^3$
28 – 36 hafta	$1000/mm^3$	$1500/mm^3$
<28 hafta	$500/mm^3$	$1000/mm^3$

Nötrofil azalması (nötropeni) artmış nötrofil sayısından daha önemli bir belirteçdir (14). Nötropeni çoğu yenidoğanda infeksiyon nedeniyle olmakla birlikte, doğum asfiksisi ve annenin gebelikteki kan basıncı yüksekliği gibi başka etmenlerle de ilişkili olabilir (16). Düşük trombosit sayısı sepsisin özgül olmayan geç belirteçidir. Bakteri enfeksiyonu olan bebeklerin %50'sinde trombosit sayısı $100.000/mm^3$ 'ün altındadır (9). Kesin ve hızlı olarak septik yenidoğanları tanımlayabilen bir laboratuvar testinin olması bu hastaların tedavisinde ve aynı şekilde sepsis şüpheli bebeklerde enfeksiyonun dışlanmasında çok değerli olabilir. Bu testlerin özgün olamayışı araştırmacıları daha özgün ve daha erken yükselen infeksiyon belirteçleri bulmaya yönlendirmiştir (14).

Akut Faz Reaktanları: Son 25 yılda, akut faz proteinleri, kompleman sisteminin bileşenleri, kemokinler, sitokinler, adezyon molekülleri, hücre yüzey belirteçleri ve bunların kombinasyonları neonatal sepsisin erken ve güvenilir tanısı için araştırılmıştır (22). Bebeklerde CRP, fibrinojen, seruloplazmin, fibronektin, prealbumin, haptoglobin, serum amiloid A (SAA), prokalsitonin (PCT), orosomukoid, lipopolisakkarid bağlayıcı protein, alfa 1-antitripsin, laktoferrin, neopterin, inter-alfa inhibitör proteinler, G-CSF, antitrombinin de aralarında olduğu çok sayıda akut faz reaktanı ile çalışmalar yapılmıştır (7). Günümüzde PCT, CRP, IL-6, IL-8, TNF- α ve bazı lökosit yüzey antijenleri (CD11b, CD64) bunların arasında en umut verici belirteçlerdir (25).

Bir enflamatuvar uyarıdan sonra serum düzeyleri en önce (birkaç saat sonra) artan akut faz reaktanları CRP, PCT ve SAA'dır (7). Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)'ndeki artış, fibrinojen düzeyinin artması ile ilişkili olarak daha geç dönemde görülür ve ESH'nin sensitivitesi düşüktür (7). Coombs pozitif hemolitik anemisi olan bebeklerde ESH'de belirgin artış olacağı göz önünde bulundurulmalıdır (7).

Çalışmaların çoğunda bu belirteçlerle neonatal sepsis arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir. Bununla beraber, farklı gestasyonel hafta ve doğum ağırlıklarındaki hastaların araştırılmasına, farklı sepsis tanımlamalarının kullanılmasına, küçük örneklem gruplarının çalışılmasına ve kontrol gruplarının özelliklerindeki değişkenliklere bağlı olarak çelişkili sonuçlar da bildirilmiştir (25).

C-reaktif protein: C-reaktif protein, yenidoğan sepsisinde en çok çalışılmış akut faz reaktanıdır (7,9). Enfeksiyon veya doku hasarına karşı hızlı cevabın bir parçası olarak esas

olarak karaciğerde yapılan endojen peptidlerdir (7). Bu proteinler hepatositlerin sitokinler tarafından indüklenmesi ile üretildiğinden serum düzeylerinin yükselmesi en az birkaç saat almaktadır (7). CRP enflamatuvar uyarının başlamasından 4-6 saat sonra salınır ve 24-48. saatlerde en yüksek düzeye ulaşır (27). Serum yarılanma ömrü kısadır, iyi tedavi edilmiş sepsiste de 5-10 günde normale iner. Aralıklı ölçümlerde (12-24 saat) CRP artışının görülmesi, enfeksiyon tanısını koymada önemli bir yol göstericidir (9). CRP bazı testlerle beraber (total lökosit sayısı, mutlak nötrofil sayısı ve trombositopeni) negatif neonatal sepsis vakalarını tespit etmede çok duyarlıdır (25). CRP'nin term ve preterm bebeklerdeki negatif öngörülme doğruluk değeri %99.0, pozitif öngörülme doğruluk değeri %97.8, duyarlılığı %61.5, özgüllüğü ise %75.0'dır (26). 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 özgüllüğü düşüktür (7,9). Yenidoğanda normal konsantrasyonu 1 mg/dl'nin altındadır (9). Seri ölçümleri yapıldığında artmış CRP yenidoğan enfeksiyonunu belirlemede en yararlı yöntemdir (30). Seri CRP ölçümlerinin negatif tanı koydurucu değeri yüksek olduğundan CRP düzeyleri antibiyotik tedavisinin kesilmesine karar verilmesinde de yardımcıdır (31).

Prokalsitonin: Yenidoğan sepsisinde tarama testi olarak PCT'nin ölçümünün kullanılmasını öneren çalışmalar vardır (9,30,32,34). PCT, bakteri endotoksinleri ile temastan 4 saat sonra artmaya başlar, 6-8. saatlerde en yüksek düzeye ulaşır ve en az 24 saat yüksek düzeyde kalır (7,32,33). Serum PCT düzeyi, CRP düzeyinden önce artmakla birlikte, PCT'nin doğuma bağlı olarak fizyolojik olarak yükselmesi, doğum asfiksisi, kafa içi kanama ve hipoksida de artabilmesi, erken başlangıçlı sepsis için tanısal kullanımını sınırlamaktadır (7,9,32,33). PCT düzeyinin 8,1 mg/dl'nin üzerinde bulunmasının sepsis tanı kriteri olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (7,32,33). Serum PCT düzeyi, CRP düzeyinden daha önce artsa da PCT'nin doğum sonrası fizyolojik olarak hızla artması EBNS tanısı için PCT'nin değerini kısıtlamaktadır. PCT düzeyi EBNS'de olduğu gibi GBNS'de de artar (32,33). Devamlı yüksek kalan veya yükselen PCT düzeyi hastalığın aktivitesinin devam ettiğini ve prognozun kötü olacağını, PCT düzeyinde azalma ise tedavinin etkili olduğunu, prognozun da genellikle iyi olabileceğini gösterir (35,36,37).

Serum Amiloid A Proteini: Sekonder amiloidozda gözlenen amiloid fibrillerin serumdaki öncülü olarak kabul edilmektedir (38,39,40). SAA seviyesinde sepsisin başlamasından 8-24 saat sonra belirgin bir artış görülür (33). Vajinal doğumun SAA düzeyinde geçici bir artışa

neden olması nedeniyle erken sepsis taramasında elde edilen SAA değerinin tanıyı yorumlanmasının zor olabileceği ancak geç sepsis için SAA'nın CRP'den daha güçlü bir belirteç olabileceği bildirilmiştir (7,33).

Sitokinler: Enflamatuvar cevabı düzenleyen protein, glikoprotein ve lipidlerdir. Sepsisli bebeklerin kanında IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , çözünebilir IL-2 reseptör, çözünebilir intersellüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1), çözünebilir TNF- α reseptör, E-selektin, IL-1 reseptör antagonisti, GM-CSF ve G-CSF'nin de aralarında bulunduğu çok sayıdaki sitokin artmış olduğu gösterilmiştir (30,32).

İnterlökin-6: Yenidoğan sepsisinde çok sayıda sitokin de arttığı gösterilmiştir. Bunlardan IL-6'nın yenidoğan sepsisinin güvenilir bir erken göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür (8). IL-6, 212 aminoasit içeren bir polipeptittir, biyolojik olarak aktif hale gelebilmesi için 184 aminoaside indirgenmesi gerekmektedir (1). Monosit ve makrofaj başta olmak üzere birçok hücre IL-6 sentez yeteneğine sahiptir. İn vivo ve in vitro olarak IL-6, B hücrelerinin farklılaşmasını ve timus hücrelerini aktivasyonunu sağlar. İmmünglobulin salgılayan plazma hücrelerinin farklılaşması için de IL-6'ya ihtiyaç vardır (1). IL-6 karaciğerde CRP, fibrinojen akut faz reaktanlarının yapımında da önemli rol oynar (1). IL-6 düzeyi, bakteri yapılarıyla karşılaşma sonrasında hızla ve CRP'den önce yükselir, antibiyotik tedavisine başlanıp inflamatuvar cevap azaldıkça da yine hızla, genellikle 24 saatte normale döner (8,9,32). Doğum sonrasında fizyolojik dalgalanma göstermesi ve gebelik yaşından etkilenmesi nedeniyle IL-6'nın yenidoğan sepsisi için duyarlılığı düşüktür (8,9,32). Bu nedenle IL-6'nın duyarlılığını yükseltmek için CRP gibi "geç" ve daha özgün bir belirteç ile birlikte kullanılması gerektiği düşünülmektedir (35). Yenidoğan infeksiyonunda özellikle yüksek negatif öngörüselle doğruluğu olduğu için IL-6 ölçümünün, sepsisin tanı dışı bırakılmasında yararlı olacağı düşünülmektedir (9). IL-6 düzeyinin 70 pg/ml'nin üzerinde bulunmasının sepsis tanı kriteri olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (32,33).

İnterlökin-8: Küçük molekül ağırlıklı sitokin olup, en önemli fonksiyonu nötrofil aktivasyonu ve kemotaksisidir. Sentezi IL-1, TNF- α , lipopolisakkaritler ve virüsler tarafından uyarılır. Enflamasyonda 3. saatte zirveye ulaşır ve 24 saat devam eder. Sepsis dışında pek çok inflamatuvar hastalıkta da artmaktadır (29,38). Dolaşımdaki IL-8 düzeyleri gebelik yaşından ve bebeğin postnatal yaşından etkilenmemektedir (29). EBNS ve GBNS'de yüksek bulunur (32,41).

Hücre yüzey antijenleri: Akım sitometrik analiz yöntemiyle hücre yüzey antijenleri belirlenebilmektedir (33). Bakteriyel enfeksiyonlar sırasında aktive lökositlerde CD11b, CD64 ve CD69 gibi yüzey antijenlerinin ekspresyonu artmaktadır (32,33). Nötrofillerin mikrobiyal ürünlerle temasından sonra birkaç dakika içinde ekspresyonu belirgin olarak artabildiğinden CD11b'nin "erken" uyarı belirteci olarak kullanılabilmesi düşünülmektedir (7,32). Nötrofil veya monosit CD11b/CD18'inin günlük ölçümünün sepsis için klinik şüphe uyanmadan önce vakaları tanımlayabileceği bildirilmiştir (42). Prematüre ve matür bebeklerde bakteriyel enfeksiyona cevap olarak ekspresyonunda belirgin artış olan CD64'ün erken ve geç yenidoğan sepsisi tanısında duyarlılığının yüksek olduğu rapor edilmiştir (32,33,43,44). Hücre yüzey belirteçleri için alınan kan örnekleri laboratuvara buz içinde iletilmeli ve apoptozis ve antijenlerin azalmaması için hemen çalışılmalıdır (32,33). Sitokinler ve lökosit yüzey antijenlerinin ölçümü, testlerin duyarlılıklarının düşük olması, tanı koydurucu sınırların belirlenememiş olması, ileri teknoloji gerektirmeleri gibi nedenlerle rutin olarak önerilmemektedir (7, 8, 30,32).

Bakteri genomlarının ölçümü: Polimeraz zincir tepkimesi (PCR), çok az miktarda kanla çalışılabilir ve birkaç saatte sonuç verebilir olduğundan, son yıllarda EBNS ve GBNS'de tanısal yeri olabileceği bildirilmiştir (7,9). PCR yöntemi ile bakteriyel 16S ribozomal ribonükleik asit (rRNA) gen tayininin tanıda yararlı olabileceği rapor edilmiştir (7,33).

Yenidoğan sepsis tanısını koyma ya da tanı dışı bırakılması amacıyla, duyarlılığı ve yüksek negatif öngörüşel doğruluk taşıyan sonuçlara ulaşmak için, testlerin birlikte kullanılması düşünülmüştür (9). Sepsis tarama testlerinden birkaçının beraber kullanılması ile sepsisi ekarte etmek için %100 negatif öngörüşel doğruluğa sahip tarama stratejileri geliştirilmiştir (30). Örneğin CRP ile İ/T oranının birlikte kullanılması gibi tarama panellerinde negatif öngörüşel doğruluk artmış ancak pozitif öngörüşel doğruluk ve duyarlılık istenilen düzeye ulaşmamıştır (9). Yenidoğan bebeklerde sepsis taraması için BK göstergeleri ve CRP'nin birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (30). EBNS taraması için önerilen BK göstergeleri ve CRP değerleri Tablo 6'da gösterilmiştir (45).

Tablo 6 Erken başlangıçlı yenidoğan sepsisi taraması için önerilen sepsis puanlaması

Test	Puan*
Toplam akyuvar <7,500/μl ya da >40,000/μl	1
Kesin (absolü) nötrofil sayısı <1,750/μl.	1
Genç/toplam nötrofil oranı ≥0.20	1
Genç/toplam nötrofil oranı ≥0.40	2
CRP + (≥1 mg/dl)	1
CRP + (≥5 mg/dl)	2

* ≥2 puan değerlendirilmenin sepsis varlığı yönünde olduğunu gösterir.

Erken sepsis olasılığıyla değerlendirilen bir yenidoğanda, tam kan sayımı, CRP, kan kültürü istenmeli, LP yapılmalı, solunum sorunu varsa akciğer filmi çekilmeli ve antibiyotik tedavisine başlanmalıdır (7,8). EBNS için antibiyotik başlanan bir bebekte sepsis için risk faktörleri yok, kültürler negatif ve tarama test sonuçları negatif (sepsis skoru <2) ise ve klinik olarak sepsis olasılığı düşük görülüyorsa (24 saate kadar semptomlar azalır veya semptomlar ve klinik seyir enfeksiyon dışı bir durum ile uyumlu bulunursa) 48 saat sonunda antibiyotik kesilebilir (7,8). Fakat bebeğin “sepsis puanı” ≥2, fokal hastalık bulgusu var, LP bulguları normal değil, belirti ve bulgular 24 saatten uzun sürüyor, klinik seyir sepsisle uyumlu veya kültürde üreme varsa antibiyotik tedavisi 7-10 güne, menenjit eşlik ediyorsa 14-21 güne tamamlanmalıdır (7,8,9,30). Annede GBS kolonizasyonu, koriyoamniyonit, EMR, erken doğum gibi nedenlerle erken sepsis olasılığı bulunan bebeklerin doğumda sepsis açısından taranması yararlı olmadığından, klinik belirtileri olmayan bebeklerde, ilk 12-24 saatte tam kan sayımı ve CRP ile tarama yapılmalı, bebek sepsis yönünden özellikle ilk 48 saat boyunca izlenmelidir (8,27). Klinik belirti gelişmeyen ve sepsis puanı <2 olan bebek yaşamın 48. saatinde taburcu edilebilir (7,16,30). Sepsis için risk etmenleri bulunan semptomatik bebeklerde yaşamın 12-24. saatinde sepsis puanı ≥2 olduğunda yakın izlem gerekir. Bebeğin iyi olmasına karşın ikinci sepsis taramasında da puan ≥2 bulunursa antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. İlk sepsis taraması anormal ve klinik bulguları sepsisle uyumlu ya da öyküde risk faktörü olan bebeklere yaklaşım klinik belirtileri olan yenidoğandaki gibi olmalıdır (8, 30).

NE'ler için kabul edilmiş yeterli bir sınıflama bulunmamaktadır. İlk defa 2000 yılında Belçika'da nozokomiyal sepsisin erken tanısında yenidoğanlar için nozokomiyal sepsis tahmini skorlama yöntemi ("NOSEP" skorlaması) (Tablo 7) geliştirilmiştir (12). Toplam 0-24 puan üzerinden yapılan bu skorlamada ≥ 11 puan alan olgularda sepsis tanısı olasılığı belirgin olarak artmaktadır. NOSEP skorlamasında skor puanı ≥ 14 ise pozitif tahmini değer %100 olduğu gösterilmiştir (46,47).

Tablo 7: NOSEP skorlama sistemi ve değerlendirilmesi

Tanısal bulgular	Puan	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
	%	%	%	%	%
CRP > 14 mg/L	5 puan	79	54	55	79
Nötrofil sayısı > %50	3 puan	74	46	49	72
Trombosit sayısı < 150 000	5 puan	44	70	51	64
TPN süresi ≥ 14 gün	6 puan	47	85	69	69
Vücut ısısı (aksiler) > 38.2 C	5 puan	40	84	63	66
NOSEP-1 skoru değerlendirmesi (0-24)					
≥ 8 hafif riskli		95	43	54	93
≥ 11 riskli		60	84	72	75
≥ 14 ciddi riskli		26	100	100	66

PPD pozitif tahmini değer, NPD negatif tahmini değer, CRP C-Reaktif Protein, TPN Total Parenteral Nutrisyon

2.1.8. AYIRICI TANI

Yenidoğan sepsisi ayırıcı tanısında; yenidoğanın geçici takipnesi, respiratuar distres sendromu, mekonyum aspirasyonu, intrakraniyal hemoraji, hipoksik iskemik ensefalopati, prematüre apnesi, konjenital kalp hastalığı, metabolik hastalıklar, intestinal obstrüksiyon, gastrik perforasyon, nekrotizan enterokolit (NEK) gibi klinik tablolar göz önünde bulundurulmalıdır (48).

2.1.9. TEDAVİ

Yenidoğan sepsisinde, belirti ve bulguların başlama zamanı, etkenin edinildiği ortam ve enfeksiyon odağına ilişkin bilgiler temelinde, uygun kültürler alındıktan sonra olası etkenler veya riskler ile olası antibiyotik duyarlılığına göre ampirik antibiyotik tedavisi hemen başlanmalıdır (9,10). Şüpheli bakteriyel enfeksiyonun tedavisi, hastalığın şekline ve bebeğin yaşı için yaygın olan organizmalara ve hastanenin florasına göre belirlenir (10).

Yenidoğan sepsisi tedavisinde ilk kullanılacak antimikrobiyal ajanlar bebeğin semptom ve bulgularının başladığı zaman, enfeksiyon ajanının kazanıldığı yer-ortam (doğum kanalı, hastane veya toplum) ve varsa enfeksiyon odağı göz önünde bulundurularak olası patojenler ve onların tahmin edilen veya bilinen antibiyotik duyarlılıklarına göre seçilmelidir (44).Yenidoğan sepsisinde önerilen ampirik tedaviler Tablo 8’de gösterilmiştir (7).

Tablo 8: Yenidoğan sepsisinde önerilen ampirik tedaviler

Bakteriyel enfeksiyon	Önerilen tedavi	Alternatif tedavi
EBNS	Ampisilin + Gentamisin	Ampisilin + Sefotaksim
GBNS (toplum kaynaklı)	Ampisilin + Gentamisin	Ampisilin + Sefotaksim
GBNS (hastane kaynaklı)	Vankomisin + Gentamisin (veya Amikasin)	Vankomisin + Seftazidim
Erken menenjit	Ampisilin + Sefotaksim	Ampisilin + Gentamisin
Geç menenjit	Ampisilin + Sefotaksim	Ampisilin + Gentamisin veya Vankomisin + Sefotaksim Seftazidim)± Aminoglikozid
Erken pnömoni	Ampisilin + Gentamisin	Ampisilin + Sefotaksim
Nozokomiyal pnömoni	Vankomisin + Sefotaksim	Vankomisin + Seftazidim

2.1.9.1 Erken Başlangıçlı Neonatal Sepsiste Tedavi :

Erken sepsise en sık GBS ve E. coli neden olduğundan, ampirik tedavide ampisilin ve bir aminoglikozit (öncelikle gentamisin) kullanılmalıdır (7,9,10,30,49). 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 P.aeruginosa'ya karşı etkilidir (49). Ampisilin tek başına L. monocytogenes ve penisilin tek başına GBS için yeterlidir (10). Stafilokoklar, anaerob bakteriler, nozokomiyal gram negatif bakteriler ve funguslar erken sepsisin nadir etkenleri olduklarından ampirik antibiyotiklerin genellikle bunlara karşı etkili olması beklenmez. Aminoglikozitlerin böbrek ve kulak için istenmeyen etkileri, hekimi yenidoğan sepsisinde ampisilin eşliğinde üçüncü kuşak sefalosporin (öncelikle sefotaksim) kullanımına yöneltebilir (9). Sefotaksim gibi üçüncü kuşak sefalosporinler kanıtlanmış yenidoğan sepsisini ve menenjitini tedavi etmede değerli ek tedavilerdir. Nedeni; 1- gram negatif enterik basilleri tedavi etmek için gereken minimal inhibe edici konsantrasyonlar aminoglikozitlere göre çok düşüktür, 2- BOS'a mükemmel penetrasyon olur, 3-daha yüksek dozlar verilebilir (10). Ancak, üçüncü kuşak sefalosporinlerin yaygın kullanımlarının dirençli suş gelişimine yol açtığı bilindiğinden, yenidoğan sepsisinde ampirik tedavide kullanımı önerilmemektedir (9,49). Öte yandan GBS ve olasılıkla gram negatif etkenlere karşı etkinlik gösteren sefalosporinler, L. monocytogenes ve enterokoklara etkili değildir. Bu nedenle, sefotaksim, eşliğinde ampisilin olmaksızın, yenidoğan sepsisinin ampirik tedavisinde tek başına kullanılmamalıdır (9). Sefotaksim'in kullanıldığı kombinasyonlarda aminoglikozitlerin kullanıldığı kombinasyonlara göre serum ve BOS'da daha yüksek bakterisidal konsantrasyonlar sağlandığı için bakteriyel menenjit varlığında ampisilin ve aminoglikozit kombinasyonu yerine ampisilin ve sefotaksim kombinasyonu tercih edilmelidir (9,10,49).

2.1.9.2.Geç Başlangıçlı Neonatal Sepsiste Tedavi:

Antibiyotik seçimi ünitelerde daha sık görülen patojenlere, antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre düzenlenmelidir (9). Evde hastalanmış yenidoğanların toplum kökenli geç neonatal sepsisi için ampisilin ve gentamisin ile 7-10 gün tedavi uygundur (9,10,49). Hastanede yatan bebeklerde gelişen GBNS'de ise önde gelen etkenler metisiline duyarlı ya da dirençli KoNS ve Staphylococcus aureus, enterokoklar, enterik gram negatif çomaklar, P. aeruginosa ve başta Candida albicans olmak üzere kandida türleri olduğundan, tedavide vankomisin eşliğinde amikasin (ya da gentamisin) ya da vankomisin eşliğinde seftazidim

kullanılmalı ve tedavi 10-14 güne tamamlanmalıdır (9,10). Bu tedavide vankomisin GBS, koagülaz negatif stafilokoklar, S. aureus ve enterokoklara aminoglikozit ve seftazidimin de özellikle gram negatif etkenlere karşı etkili olması beklenir (9). Çoğul dirençli gram negatif çomak sepsisi söz konusuysa, antibiyotik duyarlılığına göre bir aminoglikozit eşliğinde seftazidim, piperasilin ya da karbapenem kullanılabilir(9). Gentamisin ve vankomisine bağlı toksisiteyi en aza indirmek için minimum ve maksimum değerlerinin ölçümü 2-3 günden uzun kullanıldığında yararlıdır (10). Gram negatif enterik bakterilerin çoğu için ampisilin ve bir aminoglikozid veya üçüncü kuşak sefalosporin (sefotaksim yada seftazidim) kullanılmalıdır. Enterokoklar iki ilacın sinerjisi gerekli olduğu için hem penisilin (ampisilin yada piperasilin) hem de bir aminoglikozidle tedavi edilmelidir (10). Klindamisin yada metronidazol anaerobik enfeksiyonlar için uygundur (10).

Erken doğum, çok düşük doğum ağırlığı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, deri ve mukoza bütünlüğünü bozan girişimler ve parenteral beslenme yenidoğanda sistemik mantar enfeksiyonu için önde gelen risk etmenleridir (9,10,44). Aşırı düşük doğum ağırlığı ve düşük gestasyon haftasında doğan yüksek riskli yenidoğanlara flukonazol ya da amfoterisin B ile antifungal tedavi önerilmektedirler (10,49). Herpes ensefalitinde ise intravenöz asiklovir tedavisi verilmelidir (49).

Kanıtlanmış ya da olası erken yenidoğan sepsisinde ampisilin ve bir aminoglikozit ile tedavi süresi 7-10 gündür veya klinik cevap oluşuktan sonra en az 5-7 gün tedaviye devam edilmesini içerir (9,10). Belirti ve bulguların sepsis olasılığı düşündürdüğü bebeklerde, kan kültüründe üreme olmasa da klinik sepsis olduğu varsayılarak tedavi süresi tamamlanır (9). Menenjitli bebeklerde tedavi süresi 14-21 gündür (49). Tedavi süresi kanıtlanmış gram pozitif bakteriyel menenjitte en az 14 gün, gram negatif bakteriyel menenjitte en az 21 gün olmalıdır (Tablo 9). Kültürde üreme olduğunda, etkenin antibiyotik duyarlılığı bilgileri ışığında antibiyotik seçilmesi uygun olacaktır (9,10). Tedaviye yanıt bebeğin durumu ve laboratuvar incelemeleriyle izlenir. Tedaviye başlanmasını izleyen 24-48 saatte belirti ve bulguların düzelme göstermesi, 48-72 saatte beyaz küre sayısı, İ/T oranı ve CRP düzeyinin normale dönmeye başlaması uygun yanıt alındığını gösterir (9). Tedavi başlangıcından 24-48 saat sonra alınan kan kültürü ise negatif sonuç vermelidir(10). Eğer kültür sonuçları pozitifse, enfekte olmuş bir kateter ihtimali, dirençli mikroorganizmalar, yetersiz antibiyotik seviyeleri, endokardit, enfekte trombus, kapalı apse düşünülmelidir. Bu durumda antibiyotiklerde değişiklik, daha uzun süreli tedavi ya da kateterin çıkarılması gerekebilir (10). Yenidoğanlarda enfekte eden patojenlerde beliren antibiyotik direncinin büyük önemi vardır.

Vankomisin dirençli enterokok ve vankomisin dirençli S. Aureus özellikle endişe vericidir. Vankomisin kullanımını sınırlamak için kılavuzlar izlenmelidir (10). Yenidoğanlarda antibiyotiklerin akılcı kullanımı, mümkün olduğu kadar dar spektrumlu ilaçlar kullanmayı, kolonizasyonu değil enfeksiyonu tedavi etmeyi ve tedavinin süresini sınırlamayı içerir. Antibiyotik kullanım programları, antibiyotiklerin uygun kullanımını (ilaç, doz, süre, veriliş yolu) desteklerken, klinik sağkalımı artırma ve antimikrobiyal direnç gelişimini azaltmayı amaçlar (10).

Tablo 9: Enfeksiyon tiplerine göre antibiyotik kullanma süreleri

Enfeksiyon Tipi	Tedavi Süresi (gün)
Pnömoni	10-14
Septisemi	7-10
İdrar yolu enfeksiyonu	7-10
Menenjit	14-21 (izole edilen organizmaya bağlı)
Deri enfeksiyonu	5
Konjonktivit	5-7

2.1.9.3. Destek tedavisi

Sepsiste destekleyici tedavi çok önemlidir. Hastanın enteral veya parenteral yolla beslenmesi sürdürülmelidir. Sepsisli yenidoğanın yaşamsal bulguları, sıvı ve elektrolit dengesi, idrar çıkışı, kan şekeri, kan gazları, böbrek ve karaciğer işlevleri yakın izlenmelidir. Elektrolit ve glukoz düzeyleri normal sınırlarda tutulmalı, uygun sıvı-elektrolit tedavisi uygulanmalı, asidoz ve hipovolemi önlenmeli, şok erken tanımlanarak sıvı tedavisine ek olarak inotropik ajanlar uygulanmalıdır. Hipoksi varsa düzeltilmeli, solunum yetmezliği açısından hasta izlenmeli gerektiğinde ventilasyon desteği sağlanmalıdır. Dokuların yeterince oksijenlenmesi sağlanmalıdır. Ventilatör desteği sepsis, pnömoni, pulmoner hipertansiyon nedeniyle oluşan solunum yetersizliğinde sıklıkla gerekir. Konvülziyon varsa antikonvülsiv tedavi uygulanmalıdır (8,9,10,49). DIC yenidoğan sepsisinin komplikasyonu olabilir. Trombosit sayıları, hemoglobin ve koagülasyon parametreleri monitorize edilmelidir.

Hastada DIC gelişmişse taze donmuş plazma, trombosit transfüzyonu ya da kan transfüzyonu gerekebilir (8,9,10). Kortikosteroidlerin yalnızca adrenal yetmezlik varlığında kullanılması önerilmektedir (9). Hiperbilirubinemi monitorize edilmeli ve fototerapi ve/veya kan değişimi ile tedavi edilmelidir. Parenteral beslenme, enteral beslenmeye devam edilemeyen bütün bebeklerde uygulanmalıdır (10). Dirençli hipoksi ve şokta, solunum yetersizliği olan term bebeklerde mortalite oranını azaltan ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu gerekir (10).

2.1.9.3.1. İntravenöz İmmünglobulin (IVIG):

Preterm ya da düşük doğum ağırlıklı bebeklerde infeksiyon ya da sepsisten korunmada kurallaşmış IVIG uygulaması önerisi yoktur (7,8,9,49,50). IVIG kullanımının yenidoğan sepsisinde yararlı olduğu yönünde görüşler olmakla birlikte, uygulamanın ölüm oranını azalttığı gösterilememiştir (8,9,30). Şüpheli veya kanıtlanmış neonatal sepsisli bebeklerde mortaliteyi önlemek için IVIG veya IgM ile zenginleştirilmiş IVIG'in rutin uygulanması ve hatta daha ileri düzey bir araştırma bile önerilmemektedir (51).

2.1.9.3.2. Pentoksifilin

Bir ksantin türevi olan pentoksifilin, adenil siklaz aktivasyonu ile hücre içi 3',5' monofosfat konsantrasyonunu artırdıktan sonra TNF- α üretimini baskılayan fosfodiesterazın inhibitörüdür. TNF- α gen transkripsiyonu inhibisyonunun sepsise bağlı mortaliteyi azalttığı keşfedildiğinden bu yana pentoksifiline ilgi artmıştır. TNF- α araşidonik asit peroksidasyonunu artırarak polimorfonükleer lökositleri aktive etmekte ve kendi üretimini artırmakta, böylelikle inflamatuvar cevabı katlamaktadır. TNF- α üretiminin pentoksifilin tarafından inhibe edilmesi bu cevabı etkisiz hale getirmekte ve böylelikle sonucu iyileştirmektedir (52). Pentoksifilin immünomodülatör bir ajan olarak neonatal sepsisli bebeklerde kullanılmıştır (9). Pentoksifilin'in sepsis ve NEK'de insan ve hayvan modellerinde faydalı etkilerinin olduğu gösterilmiştir (52). Az sayıdaki çalışmanın metaanalizi prematüre bebeklerde kanıtlanmış sepsis ve gram negatif sepsiste mortaliteyi azaltmada antibiyotik tedavisine destek olarak kullanılabileceğini göstermektedir (9). Bu konuda yapılan çalışmalar az sayıda hasta içerdiğinden etkisini göstermek için daha fazla sayıda hastayla yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır (9). Pentoksifilin'in ayrıca sepsiste koagülasyon ve endotel hücre fonksiyonu üzerine de faydalı etkileri mevcuttur (52). Sepsiste pentoksifilin'in renal kan akımı da dahil olmak üzere hemodinamiyi düzelttiği ve hiperdinamik cevaptan hipodinamik cevaba geçişi önlediği gösterilmiştir (52).

2.1.9.3.3. Rekombinant insan granülosit stimule edici faktör (rhG-CSF)

Rekombinant insan granülosit stimule edici faktörün (rhG-CSF), miyeloid progenitör hücre proliferasyonunu uyararak spesifik olarak granülosit gelişimi ve matürasyonuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir (47). G-CSF veya GM-CSF birçok çalışmada profilaksi veya septik yenidoğanın tedavisi için değerlendirilmiştir (8,9,14). GM-CSF ya da G-CSF kullanımı sepsis nedeni nötropeniyi düzeltmiştir, fakat bu sitokinlerin sepsis ilişkili mortalitede etkisi bilinmemektedir (10). rhG-CSF uygulamasının etkinliği ve güvenilirliğini kanıtlamaya ilişkin sistematik derlemeler bu ajanın güvenilir olduğu sonucuna varmıştır, fakat neonatal sepsisin tedavisi veya profilaksisi için rutin kullanımını destekleyen kanıt yeterli değildir (53). Net bir faydası kanıtlanmamış olduğundan şimdilik uygulamayı destekleyecek yeterli delil bulunmamaktadır (8,9,16). Her ne kadar kanıt düzeyi yeterli olmaktan uzak olsa da, hematopoetik büyüme faktörleri nötropeni varlığında sepsis tedavisinde yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla kullanılmaktadır (53).

2.1.9.3.4.Çift Hacimli Kan Değişimi (DVET)

Bakteriyel toksinleri ve pro-inflamatuar sitokinleri kandan uzaklaştırarak taze ve immünolojik olarak temiz olan kanla değiştirerek doku perfüzyonu ve oksijenizasyonunu iyileştirdiği düşünülmektedir. Çok ağır septik yenidoğanlarda kurtarma tedavisi olarak uygulanmaktadır. Teorikteki bu faydalarına rağmen DVET'in klinik olarak etkinlik ve güvenilirliğine ilişkin yeterli kanıt yoktur (54).

2.2. KORUNMA

2.2.1. Enfeksiyon Kontrol Ölçütleri

Hastaneden edinilen enfeksiyonların 1/3'ü etkili programlar dahilinde efektif bir şekilde önlenmektedir (54). Bu programlar şu konuları içermektedir.

2.2.1.1. Sürveyans:

Örnekleri toplama, yönetim ve organizasyon, analiz ve verilerin yayınlanması surveyans çalışmasının aşamalarıdır. Aktif surveyansın temeli, sistemin problemlerini saptamak ve değiştirilebilir risk faktörlerini tanımlamaktır (12).

2.2.1.2. Önleme ve Kontrol:

a. İzolasyon tedbirleri: İnfekte ve kolonize olmuş kişiler yoluyla direkt olarak, kontamine objeler yoluyla indirekt olarak temas yoluyla ve hava ve damlacık yoluyla ortaya çıkan bulaşlar kontrol edilmelidir. Bu nedenle özellikle indeks vakalar izole edilerek izlenmelidir. Temas, hava yolu ve damlacık yolu ile bulaşlar için ayrı izolasyon tedbirleri uygulanmalıdır (12).

b. El hijyeni: En önemli nozokomiyal enfeksiyonu kaynağı el hijyeni yetersizliğidir. El hijyeni elin sabun, su veya antiseptik sıvılar ile temizlenmesini içeren bir terimdir. El hijyeni uygulamaları önlem ve kontrolün en ekonomik, en hızlı ve en etkili yönüdür. El antisepsisi nozokomiyal enfeksiyonları belirgin olarak azaltmaktadır (12,54,55).

c. Cilt bakımı: Prematürelerin derisi immatürdür, bakteriyal invazyonu ve su kaybını engelleyen transepidermal bariyer yetersizdir. Bu yüzden enfeksiyonlara açık bir risk oluştururlar. Stratum korneum hem mekanik hem de kimyasal özelliği ile enfeksiyon riskini azaltmaktadır. Cildin bu tabakasının matür hale gelmesi 32.gestasyon haftasında mümkün olmaktadır. Prematür bebeklerin bu tabakalarının matür hale gelebilmeleri için 2-4 haftaya ihtiyaç vardır. Cilt bakımı ile ilgili etkili ve kabul görmüş bir program yoktur. Genellikle emülsiyonlarla günlük cilt bakımı önerilmektedir (12,54).

d. Katater bakımı: Katater ile ilgili enfeksiyonların önemli bölümü santral venöz katater nedeniyledir. Sıvı, ilaç, kan ürünü uygulamaları ve kan tetkiklerinin yapılması bu bölgenin kontaminasyon riskini artırmaktadır (12). Katater enfeksiyonlarının mortalitesi %12-15 arasında olup, tedavi maliyeti çok yüksek miktardadır (56). İdeal olarak umbilikal arter kateteri 5 gün, umbilikal ven katateri (UVK) ise 14 gün içerisinde uzaklaştırılmalıdır. Kataterlerin ucundaki 3 yollu musluklar her 24-48 saatte bir değiştirilmelidir (57). Eğer KoNS saptanırsa tekrarlayan kültürlerde KoNS saptanması veya klinik bozulma olması durumunda kataterin çekilmesi önerilmektedir (58). Periferden takılan santral kateter (PICC) herhangi bir komplikasyon meydana gelmedikçe intravenöz sıvı tedavisi tamamlanuncaya kadar kullanılabilir (57).

2.2.1.3. Doğru Tanı: Doğru tanıyı koymaya engel olan en önemli faktör yalancı pozitif kan kültürleridir. En sık etken *KoNS*'tur. Doğru tanıya ulaşmak için en ideali 2 kere en az 1 cc'lik kan kültürü alınmasıdır fakat çoğu zaman yeterli ve uygun olmayan şartlarda alınan kültürlerde yalancı negatiflikler yaşanmaktadır (12,54,58).

2.2.1.4. Tıbbi Ekipman Bakımı: Tıbbi materyaller direkt veya indirekt olarak enfeksiyon kaynağı olabildiğinden tek kullanımlık olanlardan seçilmesi, yoksa düzenli aralıklarla bakım ve temizliğinin uygulanması önerilmektedir (59).

2.2.1.5. Anne Sütü: Gelişmekte olan ülkelerde anne sütü ile beslenme enfeksiyon sıklığını belirgin olarak azaltmaktadır (59).

2.2.1.6. Ünitelerin Dizaynı ve Tıbbi Ekipmanın Kullanımı: Yeterli alan ve yeterli personel yaklaşımın temelidir. Yoğun bakım kuvözlerine 7.5- 9 m² 'lik alan ve 1-2 hastaya 1 hemşire; ara bakım kuvözlerine 4.5m² ve 3 hastaya 1 hemşire; normal bakım gören bebeklere 2 m² ve 5 hastaya 1 hemşire önerilmektedir. Amerikan Pediatri Akademisi bir kuvöze minimum 3 m² alan düşmesini, havalandırmanın 2.7 m³/saniye olmasını tavsiye etmektedir (59).

Her bebeğe ait derece, aspirasyon seti, steteskop, laringoskop, oksijen maskesi, personelin giyeceği resmi forma olmalıdır. Ortak kullanılan teknik aletlerin aparatları her kullanımdan sonra mutlaka temizlenmelidir ve aparatlar (tansiyon aleti manşonu gibi) tek kullanımlık olmalıdır. Ventilatörlerin devreleri tek kullanımlık olmalı ve ventilatörler her kullanımdan sonra temizlenmelidir. Ventilatör nemlendiricileri mutlaka günlük olarak steril distile su ile değişimi yapılmalı, düzenli olarak sürüntü kültürü alınarak gram (-) kolonizasyon kontrol edilmelidir. Her 2-3 haftada bir kuvözler değiştirilmelidir (12).

2.2.1.7. Sağlık Çalışanları İçin Eğitici Programlar ve Geribildirim: Uygulamaların sağlık çalışanları tarafından bilinerek doğru bir şekilde uygulanması enfeksiyon sıklığını azaltabileceğinden periyodik eğitim programları düzenli olarak uygulanmalıdır (59).

2.2.1.8. İnfeksiyon Kontrol Çalışması Yapan Personelin Rolü: Görevli personel YYBÜ içindeki çalışma disiplininin sağlanmasında, enfeksiyon önlemlerinin alınmasında, ortaya çıkan enfeksiyonların tanımlanmasında, ilaç uygulaması, hemşire bakımı, direkt veya indirekt yolla enfeksiyonun önlenmesinde temel vazifeyi yüklenirler (58,59).

2.2.1.9. Antibiyotik ve Destek Tedavisi: Her ünitenin ve hastanenin akılcı antibiyotik kullanım ilkeleri yazılı olarak bulunmalı ve aktif surveyansa dayalı olarak mutlaka rasyonelize edilmelidir (12,59).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma BVÜ Tıp Fakültesi Hastanesi YYBÜ'nde Ocak 2012-Temmuz 2015 tarihleri arasında 1,2 ve 3. düzeylerde takip ve tedavi edilmiş olan 1735 hastanın retrospektif olarak incelenmesi ile kültür ile kanıtlanmış neonatal sepsis tanısı almış hastalar belirlenerek yapıldı. Çalışma öncesi BVÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (04.11.2015 tarih ve 20/26 sayılı karar).

Hastaların verilerine YYBÜ veri tabanı ve hastane hasta kayıt ve takip sistemi olan BİZMED veri tabanından ulaşıldı. Hastaların demografik özellikleri, yaş, cinsiyet, geldiği yer, gebelik haftası, doğum ağırlığı, Apgar skorları (1.ve 5.dk), anne yaşı, anneye ait risk faktörleri, klinik özellikleri, sepsis tipleri, laboratuvar verileri ve kültür sonuçları, uygulanan tedaviler, tedavide kullanılan ajanlar, mekanik ventilasyon süreleri, UVK ve PICC takılması ve süreleri değerlendirildi.

Sepsis tanısı; apne, siyanoz, inlemeli solunum, taşipne, taşikardi gibi kardiyopulmoner sistem belirtileri, emme ve ağlamada zayıflık, yenidoğan reflekslerinin azalması veya kaybolması, hipotermi veya hipertermi, letarji, hipotoni, irritabilite, sarılık, konvulsiyon, fontanel kabarıklığı, kusma, ishal, abdominal distansiyon gibi gastrointestinal sistem belirtileri, kutis marmoratus ve ciltte döküntü gibi bulguları olan yenidoğanlarda düşünüldü. Sepsis tanısında klinik ve laboratuvar bulgularının birlikte değerlendirildiği Töllner Skorlaması kullanıldı (23). Töllner Skorlamasında, ciltte renk değişikliği, hipotoni, bradikardi, apne, hepatomegali, solunum sıkıntısı, gastrointestinal bulguların varlığı, lökosit sayısı ($<5000/\text{mm}^3$ veya $>25000/\text{mm}^3$), lökositozda sola kayma ($I/T > 0,2$), trombositopeni ($<100000/\text{mm}^3$), metabolik asidoz ve dolaşım bozukluğu (12 parametre) puanlandı. 0,1,2,3 puan verilen her parametre için toplamı 10 puan üzerindeki olgular sepsis olarak kabul edildi. Kan kültüründe üreme olanlar kültür pozitif, kan kültüründe üreme olmayanlar klinik sepsis olarak değerlendirildi. Çalışmaya kültür pozitif olan hastalar alındı. Sepsis tanı yaşı 7 günden küçük olgular EBNS, 8 -30 gün arasındaki olgular GBNS olarak değerlendirildi (7). Hastanede takip ve tedavi görmekte iken yatışının 3. gününden sonra ortaya çıkan veya hastaneden taburcu olduktan sonra 72 saat içerisinde ortaya çıkan enfeksiyonlar, nozokomiyal enfeksiyonlar olarak kabul edildi (12).

Membran rüptürünün üzerinden 18 saatten daha fazla geçmiş olan tüm doğumlar, erken membran rüptürü olarak kabul edildi. Son üç ayda ürogenital enfeksiyon, peripartum

ates, ürogenital enfeksiyon, uzamış membran rüptürü (>18 saat) hikayesi varlığı, anne yaşının küçük olması, düşük doğum tartısı, erken doğum gibi risk faktörleri kaydedildi.

Hiperglisemi sınırı glukoz değerinin >200 mg/dl, hipoglisemi <40 mg/dl olmasıyla konuldu.

Tüm hastalar monitörize edilerek arter tansiyon değerleri ve oksijen saturasyon değerleri takip edildi. Tansiyon değerlerinde en az 2 ölçümle persantil eğrilerine göre düşük saptanan vakalarda inotropik tedavi olarak dopamin başlandı.

Sepsis şüphesi ve erken sepsis tanısı alan hastalara; ampisilin-gentamisin, geç neonatal sepsis tanısı alan hastalara da evden geliyorsa sefotaksim-ampisilin, ünitelerde yatan hasta ise servis surveyansına göre geniş spektrumlu antibiyotik başlandı. Antibiyoterapi başlanan hastalarda kültür sonuçları çıkıncaya kadar tedaviye devam edildi. Kültür sonuçlarına göre değişiklik planlandı. Kültürde üreme saptanan vakalarda tedavinin 3.günü kontrol alınarak bakteriyeminin durumu değerlendirildi. Kan kültürlerinde gram pozitif üremesi olan vakaların tedavisine 10 gün, gram negatif üremesi olanların 14 gün, gram pozitif menenjit olanların 14 gün, gram negatif menenjit olanların 21 gün, idrar yolu enfeksiyonu ve pnomoni olanların 10 gün devam edildi.

Mantar sepsisi özellikle gestasyon yaşı 32 hafta, doğum ağırlığı 1500 g'ın altında olan ÇDDA preterm yenidoğanlardan uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi altında olan, parenteral beslenme uygulanan, santral kateteri olan, antibiyotik tedavisine rağmen klinik bulgularında düzelme olmayanlarda şüphelenildi. Bu olgular direkt grafileriyle iskelet ve akciğer, lomber ponksiyon yapılarak santral sinir sistemi, ekokardiyografi ile kardiyak, oftalmoskopik incelemeyle göz, idrar incelemesiyle üriner sistem, ultrasonografi ile santral sinir sistemi, renal ve üriner sistem tutulumu açısından değerlendirilerek spesifik kültür örnekleri alındı. Klinik bulgular yanında kültür üremesi olan olgulara mantar sepsisi tanısı konuldu.

3.1. Laboratuvar İncelemeleri

Sepsis düşünülen yenidoğanlarda antibiotik tedavisi başlanmadan önce ve tedavi başladıktan 48 saat sonra kan alınarak tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP), periferik yayma, prokalsitonin ve kan kültürü çalışıldı. Tam kan sayımında hemoglobin, lökosit, trombosit gibi hematolojik değerleri tespit ederken kan hücre sayıcısı (Sysmex XT-2000i, Roche, İsvicre) kullanıldı. Nötropeni, lökosit sayısı <5000/mm³ ve lökositoz, >25000/mm³, trombositopeni <100 000/mm³ olarak tanımlandı.

CRP serum seviyeleri immunonefelometre (Dade Behring, Marburg GmbH, Germany) metodu ile çalışıldı. CRP >0,5 mg/dL pozitif değer olarak kabul edildi. Periferik yaymada immatür/total oranının 0.20 nin üzerinde olması sepsis lehine kabul edildi. Sepsis grubundaki her olgudan antibiyotik tedavisi öncesi kan kültürü alındı. 0.5-1 ml'lik venöz kan pediatrik BACTEC kültür vasatlarına ekildi. Vasatlar BACTEC 9050 (Becton Dickinson, USA) hemokültür cihazında 7 gün bekletildi. Bu süre içinde üreme olanlar gram boyası ile boyandı ve kültür vasatlarına pasaj yapılarak üremeye göre tanımlandı. Mikroorganizmaların tanımlanmasında otomatik bakteri tanımlama sistemi olan VITEC- 2 compact (Biomerieux, France) system kullanıldı. Geç sepsisli olgulardan steril koşullarda idrar kültürü alındı. İdrar kültürü; sonda ile alındığında 50000 CFU/mL üzeri olan üremeler suprapubik aspirasyon ile alındığında her sayıda üreme üriner enfeksiyon olarak kabul edildi (63).

Geç sepsis şüpheli tüm hastalara lomber ponksiyon yapıldı ve BOS incelemesi ve kültürü yapıldı Beyin omurilik sıvısının incelenmesinde, kültürde üreme yanında lökosit sayısının $30/\text{mm}^3$ üzerinde ve % 60'ından fazlasının polimorfonükleer lökosit olması, proteinin term bebekte 150-200 mg/dL, preterm grupta 370 mg/dL üzerinde saptanması, BOS glukoz/kan glukoz oranının % 30-50'nin altında olması menenjit tanısında kriter olarak alındı (62).

Üreyen bakterilerde antibiyotik duyarlılıkları CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute) kriterlerine uygun olarak değerlendirildi (61).

Çalışmada kan kültüründe patojen üreme ile kontaminasyon ayırımında diğer sepsis belirteçleri (klinik ve laboratuvar bulguları) yanında tek tip mikroorganizmanın üremesi, erken üreme (ilk 48 saat içinde), üremeyi takiben alınan kontrol kan kültüründe de aynı mikroorganizmanın üremesi kriterleri kullanıldı (64).

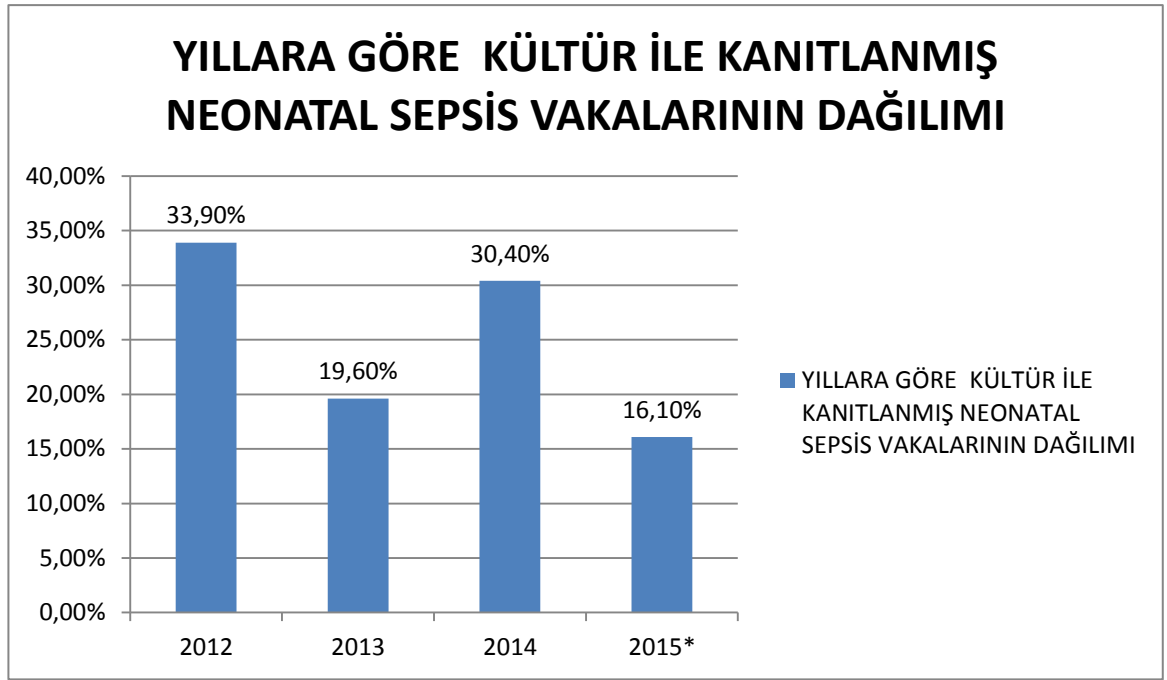
3.2. İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler, bilgisayarda SPSS 21.0 analiz programı kullanılarak yapıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel analizler (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) ve önemlilik testlerinden T-testi ve Wilcoxon Testi kullanıldı. Sürekli verilerin değerlendirilmesi aşamasında Kolmogrov-Smirnov testi kullanılarak normal dağılıma uygunluğu değerlendirildi; normal dağılım göstermeyen niceliksel verilerin değerlendirilmesinde Wilcoxon Signed Ranks test, normal dağılıma uyan niceliksel verilerin değerlendirilmesinde T-testi kullanıldı. İstatistiksel önemlilik düzeyi $p \leq 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2012-Temmuz 2015 tarihleri arasında BVÜ Tıp Fakültesi Hastanesi YYBÜ'nde takip edilen toplam 1735 hastadan kültür ile kanıtlanmış neonatal sepsis tanısı alan 56 (% 3,22) hasta dahil edilmiştir.

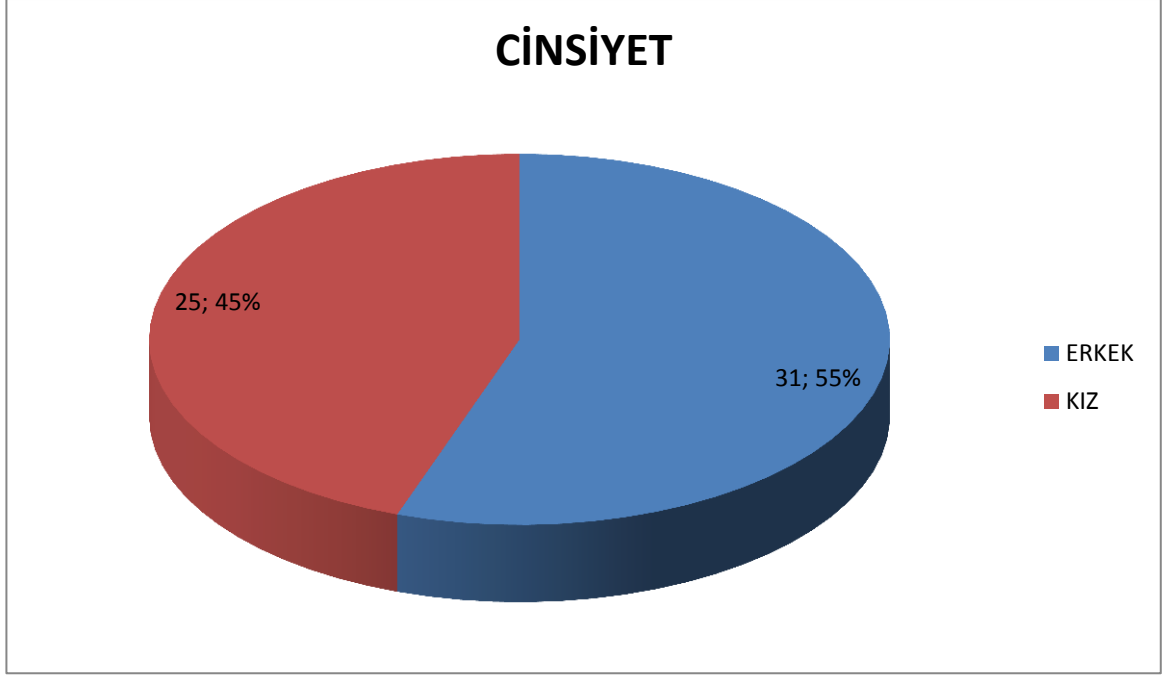
Yıllara göre neonatal sepsis vakalarının dağılımı şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1-Yıllara göre kültür ile kanıtlanmış sepsis vakalarının dağılımı

*2015 yılının ilk 6 ayı çalışmaya alınmıştır.

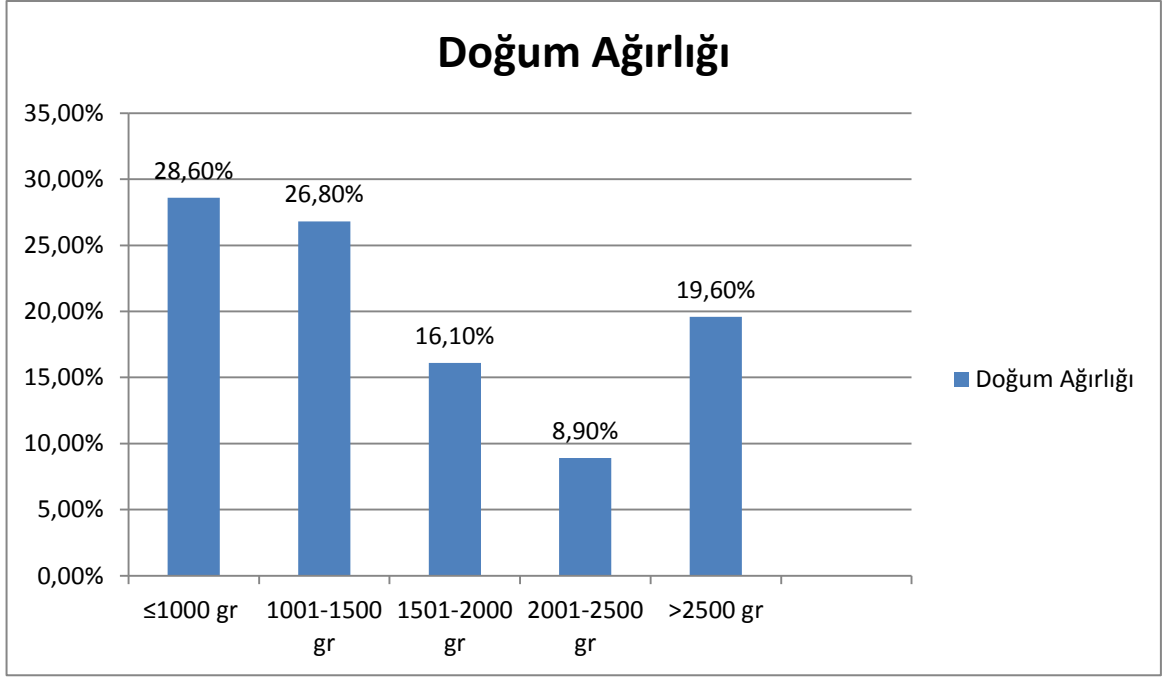
Hastaların 31'i (%55,4) erkek, 25'i (%44,6) kız idi (Şekil 2). Doğum haftaları 23-40 hafta arasında değişmekte olup ortalama $31,7 \pm 4,92$ idi. Anne yaşları 15-44 arasında değişmekte olup ortalama $28,13 \pm 5,42$ yıl idi. Doğum ağırlıkları 510 ile 3950 gram arasında değişmekte olup ortalama $1654,07 \pm 906,6$ gramdı. Doğum ağırlıklarına göre hastaların dağılımı şekil 3'te ve Tablo 10'da gösterilmiştir.



Şekil 2: Cinsiyete göre hastaların dağılımı

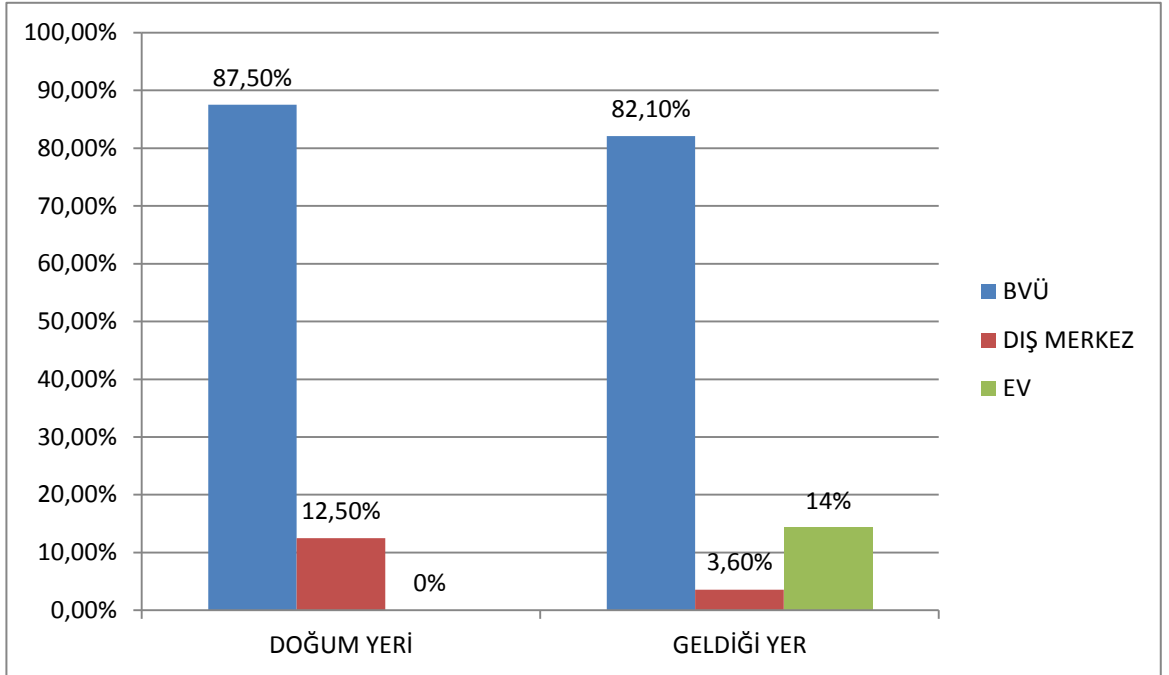
Tablo 10: Doğum ağırlıklarına göre hastaların dağılımı

Doğum Ağırlığı	n	%
≤1000 gr	16	28,6
1001-1500 gr	15	26,8
1501-2000 gr	9	16,1
2001-2500 gr	5	8,9
>2500	11	19,6
Toplam	56	100

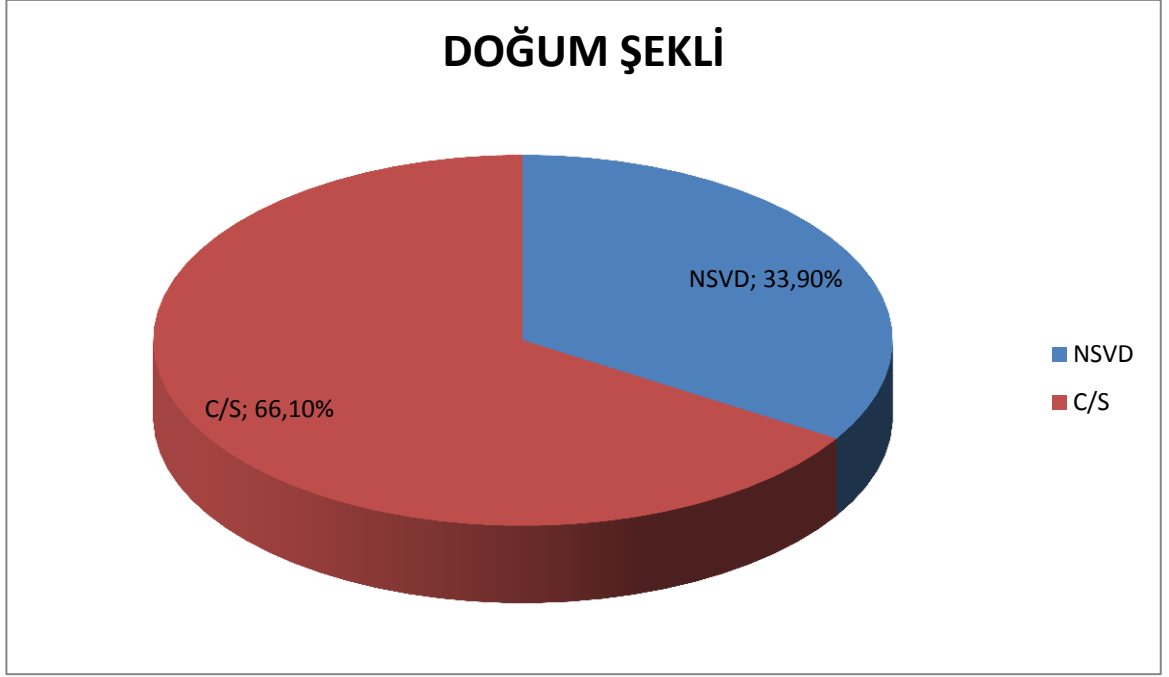


Şekil 3: Doğum ağırlıklarına göre hastaların dağılımı

Hastaların %87,5'u (n=49) BVÜ'de doğan, %12,5'u (n=7) dış merkezde doğan hastalar idi. Hastaların %82,1'i (n=46) BVÜ'den, %14,3'ü (n=8) evden gelen, %3,6 'sı (n=2) dış merkezden gelen hastalardı (Şekil 4). Hastaların %66,1'i (n=37) doğum şekli sezaryen, %33,9'unun (n=19) normal spontan vajinal doğum idi (Şekil 5).



Şekil 4: Doğum yerine ve geldiği yere göre hastaların dağılımı



Şekil 5: Doğum şekline göre hastaların dağılımı

NSVD: Normal spontan vajinal doğum, C/S: Sezaryen

Hastaların 1.dakika APGAR skorları 1 ile 8 arasında değişmekte olup ortalama $5,56 \pm 2,1$; 5. dakika APGAR skorları ise 4 ile 10 arasında değişmekte olup ortalama $7,47 \pm 1,4$ idi.

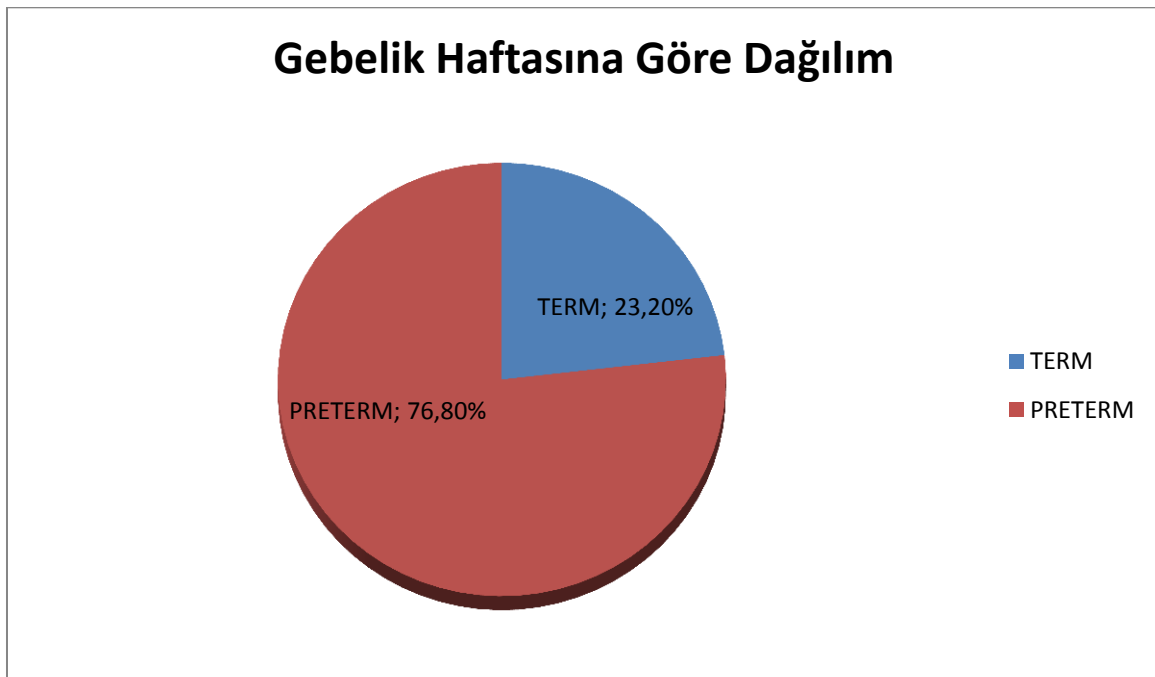
Hastaların %37,5'unda (n=21) gebeliğe ait bir sorun saptanmazken, %62,5'unda (n=35) ise prenatal öyküde sorun tespit edildi. En sık görülen prenatal sorun %21,4 (n=12) ile preeklampsi idi. EMR %10,7 (n=6) ile ikinci sıklıkta görülürken bunu %7,1 (n=4) ile idrar yolu enfeksiyonları izliyordu (Tablo 11).

Tablo 11: Sepsisli bebeklerde anneye ait perinatal sorunlar

Perinatal sorun	n	%
EMR	6	10,7
İYE	4	7,1
Preeklampsi	12	21,4
Koryoamniyonit	1	1,8
Diğer	12	21,4

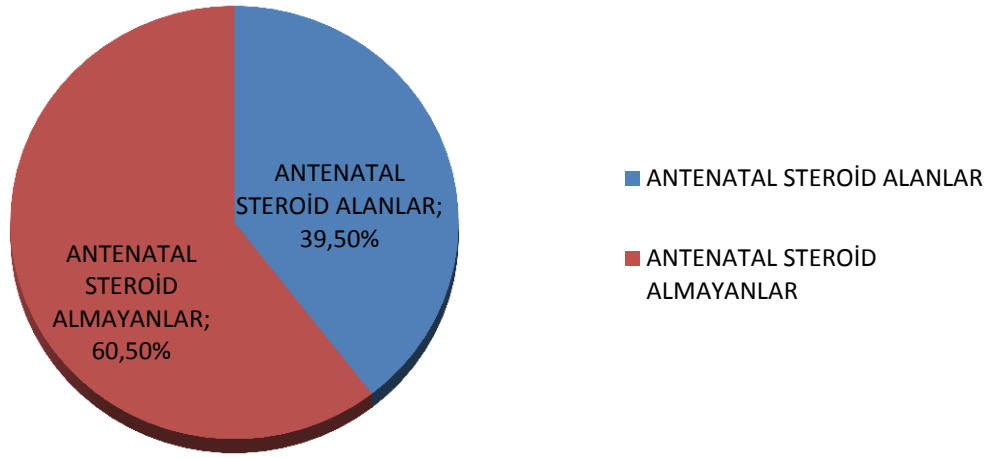
EMR: Erken membran rüptürü, İYE: idrar yolu enfeksiyonu

Hastaların 43'ü (%76,8) preterm, 13'ü (%23,2) term doğum idi (Şekil 6). Pretermilerin %39,5'unda (n=17) antenatal steroid yapılma öyküsü vardı (şekil 7) ve %62,8'ine (n=27) RDS veya sekonder surfaktan eksikliği nedeniyle surfaktan uygulandı (Şekil 8).



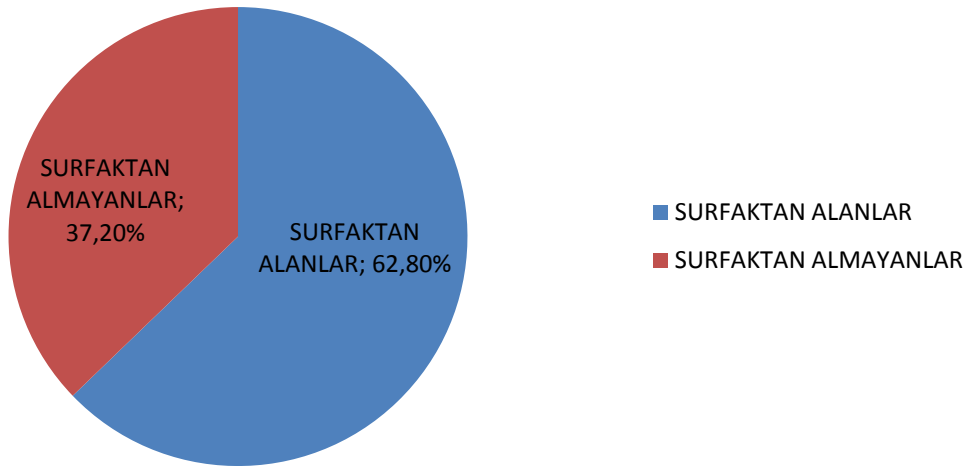
Şekil 6: Hastaların gebelik haftasına göre dağılımları

PRETERMLERDE ANTENATAL STEROİD ALIMI



Şekil 7: Prematüre olan hastalarda antenatal steroid uygulanması

PRETERMLERDE SURFAKTAN ALIMI

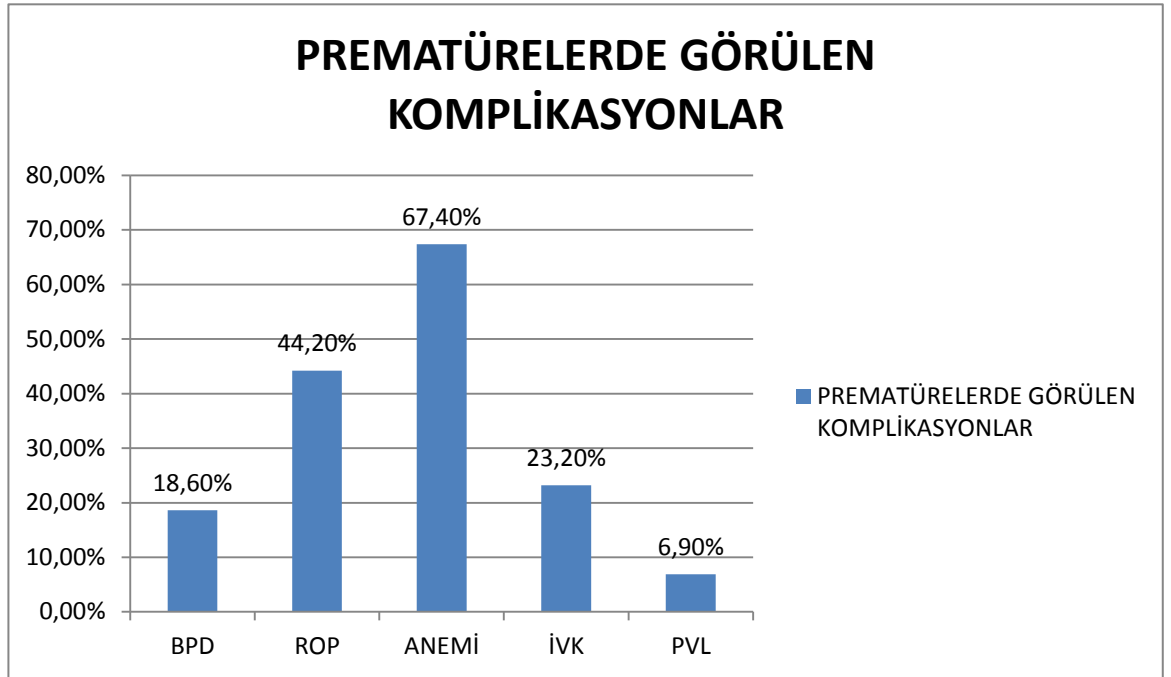


Şekil-8: Prematüre bebeklerde surfaktan tedavisi uygulananların dağılımı

Preterm hastaların %18,6'sında (n=8) BPD, %44,2'sinde (n=19) prematüre retinopatisi (ROP), %67,4'ünde (n=29) anemi, %23,2'sinde (n=10) intraventricüler kanama (İVK), %6,9'unda (n=3) periventricüler lökomalazi (PVL) mevcut idi (Şekil 9).

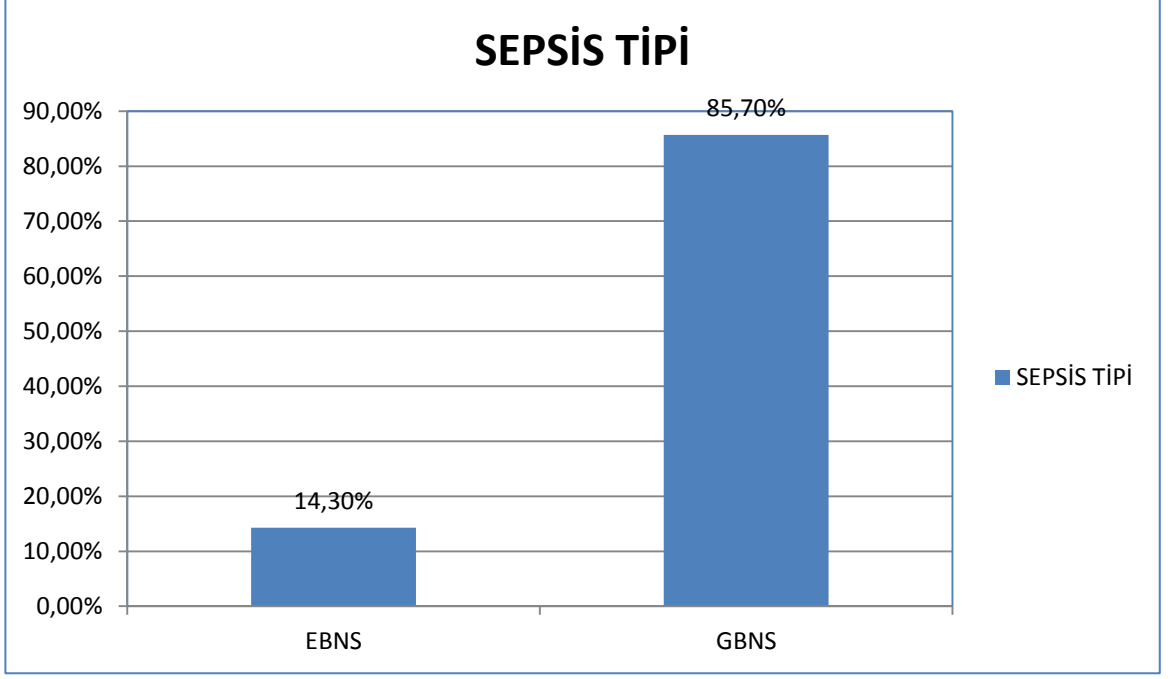
Hastaların %14,3'ü (n=8) EBNS, %85,7 (n=48) GBNS tanıları ile izlendi (Şekil 10). Sepsis başlangıç günü EBNS tanılı hastalarda 1-5 gün arasında değişmekte olup ortalama $1,87 \pm 1,45$ gün iken, GBNS tanılı hastalarda 4-27 gün arasında değişmekte olup ortalama $10,96 \pm 6,31$ gündü.

GBNS tanısıyla izlenen hastaların septik atak sayısı 1 ile 6 arasında değişmekte olup, ortalama atak sayısı $1,83 \pm 1,29$ idi. 1 kez sepsis atağı geçiren hastalar tüm GBNS tanılı hastaların %56,3'ü (n=27), 2 kez sepsis atağı geçirenler %25'i (n=12), 3 ve üzerinde geçirenler ise %18,8'i (n=9) idi (Şekil 11).



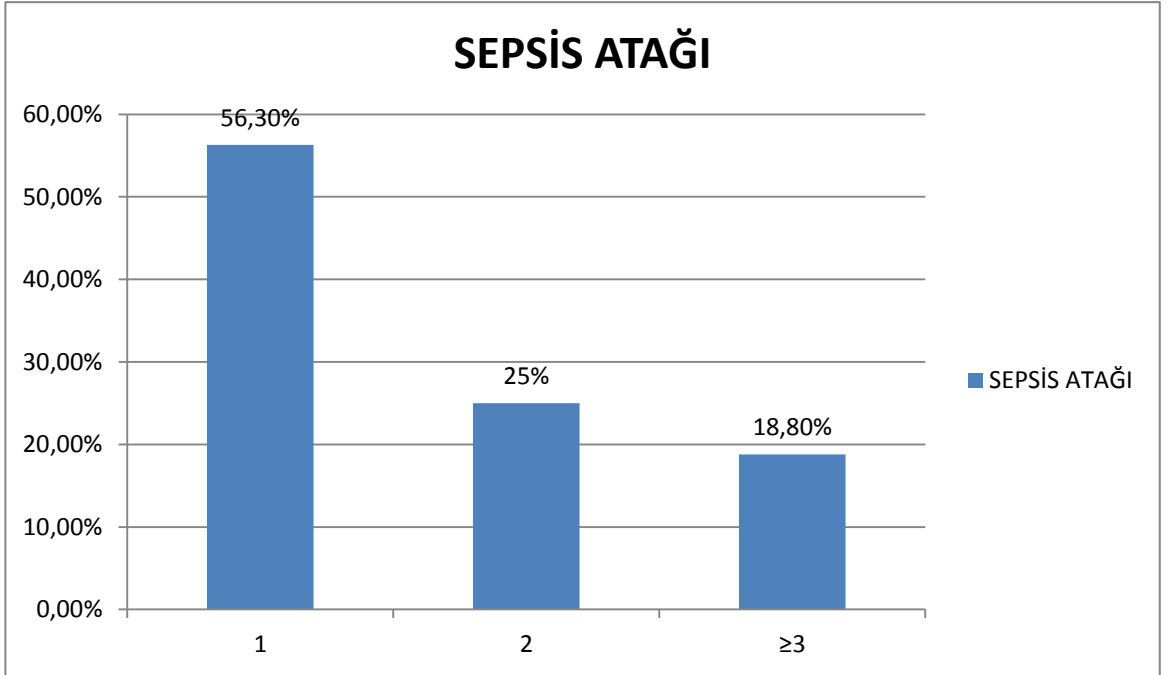
BPD: Bronkopulmoner Displazi, ROP: Prematüre Retinopatisi, İVK: İnaventricüler kanama, PVL: Periventricüler Lökmalazi

Şekil 9: Sepsis tanısı almış prematüre bebeklerde görülen komplikasyonlar



EBNS: erken başlangıçlı neonatal sepsis, GBNS: geç başlangıçlı neonatal sepsis

Şekil 10: Hastaların Sepsis Tiplerine Göre Dağılımı



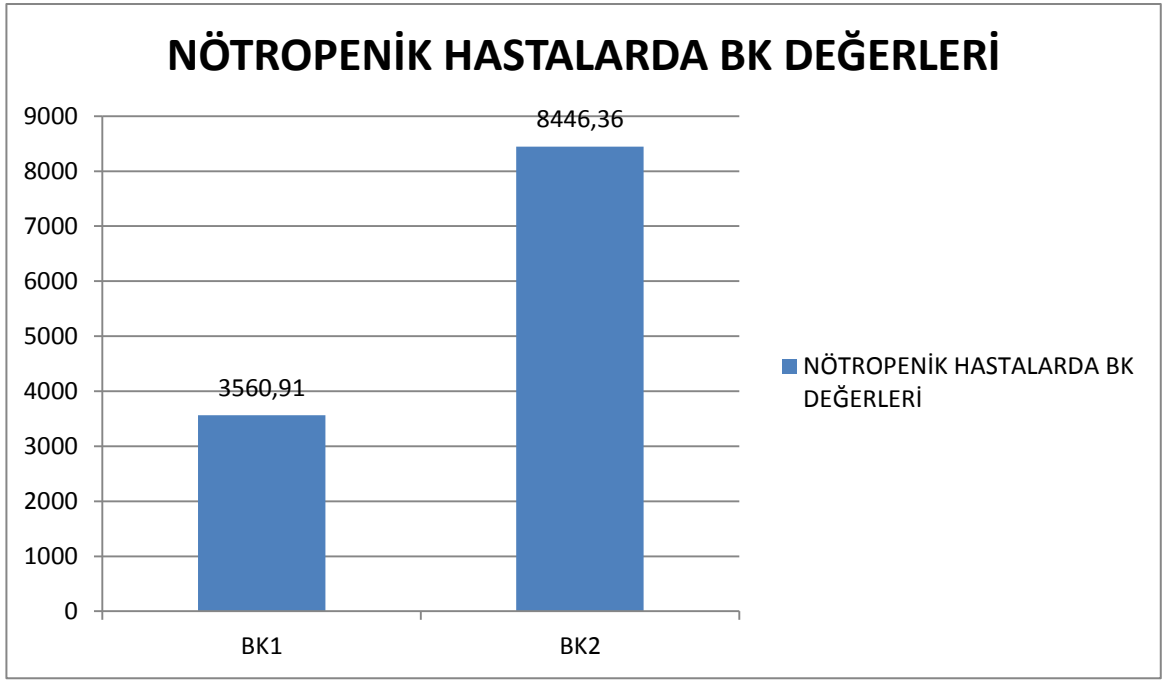
Şekil 11: GBNS tanımlı hastalarda sepsis atak sayısının dağılımı

Hastalarda en sık saptanan fizik muayene bulgusu %33,9 (n=19) ile emmede azalma, batın distansiyonu, rezidü idi. Bunu %23,2 (n=13) ile solunum güçlüğü bulguları (raller, takipne, inleme, çekilme) ve yine %12,5 (n=7) ile apne, bradikari ve taşikardi izledi. Ateş sadece 3 (%5,4) hastada saptandı (Tablo 12).

Tablo 12: Hastaların fizik muayene bulgularının dağılımı

Bulgular	n	%
Emmede azalma,batın distansiyonu, rezidü	19	33,9
Solunum güçlüğü bulguları (Raller, takipne, inleme, çekilme)	13	23,2
Apne, bradikardi, taşikardi	7	12,5
Ateş	3	5,4
İkterik cilt rengi	1	1,8
Dolaşım bozukluğu, sklerema, kutis marmoratus	4	7,1

Antibiyotik tedavisi başlanmadan önce alınan BK sayıları 1040 ile 42750/mm³ arasında değişmekte olup ortalama 12276,61±8255,36/ mm³ idi. Antibiyotik tedavisi başlanmadan önce alınan BK değerlerinde 11 (%19,6) hastada nötropeni saptandı. Nötropenik hastaların ortalama BK değeri 3560,91±1154,80 idi. Antibiyotik tedavisi başlandıktan 48 saat sonra bu hastaların BK değerleri ortalaması 8446,36±6521,32 olarak hesaplandı. Tedavi öncesi ve tedaviden 48 saat sonraki BK değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,006).



Şekil 12: Nötropenik hastalarda BK değerleri (BK: Beyaz küre)

Antibiyotik tedavisi başlanmadan önce alınan CRP değerleri 0 ile 19,1 arasında değişmekte olup ortalama $3,43 \pm 5$ 'tir. Antibiyotik tedavisi başladıktan 48 saat sonra alınan CRP değerleri ise 0 ile 25,6 arasında değişmekte olup ortalama $3,13 \pm 4,6$ idi. Tedavi öncesi ve tedaviden 48 saat sonra alınan CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.521$).

EBNS tanıli hastalarda kan kültüründe en sık üreyen mikroorganizma % 44,4 (n=4) ile *Stenotrophomonas maltophilia* idi. 2. sıklıkta % 22,2 (n=2) ile *KoNS* ve % 22,2 (n=2) ile *Enterobacter spp* idi (Tablo 13).

GBNS tanıli hastalarda kan kültüründe en sık üreyen mikroorganizma % 46,4 (n=26) ile *KoNS*, 2. sıklıkta %17,8 (n=10) ile *Klebsiella pneumoniae* idi. 3. sıklıkta % 7,14 (n=4) ile *C. albicans* idi. Bunu %5,35 (n=3) ile *Enterobacter spp*, *E.coli*, *Serratia marcescens* izlemekteydi (Tablo 14).

Trakeal aspirat kültüründe en sık üreyen mikroorganizma %38,4 (n=5) ile *K. Pneumoniae*, 2. sıklıkta %23,07 (n=3) ile *Enterobacter spp* idi. İki hastada BOS kültüründe üreme oldu ve ikisinde de üreyen mikroorganizma *KoNS* idi (Tablo 15).

Tablo 13: EBNS tanılı hastalarda kan kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı

Mikroorganizma	n	%
<i>GBS (S. agalactia)</i>	1	11,1
<i>KoNS</i>	2	22,2
<i>Enterobacter spp.</i>	2	22,2
<i>S.maltophilia</i>	4	44,4

EBNS: Erken başlangıçlı neonatal sepsis, **GBS:** Grup B Streptokok, **KoNS:** Koagülaz negatif stafiokok, **S.Maltophilia:** Stenotrophomonas maltophilia

Tablo1: GBNS tanılı hastalarda kan kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı

Mikroorganizma	n	%
<i>KoNS</i>	26	46,4
<i>Klebsiella Pnömonia</i>	10	17,8
<i>E.coli</i>	3	5,3
<i>Enterobacter spp.</i>	3	5,3
<i>Serratia marcescens</i>	3	5,3
<i>Serratia liquefaciens</i>	1	1,78
<i>Enterococcus Faecialis</i>	2	3,5
<i>Klebsiella Oxytoca</i>	1	1,78
<i>Candida albicans</i>	4	7,14
<i>Candida parapsilosis</i>	1	1,78
<i>Candida glabrata</i>	1	1,78
MSSA	1	1,78

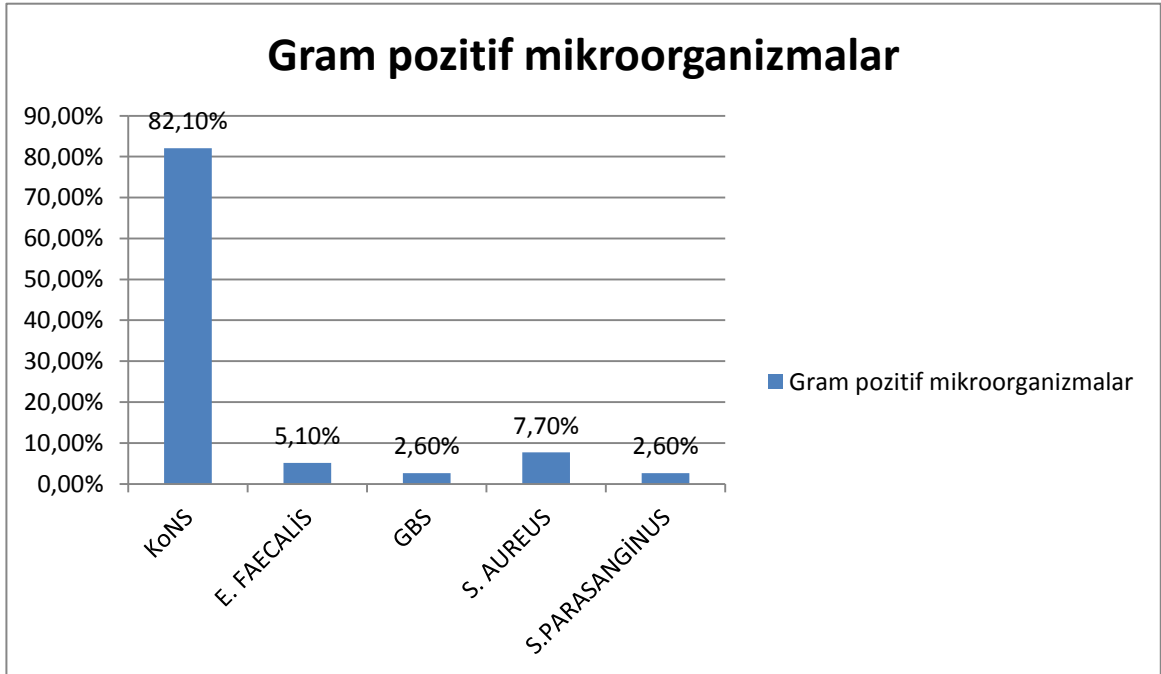
KoNS: Koagülaz negatif stafilokok, **GBNS:** Geç başlangıçlı neonatal sepsis,

Tablo 15: Trakeal aspirat ve BOS kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların dağılımı

Mikroorganizma	TAK		BOS	
	n	%	n	%
<i>K. Pneumonia</i>	5	38,4	-	-
<i>Enterobacter spp.</i>	3	23,07	-	-
<i>S.Aureus</i>	1	7,6	-	-
<i>P.Aureginosa</i>	1	7,6	-	-
<i>S. Marcences</i>	2	15,3	-	-
<i>S.Maltophilia</i>	1	7,6	-	-
<i>KoNS</i>	-	-	2	100
TOPLAM	13	100	2	100

TAK: Trakeal aspirat kültürü, BOS: Beyin omurilik sıvısı, KoNS:Koagülaz negatif stafilokok

Tüm kültürlerde üreyen 39 adet gram pozitif mikroorganizmadan en sık tespit edileni %82,1 ile (n=32) KoNS idi. Bunu %7,7 (n=3) ile *S. aureus* ve %5,1 (n=2) ile *E. Faecalis* izlemekteydi (Şekil 13).



Şekil 13: Tüm kültürlerde üreyen gram pozitif mikroorganizmaların dağılımı

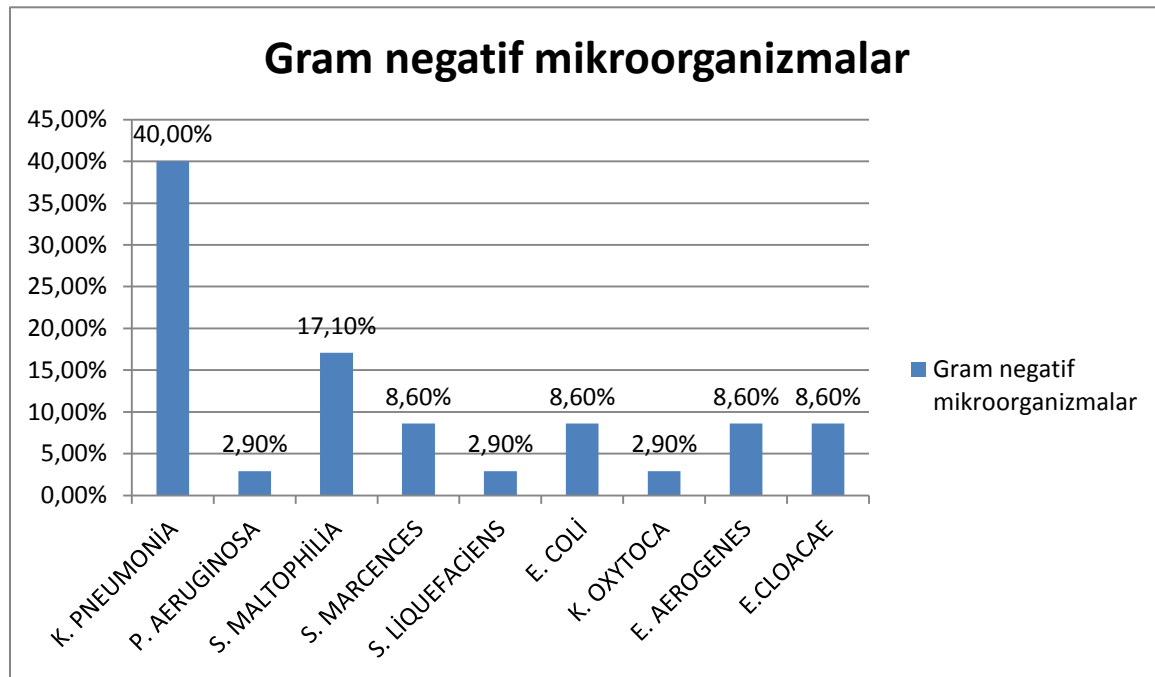
Gram pozitif mikroorganizmaların antibiyotik dirençleri değerlendirildiğinde; KoNS'larda penisilin, oksasilin, teikoplanin dirençleri sırasıyla %90; %90; %3 idi. *E. faecalis* 'te penisilin ve oksasilin dirençleri sırasıyla %100; % 100 idi. Vankomisin direnci hiç bir mikroorganizmada saptanmadı (Tablo 16).

Tablo 16: Gram pozitif mikroorganizmalarda antibiyotik direnci (%)

Bakteri	Penisilin	Oksasilin	Teikoplanin	Vankomisin
<i>KoNS</i>	90	90	3	0
<i>E. faecalis</i>	100	100	0	0
<i>GBS</i>	0	-	-	0
<i>S. aureus</i>	66,7	0	-	0
<i>S. parasanguinus</i>	100	-	-	0

KoNS: Koagülaz negatif stafilokok

Tüm kültürlerde üreyen 35 adet gram negatif mikroorganizma mevcut idi. Bunların %40'ında (n=14) *K. pneumonia*, en sık olarak tespit edildi. İkinci sıklıkta %17,1 (n=6) ile *S. maltophilia* üremesi gözlemlendi. Bunu %8,6 (n=3) ile *E. coli*, *S. marcescens*, *Enterobacter cloacae* ve *Enterobacter aerogenes* izlemekteydi (Şekil 14).



Şekil 14: Tüm kültürlerde üreyen gram negatif mikroorganizmaların dağılımı

Gram negatif mikroorganizmaların antibiyotik dirençleri değerlendirildiğinde; *K.pneumonia*'da gentamisin, seftazidim, piperasilin-tazobaktam, imipenem, meropenem dirençleri sırasıyla %7,1 ; %54; %21,4; %18,2; %9 idi. *P. aeruginosa*'da karbapenemler dahil direnç saptanmadı. *S. marcences*'te gentamisin, seftazidim ve piperasilin-tazobaktam dirençleri %33,3 ; %33,3; %33,3 idi ve karbapenem direnci yoktu (Tablo 17).

Tablo 17: Gram negatif mikroorganizmalarda antibiyotik direnci (%)

Bakteri	GN	CAZ	PIP-TZB	IMP	MEM
<i>K.pneumonia</i>	7,1	54	21,4	18,2	9
<i>K. oxytoca</i>	0	0	100	100	100
<i>P. aeruginosa</i>	0	0	0	0	0
<i>S. marcences</i>	33,3	33,3	33,3	0	0
<i>S. liqefaciens</i>	0	0	0	0	0
<i>E.coli</i>	33,3	50	50	0	0
<i>E. aerogenes</i>	0	33,3	33,3	50	0
<i>E.cloaca</i>	0	33,3	33,3	0	0

GN: Gentamisin, CAZ: Seftazidim, PIP-TZB: Piperasilin-Tazobaktam, IMP: İmipenem, MEM: Meropenem

GBNS tanıli hastaların %58,3'ünde (n=28) sepsis atağı öncesinde RDS nedeniyle antibiyotik kullanımı mevcuttu.

Tüm sepsis vakalarında kullanılan antibiyotiklere bakıldığında en çok % 75 (n=42) ile karbapenemler (Meropenem/İmipenem) kullanılırken, sırasıyla %66 (n=37) ile antistafilokokal antibiyotikler (Teikoplanin/Vankomisin) ve %21,4 (n=12) ile Ampisilin +Gentamisin kullanılmakta idi (Tablo 18).

Tablo 18: Sepsis tanısı ile izlenen hastalarda tedavide kullanılan antibiyotiklerin dağılımı

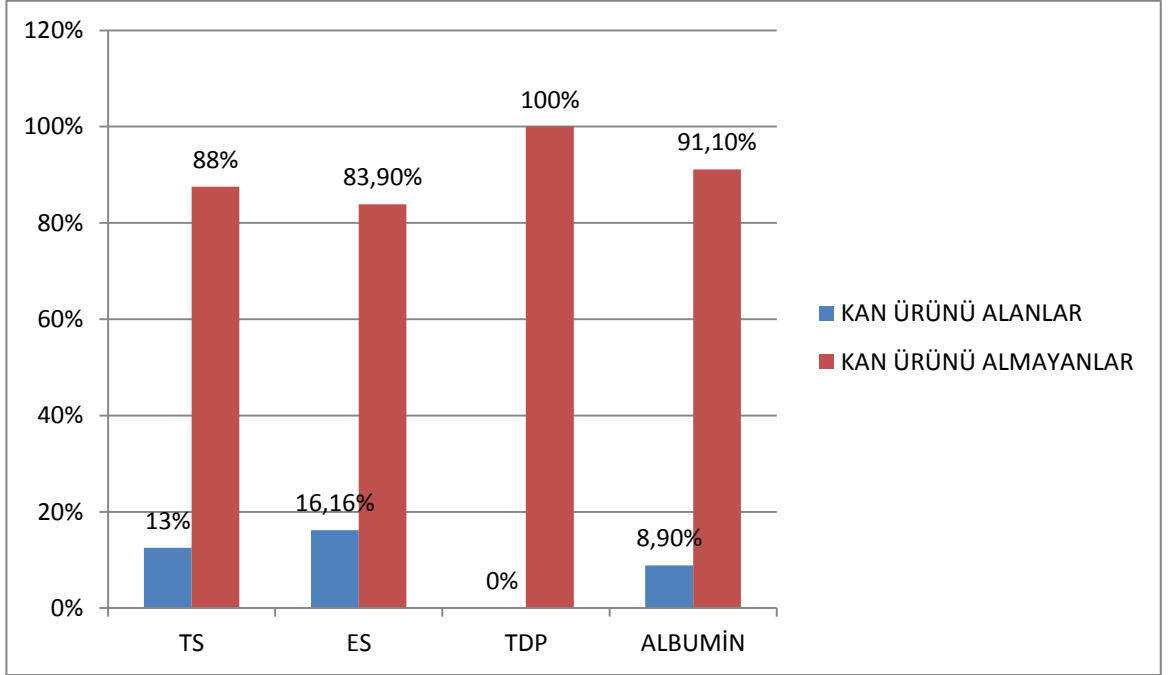
Antibiyotikler	n	%
Ampisilin +Gentamisin	12	21,4
Karbapenemler (Meropenem/İmipenem)	42	75
Antistafilokokal antibiyotikler (Teikoplanin/Vankomisin)	37	66
Piperasilin-tazobaktam	1	1,8
Sefalosporinler (3.kuşak) (Seftazidim)	6	10,7
Trimethoprim-sulfametaksazol	6	10,7

Hastaların %32,14'üne (n=18) antifungal tedavi uygulandı. En sık uygulanan antifungal %32,14 (n=18) ile flukonazol idi (Tablo 19). Amfoterisin B ve kaspofungin alan hastalara kültür sonuçları çıkmadan önce ampirik olarak flukonazol tedavisi başlandı. Antibiyogram sonucuna göre amfoterisin-B ve kaspofungin olarak değiştirildi (Tablo 19).

Tablo-19: Antifungal tedavi alanların dağılımı

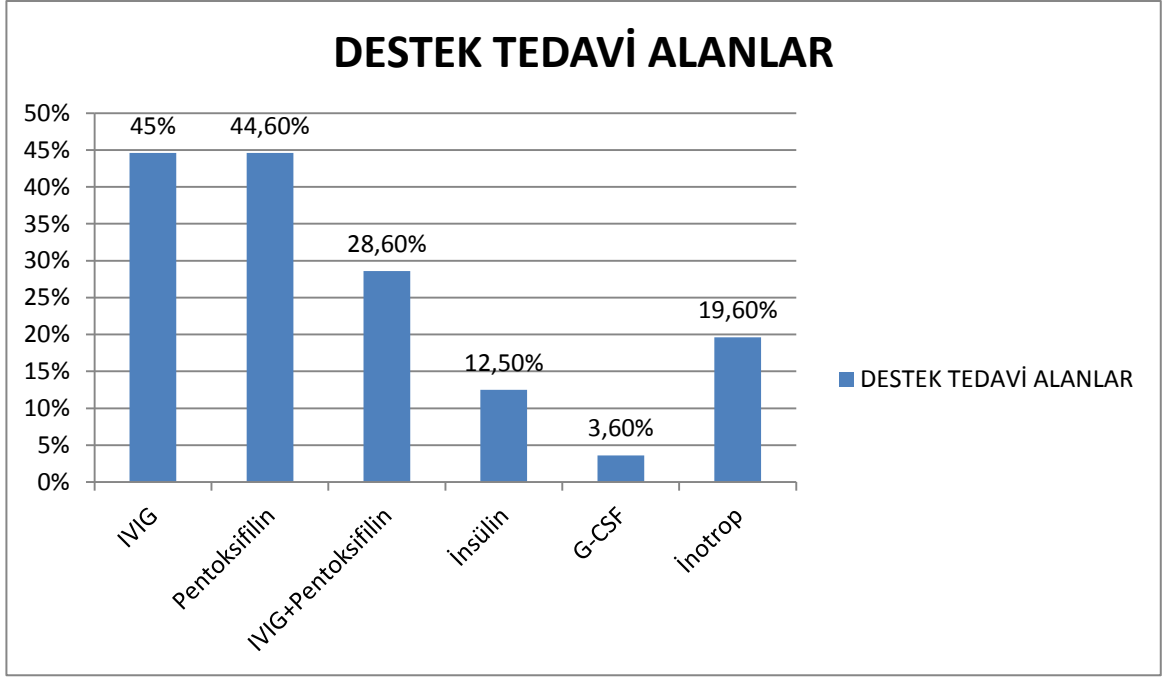
Antifungaller	n	%
Flukonazol	18	32,14
Amfoterisin-B	6	10,7
Kaspofungin	4	7,14

Hastaların %12,5'una (n=7) trombosit süspansiyonu, %16,1'ine (n=9) eritrosit süspansiyonu, %8,9' una (n=5) albumin verildi. Taze donmuş plazma verilen hasta olmadı(Şekil 15). Destek tedavi olarak hastaların %44,6'sına (n=25) IVIG; %44,6'sına (n=25) pentoksifilin; % 28,6'sına (n=16) IVIG ve pentoksifilin beraber verildi. Hastaların %19,6'sı (n=11) inotrop, %3,6'sı (n=2) G-CSF, %12,5'u (n=7) insülin aldı (Şekil 16).



TS:Trombosit süspansiyonu, ES: Eritrosit süspansiyonu, TDP: Taze donmuş plazma

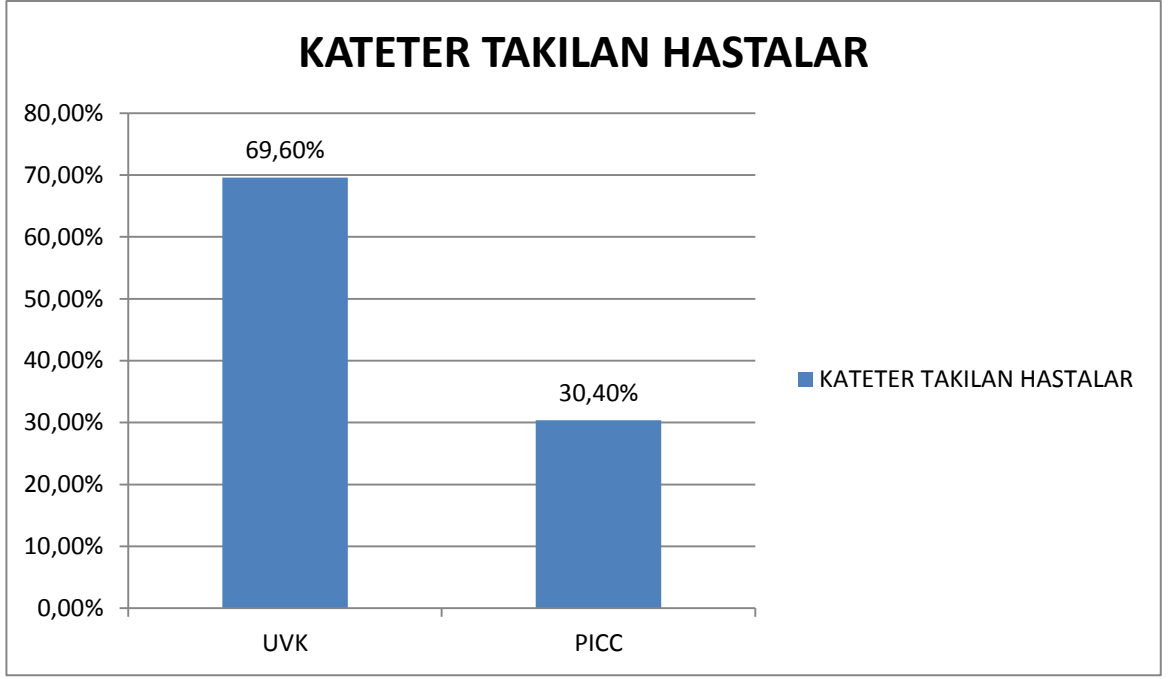
Şekil 15 : Sepsisli hastalarda kullanılan kan ürünlerinin dağılımı



IVIG: İntravenöz immunoglobulin, G-CSF: Granülosit koloni stimüle edici faktör.

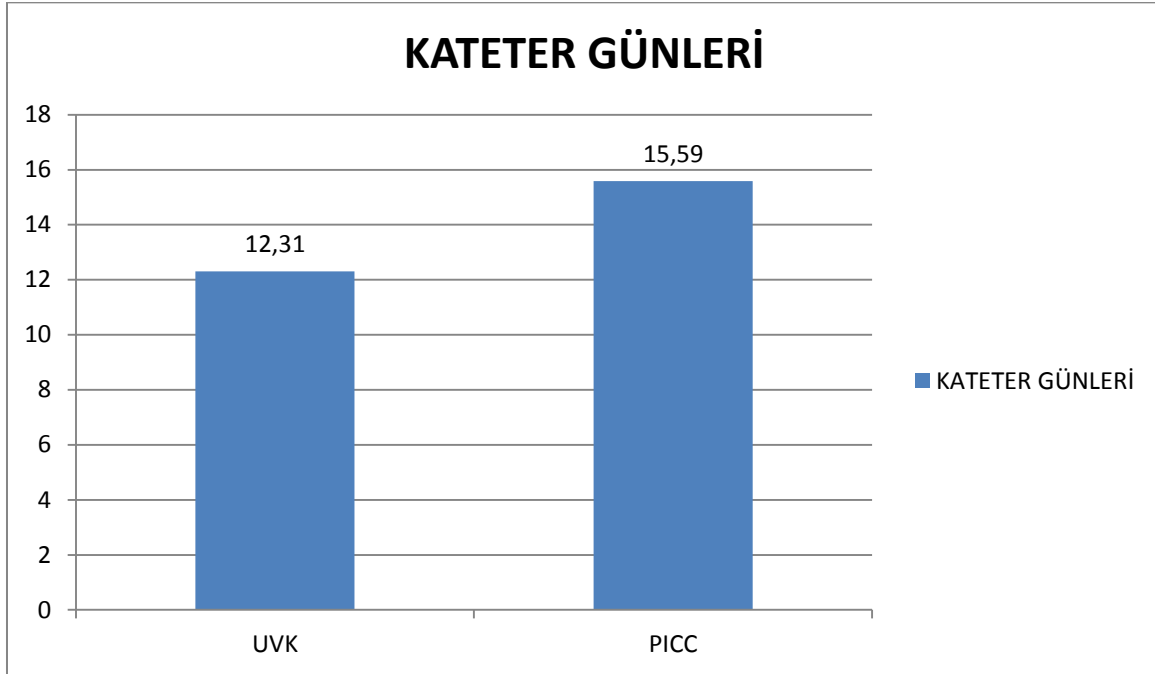
Şekil 16: Sepsis tedavisi sırasında destek tedavi alan hastaların dağılımı

Hastaların %69,6'sına (n=39) UVK ve %30,4'üne (n=17) PICC takıldı (Şekil-17). UVK ile izlenme gün süreleri 1-21 gün arasında değişmekte olup ortalama $12,31 \pm 5,67$ gün idi. PICC takılı olarak izlenme gün sayıları 1-41 gün arasında değişmekte olup ortalama $15,59 \pm 10,38$ gün idi (Şekil 18). Hastaların %75'ine (n=42) Total Parenteral Nutrisyon (TPN) uygulandı, TPN uygulama gün sayıları ise 4-50 gün arasında değişmekte olup ortalama $21,55 \pm 11,47$ gün olarak saptandı.



UVK: Umbilikal venöz kateter, PICC: Periferden takılan santral kateter, TPN: Total Parenteral Nutrisyon

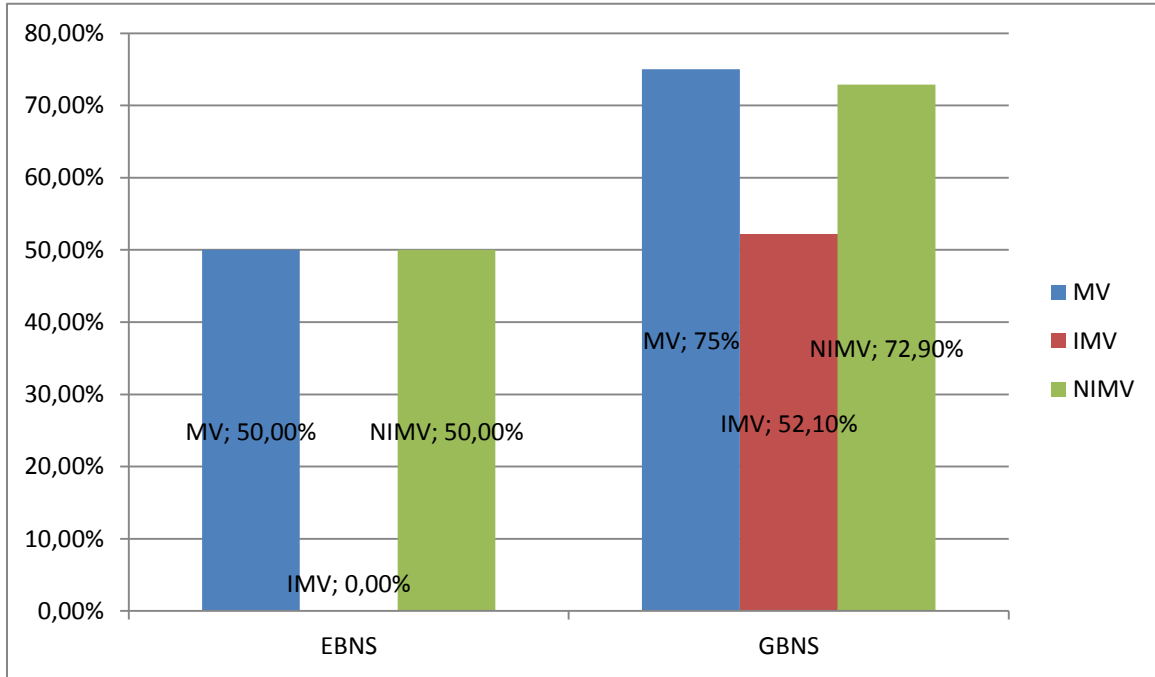
Şekil 17: Hastalarda kateter uygulamalarının dağılımı.



Şekil -18: Kateter uygulanan gün sayılarının dağılımı

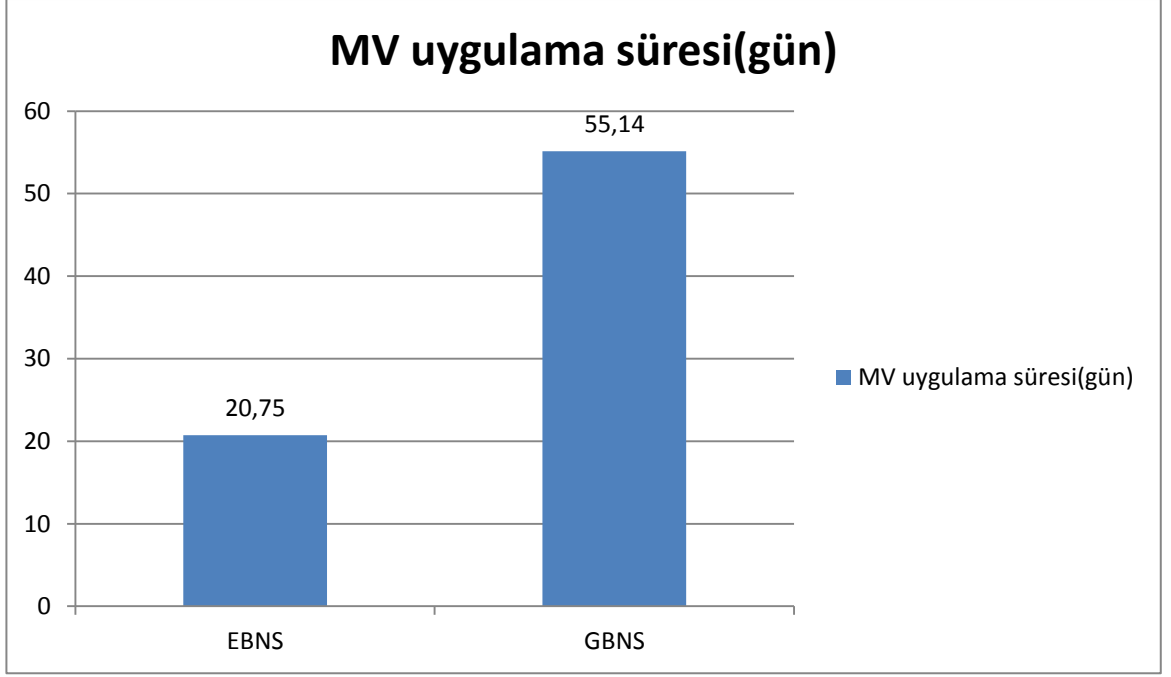
UVK: Umbilikal venöz kateter, PICC: Periferden takılan santral kateter, TPN: Total Parenteral Nutrisyon.

Hastaların %71,4'üne (n=40) mekanik ventilasyon uygulandı. EBNS tanılı hastaların %50'sine (n=4) non-invaziv mekanik ventilasyon uygulanırken, hiç birine invaziv mekanik ventilasyon uygulanmadı (Şekil 19). EBNS tanılı hastalarda mekanik ventilasyon uygulanma süreleri 16-28 gün arasında değişmekte olup ortalama $20,75 \pm 5,85$ gün idi. GBNS tanılı hastaların ise %52,1'ine (n=25) invaziv mekanik ventilasyon, %72,9'una (n=35) non-invaziv mekanik ventilasyon uygulandı. GBNS tanılı hastalarda toplam mekanik ventilasyon uygulanma süreleri 2-274 gün arasında değişmekte olup ortalama $55,14 \pm 65,63$; invaziv mekanik ventilasyon uygulama günleri 1-210 günler arasında değişmekte olup ortalama $40,36 \pm 57$ gün; non-invaziv mekanik ventilasyon uygulama günleri ise 1-121 günler arasında değişmekte olup ortalama $27,46 \pm 27,1$ gün idi (Şekil 20).



MV: Mekanik ventilasyon (total MV uygulanan hastalar), İMV: İnvaziv mekanik ventilasyon, NİMV: Non-invaziv mekanik ventilasyon, EBNS: Erken başlangıçlı neonatal sepsis, GBNS: Geç başlangıçlı neonatal sepsis

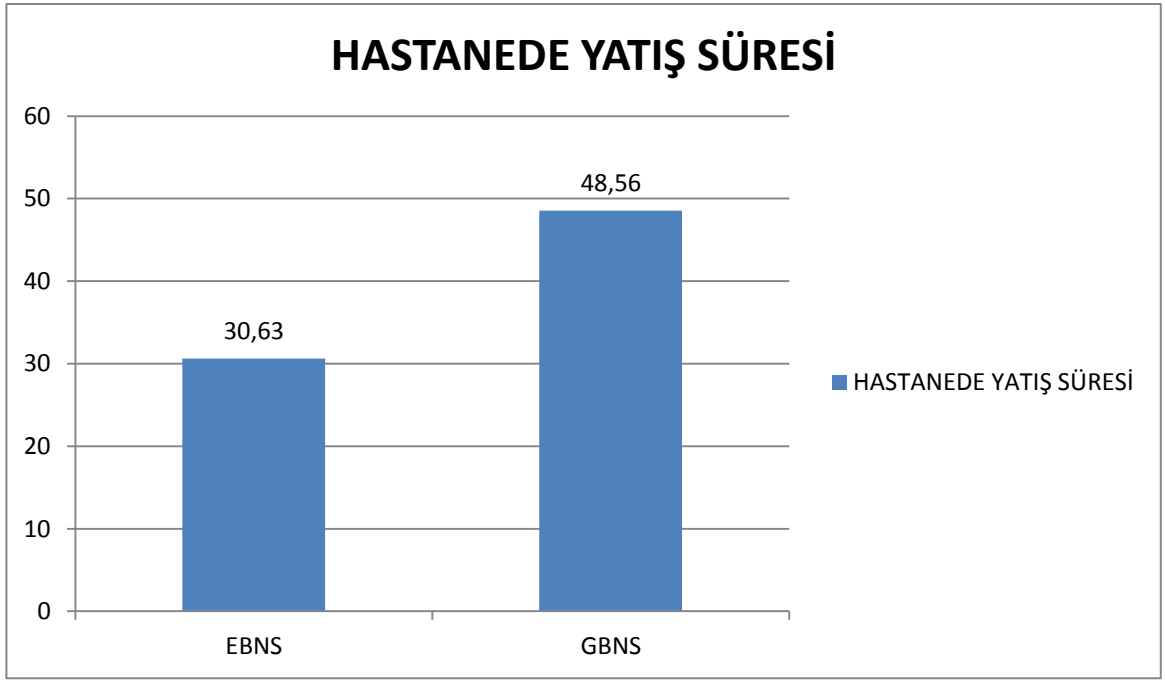
Şekil 19: Mekanik ventilasyon uygulanan hastaların dağılımı



EBNS: Erken başlangıçlı neonatal sepsis, GBNS: Geç başlangıçlı neonatal sepsis, MV: Mekanik ventilasyon

Şekil 20: Hastalara mekanik ventilasyon uygulanan günlerin dağılımı.

Tüm hastaların hastanede yatış süreleri 8-205 gün arasında değişmekte olup ortalama $46 \pm 44,8$ gündü. Hastanede yatış süreleri EBNS tanılı hastalarda 10-61 gün arasında değişmekte olup ortalama $30,63 \pm 21,64$ gün; GBNS tanılı hastalarda 8-205 gün arasında değişmekte olup ortalama $48,56 \pm 47,23$ gün idi (Şekil 21). Hastanede yatış süreleri arasındaki iki sepsis grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,000$).



EBNS: erken başlangıçlı neonatal sepsis, GBNS: geç başlangıçlı neonatal sepsis

Şekil 21: Sepsis tiplerine göre hastaların hastanede yatış süreleri

EBNS tanılı hastaların %12,5'u (n=1) ölüm ile sonuçlanırken, GBNS tanılı hastaların da %12,5'u (n=6) ölüm ile sonuçlandı(Tablo 20). Her iki sepsis grubunda da ölen bebeklerin hepsi preterm idi.

Tablo 20: Sepsis Tiplerine Göre Ölüm Oranları

		Sepsis Tipi					
		EBNS		GBNS		Toplam	
		n	%	n	%	n	%
Ölüm Oranı	Ölen	1	12,5	6	12,5	7	12,5
	Yaşayan	7	87,5	42	87,5	49	87,5
	Toplam	8	100	48	100	56	100

5. TARTIŞMA

Yenidoğan sepsisi, yaşamın ilk ayında bakteriyeminin eşlik ettiği ve sistemik bulguların olduğu akut gelişen bir hastalık tablosudur (1). YYBÜ'lerindeki tüm gelişmelere rağmen, neonatal sepsis mortalite ve morbiditenin önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir (66). Yardımcı üreme teknikleri kullanımının artması sonrası prematüre bebek doğumundaki artışlar ve bu bebeklerin takip ve tedavilerindeki gelişmeler, YYBÜ'ndeki hasta sayılarının artışına ve bu hastaların daha uzun süre yaşamalarına yol açmıştır (67,68).

Neonatal sepsis enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan birçok hastalıkla karışmaktadır. Kesin tanısı etken mikroorganizmanın kan kültüründe üretilmesi ile konur (69). Bunun için 48-72 saatlik bir süreye ihtiyaç vardır. Bu yüzden 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 (5). Ancak yaygın fatal enfeksiyon varlığına rağmen hemokültürler negatif olabilmektedir. Doğumdan önce anneye antibiyotik verilmiş olması, kan kültürü alınmadan önce bebeğe antibiyotik başlanmış olması, kültür için alınan kanın yeterli miktarda olmaması, bakteri yoğunluğunun düşük olması, yenidoğanlarda bakteriyeminin özellikle enfeksiyonun erken evrelerinde geçici ve kısa süreli olabilmesi yenidoğan sepsislerinde patojen mikroorganizmanın kan kültürü ile saptanmasını engelleyebilmekte ve sepsisin her vakada kültürle kanıtlanması olanaksız hale gelmektedir (69).

En son epidemiyolojik verilere göre tüm dünyada yılda 1.4 milyondan daha fazla neonatal ölüm invaziv enfeksiyonlara bağlıdır. Sepsis kaynaklı ölümlerin çoğu tanıda gecikmeden ve uygun antibiyotik tedavisinin hızlıca başlanamamasından kaynaklanmaktadır (13). Buna karşın zamanında uygulanan antimikrobiyal tedaviye rağmen neonatal sepsis vakaların %39'unda ölümle veya major sakatlıkla sonuçlanmaktadır. Sepsis kaynaklı ölümlerin çoğunun tanıda gecikmeden ve bunun sonucunda uygun antibiyotik tedavisinin ertelenmesinden kaynaklandığı vurgulanmaktadır (14).

Gelişmiş ülkelerde neonatal sepsis insidansı 1000 canlı doğumda 1-10 olarak bildirilmiştir (70). Ülkemizde yapılan çalışmalardan Kaynak-Türkmen ve arkadaşlarının (69) yaptığı çalışmada kültür ile kanıtlanmış neonatal sepsis sıklığı %5, Yalaz ve arkadaşlarının (71) yaptığı çalışmada %7,6, Kavuncuoğlu ve arkadaşlarının (64) yaptığı çalışmada ise %8,8

olarak saptandı. Bu çalışmada kültür ile kanıtlanmış neonatal sepsis oranı %3,2 olarak saptandı.

Term erkek bebeklerin sepsis insidansı, term kız bebeklerden iki kat daha fazladır. Fakat bu fark düşük doğum ağırlıklı bebeklerde bu denli belirgin değildir (41). Kaynak-Türkmen ve arkadaşlarının (69) çalışmasında bu oran 1,15, Yalaz ve arkadaşlarının (71) çalışmasında 1,4, Rabie Shehab El-Din ve arkadaşlarının (72) çalışmasında 1,57 idi. Bu çalışmada sepsis saptanan olguların %55,4'ü erkek, %44,6'sı kız, erkek/kız oranı 1,24 idi ve literatür ile uyumlu bulundu.

Bu çalışmada ≤ 1000 gr ağırlığında olan hastalar %28,6 oranında, 1001-1500 gr olan hastalar %26,8 oranında, 1500-2500 gr arasında olan hastalar ise %25 oranında idi. Kavuncuoğlu ve arkadaşlarının (64) yaptığı bir yıllık sürveyans çalışmasında ise ≤ 1000 gr ağırlığında olan hastalar %10,9 oranında, 1001-1500 gr olan hastalar %18,4 oranında, 1500-2500 gr arasında olan hastalar ise %15 oranında idi. 2500 gram üzerinde olan hastalar ise bu çalışmada %19,6 oranında, Kavuncuoğlu ve arkadaşlarının (64) yaptığı çalışmada %55,7 oranında idi. Bu çalışmada hastaların %76,8'i preterm, %23,2'si term iken, Kavuncuoğlu ve arkadaşlarının (64) yaptığı çalışmada %44,3'ü preterm, %55,7'si term idi. Kavuncuoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kültür ile kanıtlanmış sepsis sıklığı %8,8, bu çalışmada ise %3,2 idi. Başka bir sürveyans çalışması olan Yalaz ve arkadaşlarının (71) yaptığı iki yıllık analizde pretermiler % 86,7 oranında olup kültürle kanıtlanmış sepsis sıklığı %7,6 oranında idi. Kaynak Türkmen ve arkadaşlarının yaptığı 4 yıllık sürveyans çalışmasında ise hastaların %82'si preterm iken sepsis sıklığı %9,6 olarak bildirilmiştir. Mutara ve arkadaşlarının (73) yaptığı çalışmada ise hastaların ortalama gestasyon haftası 31,59 hafta ve doğum ağırlığı ortalaması 1434 gram iken, kültürle kanıtlanmış sepsis sıklığı % 8,5 olarak bulunmuştur. Prematürite tek başına nosokomiyal enfeksiyonlar için risk faktörüdür. Prematürite oranları bu çalışmada, Yalaz (71) ve Kaynak-Türkmen (69) ve arkadaşlarının çalışmaları ile benzerlik göstermektedir. Kanıtlanmış sepsis oranı bu çalışmalara göre daha düşük bulundu. Ancak Kavuncuoğlu ve arkadaşlarının (64) çalışmasında ise term bebeklerin oranı daha fazla, sepsis sıklığı da bu çalışmadan daha fazla idi.

EBNS'de en önde gelen risk faktörü prematüre doğumdur. Gebelik yaşı 37 haftanın altında olan bebeklerde EBNS riski 10-15 kat artmıştır. Bu kısmen transplental olarak geçen maternal IgG yapısındaki antikorların azlığı ile ilişkilidir. Çünkü aktif IgG transportu gebeliğin 32.haftasından sonra başlamaktadır. Enfeksiyon riski membran rüptürünün süresiyle ters ilişkilidir. Bu sürenin 18 saati aşması assendan enfeksiyon riskini arttırmaktadır.

İntraamniyotik enfeksiyonu veya korioamnioniti olan bir anneden doğan bebekte EBNS riski %1-5'tir. Prematürelilik veya EMR ile birlikte bu risk %5-15'e çıkar. Gebeliğin bütün dönemlerinde doğum eylemi başlamadan membranların erken rüptürü EBNS riskini artırır. Doğumdan önce veya sonra 24 saat içinde annede ateş olması sıklıkla EBNS de neden olan GBS, E.coli gibi patojenlere bağlı korioamnionit, bakteriyemi veya endometritin habercisi olabilir (41,49). Bu çalışmada anneye ait tespit edilebilen sorunlardan pre-eklampsi %21,4 ile en sık idi, EMR ise %10,7 ile ikinci sıklıkta tespit edildi. Çelik ve arkadaşlarının (74) yaptığı çalışmada EMR % 4,6 oranında rapor edilmiştir. Kavuncuoğlu ve arkadaşlarının (64) yaptığı çalışmada %5,2 oranında, Kaynak- Türkmen ve arkadaşlarının (69) yaptığı çalışmada ise %39 oranında saptanmıştır. Literatür incelendiğinde EMR oranlarının oldukça farklılık gösterdiği izlendi, bu çalışmadaki bulgular da literatürde belirtilen çalışmalarla uyumlu idi.

EBNS nedeniyle kaybedilen yenidoğan bebeklerde olay çoğunlukla hızlı seyrettiğinden histolojik olarak inflamatuvar cevap olacak kadar yeterli zaman yoktur. Böyle bebeklerde ölüm nedeni genellikle geri dönüşümsüz şoktur (49). Beraberinde PVL ve İVK ile yer yer hepatik nekroz ve renal veya adrenal kanama veya nekroz görülebilir. Bizim çalışmamızda sepsis tanılı preterm hastaların %18,6'sında BPD, % 44,2'sinde ROP, % 67,4'ünde anemi, % 23,2'sinde İVK, % 6,9'unda PVL mevcut idi. Kaynak- Türkmen ve arkadaşlarının (69) çalışmasında sepsisli hastalarda BPD % 6,7 oranında, Evre 2 ve üzerinde ROP ise %11 oranında tespit edilmiştir. Bu çalışmada kültür ile kanıtlanmış sepsis tanılı bebeklerde prematüre komplikasyonlarının yüksek oranlarda görüldüğü saptandı.

EBNS nedeniyle kaybedilen bebeklerin akciğerlerindeki histopatolojik bulgular GBS enfeksiyonu için tanımlanmıştır. Bu organizmalar beraberinde pnömonitis olmadan hiyalin membranlara neden olabilir. Bazen de surfaktan eksikliği bulguları ile birlikte ağır akut pnömoni veya hafif diffüz ya da fokal pnömoniye yol açabilir (49). Meral ve arkadaşlarının (67) çalışmasında hastaların %57'si preterm idi ve pretermelerin %50'sine surfaktan uygulanmıştı. Rabie Shehab El-Din ve arkadaşlarının (72) çalışmasında hastaların %58,9'u preterm idi ve %41,3'ünde RDS mevcut idi. Bu çalışmada pretermelerin %62,8'ine RDS veya sekonder surfaktan eksikliği nedeniyle surfaktan uygulandı. Bulgular literatürle benzer idi.

Yenidoğan sepsisi klasik olarak bulguların ortaya çıkış zamanına, enfeksiyona neden olan mikroorganizmanın virulansına ve patogeneze göre EBNS ve GBNS olarak ikiye ayrılır (7, 9, 10). Kültür pozitif EBNS sıklığı 1000 canlı doğumda 0,9 ve 1000 neonatal başvuruda 9 olarak rapor edilmiştir(20). Bu çalışmada hastaların %14,3'ü EBNS, %85,7'si GBNS tanılarını ile izlendi. Bulut ve arkadaşlarının (4) sepsis tanılı hastaları incelediği çalışmasında EBNS %

60,7, GBNS ise % 39,3 oranında idi ancak bu çalışma şüpheli ve kanıtlanmış tüm sepsis vakalarını içermektedir. Motara ve arkadaşlarının (73) yaptığı çalışmada EBNS %5,7, GBNS ise %94,7 oranlarında görüldüğü rapor edilmiştir. Rabie Shehab El-Din ve arkadaşlarının (72) şüpheli ve kanıtlanmış tüm sepsis vakalarını incelediği çalışmasında ise EBNS %44,2, GBNS ise %55,8 oranlarında saptanmıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalardan Kavuncuoğlu ve arkadaşlarının (64) çalışmasında EBNS % 60, %40 GBNS olarak saptanmıştır. Oranlar arasındaki farkın bu çalışmada preterm bebek sayısının Kavuncuoğlu ve arkadaşlarının (64) çalışmasından daha fazla olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Kaynak-Türkmen ve arkadaşlarının (69) çalışmasında ise EBNS %37,2 ve GBNS %62,8 ile ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.

Neonatal sepsiste klinik bulgular karakteristik olarak silik ve yaygındır. Normal durumdan çok hafif bir değişikliğin enfeksiyon işareti olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. EBNS’de genellikle birden fazla organ ve sisteme ait bulgular görülürken, GBNS’de enfeksiyon bulguları multisistemik veya fokal (pnömoni, omfolit, septik artrit, osteomyelit) olabilir (11,49). Çelik ve arkadaşlarının (74) yaptığı çalışmada kanıtlanmış sepsis grubunda öksürük %11 ile en sık oranda saptanmıştı. Gürsu’nun çalışmasında ise emmede zayıflık %55 oranında en sık bulgu idi (22). Rabie Shehab El-Din ve arkadaşlarının şüpheli ve kanıtlanmış tüm sepsis vakalarını incelediği çalışmasında 304 hastadan 142’sinde solunum güçlüğü bulguları tespit edilmiştir (72). Kara’nın kültür pozitif hastaları incelediği çalışmasında ise retraksiyon %50 oranında en sık bulgu olarak izlenirken, 2. sıklıkta %38,5 oranda batın distansiyonu saptanmıştır (75). Bu çalışmada hastalarda en sık saptanan fizik muayene bulgusu %33,9 ile emmede azalma, batın distansiyonu, rezidü idi. Bunu %23,2 ile solunum güçlüğü bulguları (raller, takipne, inleme, çekilme) ve %12,5 ile apne, bradikari ve taşikardi izlemektedir. Ateş sadece 3 (%5,4) hastada saptandı. Hastalarda kaydedilen bulgu ve semptomlardan emmede azalma dikkat çekici idi.

Total BK sayısı <5000’den 7500/mm³e kadar olan değerler neonatal sepsis tanısı koymada kullanılabilir. Birçok enfekte yenidoğanda daha yüksek değerler olabilir. Düşük BK sayısının duyarlılığı %29 olmasına rağmen özgüllüğü %91’lere ulaşabilmektedir (76). Kavuncuoğlu ve arkadaşlarının (64) yaptığı çalışmada hastaların %31’inde nütropeni saptanmıştı. Bu çalışmada antibiyotik tedavisi başlanmadan önce alınan BK değerlerinde 11 (%19,6) hastada nütropeni saptandı. Kara’nın çalışmasında (75) ise nütropeni %11,5 oranında bu çalışmayla benzer idi. Nütropenik hastaların ortalama BK değerlerinin

(3560,91±1154,80), antibiyotik tedavisi başladıktan 48 saat sonra (8446,36±6521,32) anlamlı düzeyde arttığı izlendi.

Geçtiğimiz son 30 yılda grup B streptococcus, EBNS'in en sık görülen nedeni olmuştur. E.coli, prevalansı azalmasına rağmen neonatal sepsisin en sık rastlanan ikinci nedeni ve en sık rastlanan gram negatif organizma olarak önemini korumaktadır. Bu bakteriler genellikle annenin vajinal ve/veya rektal florasyndan kazanılır. S. aureus, klebsiella ve enterobakter türleri, KoNS EBNS'in nadir etkenleri arasında bulunur (7,16,30,49). Bu çalışmada EBNS tanılı hastalarda kan kültüründe en sık üreyen mikroorganizma %44,4 ile S. maltophilia, 2. sıklıkta %22,2 ile KoNS ve Enterobacter spp idi. Amerika ve İngiltere'de EBNS en sık etkenleri GBS ve E. coli olarak bildirilmiştir (20). Bulut ve arkadaşlarının (4) yaptığı çalışmada EBNS'de en sık üreyen etkenler Klebsiella oxytoca, S. epidermidis idi. Kaynak-Türkmen ve arkadaşlarının (69) yaptığı çalışmada EBNS'de en sık üreyen etkenler KoNS ve S. aureus, Motara'nın (73) ve Rabie Shehab El-Din ve arkadaşlarının (72) çalışmalarında KoNS ve E. coli olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmada en sık saptanan mikroorganizma S. maltophilia üremesi literatürden oldukça farklı idi. S.maltophilia daha çok nozokomiyal sepsis etkeni olup risk faktörü olan gebelerde EBNS etkeni olarak da görülebilmektedir (77). S.maltophilia üreyen EBNS olgularımızın hepsi prematüre olup annelerinde EMR ya da uzun süreli hastanede yatış öyküsü vardı. Bu hastalarda nötropenik sepsis izlendi.

GBNS'de en sık görülen patojenler KoNS, S. aureus ve enterokoklardır (49). 1990'lı yıllarda yapılan çok merkezli çalışmalarda en sık rastlanan etken olarak KoNS saptanmıştır. Bu durum KoNS'ların virulanslarındaki değişikliğe değil, gebelik yaşları ve doğum ağırlığı düşük riskli popülasyonun artmasına bağlanmaktadır (49). Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde uzun süre santral venöz kateterlerin kullanılması zorunluluğu çoğu kez KoNS'lara bağlı olan kateter ilişkili bakteriyemi riskini artırmaktadır. Klebsiella türleri, pseudomonas, enterobakter türleri gibi gram negatif bakteriler, GBS'ler, L. monocytogenes, kandida, aspergillus geç sepsise neden olabilir (30,49). Bulut ve arkadaşlarının (4) yaptığı çalışmada GBNS'de en sık üreyen etkenler Klebsiella pneumonia ve oxytoca ve S. epidermidis idi. Kaynak-Türkmen ve arkadaşlarının (69) yaptığı çalışmada GBNS'de en sık üreyen etkenler KoNS ve candida, Motara ve arkadaşlarının (73) çalışmasında KoNS, E.coli, Rabie Shehab El-Din ve arkadaşlarının (72) çalışmalarında ise KoNS ve Klebsiella spp. olarak rapor edilmişti. Yalaz ve arkadaşlarının (71) nozokomiyal sepsis surveyansında ise en sık etkenler KoNS, klebsiella spp, E.coli ve candida spp olarak izlenmekteydi. Nozokomiyal sepsis

etkenleri Ünal ve arkadaşlarının çalışmasında da KoNS, candida ve E. coli en sık olarak saptanmıştı (61). Resendae ve arkadaşlarının (78) çalışmasında en sık etken S. epidermidis, candida sıklığı ise % 8,3 idi. Morioka ve arkadaşlarının (79) çalışmasında ise S. aureus, KoNS, P. aeruginosa ve E. coli idi. Bu çalışmalarda bildirilen candida sıklıkları %4,4 ile %18,8 arasında değişmekteydi. Bu çalışmada ise GBNS tanılı hastalarda kan kültüründe en sık üreyen mikroorganizmalar KoNS ve K. pneumonia idi. Candida sıklığı ise % 10,7 oranında literatürle uyumlu olarak saptandı.

Sepsise neden olan mikroorganizmalarda çoğul antibiyotik direnci önemli bir sorundur. Metisilin direncinin doğru olarak saptanması durumu kritik olan yenidoğanlarda uygun antibiyotik seçiminde önemli rol oynar. Yalaz ve arkadaşlarının (71) çalışmasında KoNS'larda mikroorganizmaların tümü, glikopeptidlere (teikoplanin ve vankomisin) duyarlı bulunurken, gentamisin duyarlılığı 7 mikroorganizmada (%54) saptandı. Penisilin ve metisilin direnci ise %100 idi. S.aureus'ta penisilin direnci %100 iken glikopeptidlere %100 duyarlı idi. Kavuncuoğlu ve arkadaşlarının (64) çalışmasında KoNS suşlarında %96 metisilin direnci saptanırken, S. aureus suşlarında metisilin direncine rastlanmadı. Gram pozitif bakterilerde ise vankomisin ve teikoplanine direnç saptanmamıştı. Ünal ve arkadaşlarının (61) çalışmasında enterokoklarda β -laktam ve glikopeptid direnci saptanmazken aminoglikozid direnci vardı. KoNS'ta ise vankomisin, teikoplanin direnci saptanmazken penisilin ve gentamisine duyarlı idi. Rabie Shehab El-Din ve arkadaşlarının (72) çalışmasında da gram pozitif koklarda vankomisin direnci saptanmazken ampisilin direnci %95,8 idi. Morioka ve arkadaşlarının çalışmasında(79) metisilin dirençli KoNS %12, metisilin dirençli S. Aureus (MRSA) %12 idi. Bu çalışmada gram pozitif mikroorganizmaların antibiyotik dirençleri değerlendirildiğinde, KoNS'larda penisilin, oksasilin, teikoplanin dirençleri sırasıyla %90, %90, %3 idi. E. faecalis 'te penisilin ve oksasilin dirençleri %100 idi. Vankomisin direnci hiçbir mikroorganizmada saptanmadı. Gram pozitif mikroorganizmalardaki direnç paterni literatürle benzer bulundu.

İntrapartum maternal GBS profilaksisi EBNS'yi azaltmaka beraber E. coli gibi gram negatif organizmaların prevalansını etkilediği rapor edilmiştir. Profilaksi genel olarak faydalı olmasına rağmen gram negatif organizmalarda ampisilin ve gentamisin direncini artırdığından endişe edilmektedir (80). Bu çalışmada tüm kültürlerde üreyen 35 adet gram negatif mikroorganizma mevcut idi. Bunlarda K. pneumonia en sık iken 2. sıklıkta S. maltophilia üremesi gözlemlendi. Bunu E. coli, S. marcescens ve Enterobacter spp. izlemekteydi. Kavuncuoğlu ve arkadaşlarının (64) çalışmasında gram negatif bakterilerden Klebsiella ve E. coli'ye karşı amikasin duyarlılığı % 88 ve % 72 idi. Ampisiline karşı duyarlılık % 10 ve % 18

idi. Yalaz ve arkadaşlarının çalışmasında (71) ise enterobacter suşlarına karşı karbapenem ve piperasilin- tazobaktam direnci saptanmazken, K. pneumonia'da %50 genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz (ESBL) direnci saptandı ancak karbapenemlere direnci saptanmadı. Kaynak-Türkmen ve arkadaşlarının (69) yaptığı çalışmada gram negatif bakteri sepsisi %32 oranında saptandı. Acinetobacter spp. piperasilin-tazobaktam %100 dirençli, kinolon, üçüncü kuşak sefalosporin, aminoglikozid, karbapenem duyarlıydı. Psödomonas suşlarının tamamı karbapenem, kinolon, aminoglikozid, seftazidime duyarlıydı. Klebsiella suşlarından bir suşta, ESBL üretimi saptanmıştı, karbapeneme (meropenem), kinolonlar ve gentamisine duyarlı idi, amikasin direnci ise %75 saptanmıştı (69). Ünal ve arkadaşlarının (61) çalışmasında Klebsiella'da gentamisin duyarlılığı % 44.4, karbapenem duyarlılığı % 88.9, piperasilin-tazobaktam duyarlılığı % 41.1, üçüncü kuşak sefalosporin duyarlılığı % 33.3 iken E. Coli'de gentamisin duyarlılığı % 66.7, karbapenem duyarlılığı % 66.7, piperasilin-tazobaktam duyarlılığı % 83.7, 3.kuşak sefalosporin duyarlılığı % 66.7 idi ve Geniş pekttrumlu β -laktamaz (ESBL) üretimi saptanmamıştır. Bu çalışmada ise gram negatif mikroorganizmaların antibiyotik dirençleri değerlendirildiğinde; K.pneumonia'da gentamisin, seftazidim, piperasilin-tazobaktam, imipenem, meropenem dirençleri sırasıyla %7 ; %54; %21,4; %18,2; %9 idi. P. aeruginosa'da hem gentamisin, seftazidim, piperasilin-tazobaktam direnci hem de karbapenem direnci saptanmadı S. marcescens'te gentamisin, seftazidim ve piperasilin-tazobaktam direnci %33,3 iken, karbapenem direnci saptanmadı. S. maltophilia'nın tamamı trimethoprim-sulfometoksazole ve levofloksasine duyarlıydı.

Yenidoğan sepsisi tedavisinde ilk kullanılacak antimikrobiyal ajanlar bebeğin semptom ve bulgularının başladığı zaman, enfeksiyon ajanının kazanıldığı yer-ortam (doğum kanalı, hastane veya toplum) ve varsa enfeksiyon odağı göz önünde bulundurularak olası patojenler ve onların tahmin edilen veya bilinen antibiyotik duyarlılıklarına göre seçilmelidir (49). Bu çalışmada karbapenemler %75 oranda en sık kullanılan antibiyotik grubu iken, antistafilokokal antibiyotikler %66 oranda 2.sıklıkta ve Ampisilin +Gentamisin %21,4 oranda 3. sıklıkta kullanılmakta idi. Daha çok geniş spektrumlu antibiyotik kullanılmasının nedeni ünitede GBNS oranlarının EBNS den daha yüksek olması ile açıklanabilir. Bu çalışmanın sonuçları doğrultusunda ünitemizde yatırılarak tedavi edilen yenidoğanlarda NE şüphesi olduğunda gram pozitif mikroorganizmalar özellikle KoNS en sık etken olarak akılda tutulmalıdır. Bu çalışmadaki KoNS'ların penisilin direnci %90, teikoplanin direnci %3 idi ve vankomisin direnci görülmediğinden öncelikli olarak glikopeptid kullanımının uygun olacağı düşünüldü. Klebsiella 2. sıklıkta görüldüğünden ve karbapenem direnci %9-18,2 arasında değiştiği saptandığından kültür sonuçlarına göre monoterapiye karar verilmelidir.

Çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerdeki tüm kan dolaşımı enfeksiyonlarının %2,5'unun fungal etyolojiye bağlı olduğu tahmin edilmektedir (81). Kaufman ve arkadaşlarının çalışmasında (82) 1000 gramın altındaki ÇDDA bebeklerde yaşamın ilk 6 haftasında profilaktik flukonazol uygulanmasının fungal kolonizasyonu ve invaziv fungal enfeksiyonları azalttığı rapor edilmiştir. 1500 gramın altındaki yenidoğanlarda kandidiyazisin önlenmesi için profilaktik flukonazol kullanımının faydalı olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (83). Bu çalışmada klinik ve laboratuvar olarak mantar sepsisinden şüphe edilip antifungal tedavi alan hastalar %32,1 oranında idi. Hastaların sadece 6'sında (%10,7) candida üremesi oldu. En sık uygulanan antifungal %32,1 ile flukonazol idi. Amfoterisin B ve kaspofungin alan hastalara kültür sonuçları çıkmadan önce ampirik olarak flukonazol tedavisi başlandı. Antibiyogram sonucuna göre amfoterisin-b ve kaspofungin olarak değiştirildi. Ünitimizde 1500 gramın altındaki ÇDDA yenidoğanlara profilaktik flukonazol tedavisi 2014 yılından itibaren rutin olarak uygulanmaktadır ve bu tarihten itibaren candida üremesi izlenmemiştir.

Sepsisli yenidoğanın yaşamsal bulguları, sıvı ve elektrolit dengesi, aldığı çıkardığı, kan şekeri, kan gazları, böbrek ve karaciğer işlevleri yakın izlenmeli, beslenmesi sindirim sistemi ya da damar yoluyla sürdürülmeli, hipoksi, dolaşım bozukluğu, asidoz önlenmeli, gerekirse solunum desteği sağlanmalıdır. DIC varsa TDP, TS veya ES desteği yapılmalıdır (8). Meral ve arkadaşlarının (67) çalışmasında hastaların %19'u TDP, %14,2'si TS, %4'ü neupogen almıştı. Ünal ve arkadaşlarının (61) çalışmasında hastaların %62,5'una kan transfüzyonu yapılmıştı. Hastaların %12,5'una TS, %16,1'ine ES, %8,9'una albumin, %44,6'sına IVIG, %44,6'sına pentoksifilin, %19,6'sına inotrop, %3,6'sına G-CSF, %12,5'una insülin destek tedavi olarak verildi. TDP verilen hasta olmadı. Kan transfüzyonu ve TDP oranları literature göre düşük saptandı. Literatürle benzer oranlarda destek tedaviler uygulandığı görüldü. IVIG ise 2015'ten itibaren Cochrane'de yayınlanan derlemeye göre kullanımı önerilmediğinden artık ünitemizde neonatal sepsis tedavi protokolünden çıkarılmıştır.

Aradhaya ve arkadaşlarının (54) çalışmasında DVET sonrasında biyokimyasal, immunolojik ve asit-baz dengesinde anlamlı düzelme olduğu saptandı. Kavuncuoğlu ve arkadaşları %4 oranında kan değişimi uygularken, Ünal ve arkadaşları (61) hastalarının %3,1'ine kan değişimi yapmışlardır. Bu çalışmada ise sadece 1(%1,8) hastaya kan değişimi uygulandı fakat bu hasta kaybedildi.

GBNS riskini artıran ana faktörler hastanede takip sırasında uygulanan sık kan alınması, endotrakeal entübasyon-mekanik ventilasyon uygulamaları, santral veya periferik vasküler kateter kullanımı, transkütanöz oksijenasyon izlemi, beslenme sondası takılması ve uzun süreli parenteral beslenme gibi invaziv işlemlerdir. Kaynak-Türkmen ve arkadaşlarının (69) çalışmasında hastaların %44,8'ine MV desteği uygulanmıştı. Meral ve arkadaşlarının (67) çalışmasında hastaların %30,4'üne UVK takılmış, %56,5'i entübasyon ve/veya nazal CPAP şeklinde solunum desteği almıştır. Yalaz ve arkadaşlarının (71) çalışmasında hastaların ortalama TPN uygulanma süresi $15,9 \pm 10,5$ gün, MV uygulanma süresi ortalama $14,4 \pm 12,9$ gün idi ve hastaların %71,2'sine santral kateter uygulanmıştı. Kavuncuoğlu ve arkadaşlarının (64) çalışmasında %25,4 oranında MV uygulaması mevcut idi. Ünal ve arkadaşlarının (61) çalışmasında hastaların %43,8'ine TPN, %37,5'una MV, %28,1'ine UVK uygulanmıştır. Turhan ve arkadaşlarının (84) çalışmasında hastaların %46,7'sine santral kateter, %90,6'sına TPN, %71,2'sine MV, %53,8'ine CPAP uygulanmıştı. Bu çalışmadaki hastaların ise %69,6'sına UVK, %30,4'üne PICC takıldı. Kateter takılı olarak izlenme günlerinin ortalama değeri UVK'da $12,3 \pm 5,7$, PICC'te $15,6 \pm 10,4$ gün idi. Hastaların %75'ine TPN uygulandı, TPN uygulanma günü ortalama değeri $21,55 \pm 11,5$ idi. Hastaların %71,4'üne MV (invaziv-noninvaziv) uygulandı.

Hastanede yatış oranları hastalarda sepsis gelişmesine bağlı olarak artmaktadır. Özellikle ÇDDA'lı bebeklerde uzun olan hastanede yatış süresi sepsis maruz kalmaları ile birlikte daha da uzamaktadır. Yalaz ve arkadaşlarının (71) çalışmasında hastanede yatış süresi ortalama $30,7 \pm 18,5$ gün, pretermelerde ortalama 32,6, termelerde ise ortalama 18,7 gün idi. Kavuncuoğlu ve arkadaşlarının (64) çalışmasında hastanede uzun yatış süresi (>15 gün) %47 oranında saptanmıştı. Ünal ve arkadaşlarının (61) çalışmasında hastanede yatış süresi ortalama $29 \pm 17,8$ gündü. Bu çalışmada hastanede yatış süreleri EBNS tanıli hastalarda ortalama $30,6 \pm 21,64$ gün; GBNS tanıli hastalarda ortalama $48,56 \pm 47,23$ gün idi. GBNS tanıli hastalarda hastanede yatış süresi anlamlı olarak daha uzun bulundu, bu durum bu hastaların sıklıkla preterm olmasına ve daha ağır sepsis tablosunda olmalarına bağlandı.

Yalaz ve arkadaşlarının (71) çalışmasında hastaların %86,7'si preterm olup ölüm oranı %15,9 idi. Mortalite oranı gram pozitiflerde %13, gram negatiflerde %12,5 idi. Kavuncuoğlu ve arkadaşlarının (64) çalışmasında mortalite termelerde %2, pretermelerde %4, toplam mortalite oranı %7 idi. Turhan ve arkadaşlarının (84) çalışmasında mortalite oranı EBNS'de %10, GBNS'de %5, toplam mortalite oranı %10,6 idi. Mortalite oranı gram pozitiflerde %20,3, gram negatiflerde %34, candidada %20 idi (84). Kaynak-Türkmen ve arkadaşlarının

(69) çalışmasında mortalite oranı %13,3 idi, gram pozitiflerde mortalite %9,6 iken, gram negatiflerde mortalite %19,2 idi. Meral ve arkadaşlarının (69) çalışmasında mortalite %4,1 idi. Rabie Shehab El-Din ve arkadaşlarının (72) çalışmasında mortalite EBNS'de %51, GBNS'de %42,9 idi. Motara ve arkadaşlarının (73) çalışmasında ise %1,17 idi. Bu çalışmada EBNS'de mortalite %12,5 iken GBNS'de de %12,5 idi. Ölen bebeklerin hepsi 1500 gramın altında idi. Mortalite oranlarının bebeklerin ÇDDA'lı olmasına ve enfeksiyon etkenlerine göre farklılık gösterdiği saptandı ve veriler literatür ile uyumlu idi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1- Ocak 2012-Temmuz 2015 tarihleri arasında BVÜ Tıp Fakültesi Hastanesi YYBÜ'nde kültür ile kanıtlanmış neonatal sepsis oranı % 3,22 olarak bulundu.

2- Kültür ile kanıtlanmış sepsis tanısı alan hastaların % 76,8'inin preterm olduğu saptandı.

3- Sepsis tiplerinden en fazla GBNS (%85,7) izlendi.

4- EBNS tanılı hastalarda kan kültüründe en sık üreyen mikroorganizma *S. maltophilia*, ikinci en sık etken KoNS idi. GBNS tanılı hastalarda kan kültüründe en sık üreyen mikroorganizma KoNS, ikinci en sık üreyen mikroorganizma *Klebsiella pneumoniae* idi.

5- Gram pozitif mikroorganizmaların antibiyotik dirençleri değerlendirildiğinde; KoNS'larda penisilin direnci yüksek bulundu. Vankomisin direnci hiç bir mikroorganizmada saptanmadı. Gram negatif mikroorganizmaların antibiyotik dirençleri değerlendirildiğinde; *P. aeruginosa*'da karbapenemler dahil direnç saptanmadı. *S. maltophilia*'nın tamamı trimethoprim-sulfometoksazole ve levofloksasine duyarlıydı.

6- EBNS ve GBNS tanılı hastaların %12,5'i ölüm ile sonuçlandı. Her iki sepsis grubunda da ölen bebeklerin hepsi preterm idi.

Sonuç olarak YYBÜ'lerinde hastane izlem programlarıyla düzenli olarak neonatal sepsis oranları izlenmeli ve azaltılmaya çalışılmalıdır. Ünitelerin surveyans taramalarını yaparak etkenlerin belirlenmesi, etkene göre önlemler ve politikalar geliştirmesi gerekmektedir. YYBÜ'lerinde akılcı antibiyotik kullanılması, mümkün olduğu kadar dar

spektrumlu antibiyotiklerin tercih edilerek geniş spektrumlu olanların ciddi enfeksiyonlarda uygulanması, kültür sonuçlarına göre tedavilerin erkenden sonlandırılması veya etkene yönelik olarak monoterapiye geçilmesi, profilaktik antibiyotik kullanımından kaçınılması, ünitelerin sepsis etkenlerini ve antibiyotik duyarlılık profillerini belirleyerek tedavi şemalarını belirlemeleri gerekmektedir. Yenidoğanlarda, özellikle pretermelerde invaziv girişimler azaltılmaya çalışılmalı, optimal antibiyotik tedavisi uygulanmalı, uzun süreli hastane yatışları azaltılmaya çalışılmalıdır. EBNS'in önlenmesinde gebe takiplerinin etkin düzeyde yapılması sağlanmalıdır.

7. KAYNAKLAR

- 1- Yasin Ş, Derya Aydın Ş. Yenidoğan sepsisinin erken tanısında C-reaktif protein ve interlökin-6'nın rolü. Türk Pediatri Arşivi 2004; 39: 171- 7.
- 2- Bokun Lv, Jie H, Haining Y, Wenying Y et al. Tumor Necrosis Factor- α as a Diagnostic Marker for Neonatal Sepsis: A Meta-Analysis. ScientificWorldJournal 2014; 2014: 471463.
- 3- Meral C, Karademir F, Süleymanoğlu S et al. Neonatal Sepsis Olgularının ve Etkenlerinin Retrospektif Değerlendirilmesi, TAF Prev Med Bull 2009; 8(4):329-32.
- 4- Bulut MO, Bulut İK, Büyükkayhan D, İçağasıoğlu D et al. Neonatal Sepsisli Olguların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 2005; 27 (2): 63 – 8.
- 5- Köksal N. Neonatal Sepsis Tedavisi. J Curr Pediatr 2005; 3.
- 6- Nora H, Eva Z, Wilhelm M, Bernhard R. An Update on the Use of C-Reactive Protein in Early-Onset Neonatal Sepsis: Current Insights and New Tasks. Neonatology 2012; 102:25–36.
- 7- Cengiz AB. Yenidoğan Sepsisi . Çocuk Enf Derg 2009; 3: 174-81.
- 8- Arısoy ES. Yenidoğan sepsisi: tanı ve tedavi yaklaşımları. ANKEM Derg 2010;24 (Ek 2):168-75.
- 9- Satar M, Arısoy AE. Türk Neonatoloji Derneği, Tanı ve Tedavi Protokolleri, Yenidoğan Enfeksiyonları Tedavi ve İzlem Rehberi 2014.
- 10- Shane AL, Stoll BJ. Neonatal sepsis: Progress towards improved outcomes. J Infect 2014 Jan ;68 Suppl 1: S24-32.

- 11-** Stoll BJ. Infections of the neonatal infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds): Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia: Saunders; 2011; p. 629- 48.
- 12-** Uslu S, CanE, Bolat F, Cömert S, Nuhoglu A. Yenidoğan döneminde nozokomiyal sepsis ve kontrol stratejileri. Ş.E.E.A.H Tıp Bülteni 2010;44:45-51.
- 13-** Silveira RC, Giacomini C, Procianoy RS. Neonatal sepsis and septic shock: concepts update and review. Rev Bras Ter Intensiva. 2010; 22(3):280-90.
- 14-** Mussap M, et al. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin in premature and full term critically ill newborns with sepsis and SIRS. Clin Chim Acta, 2015.
- 15-** Sakha K, Husseini MB, Seyyedsadri N. The role of the procalcitonin in diagnosis of neonatal sepsis and corelation between procalcitonin and C-reactive protein in these patients. Pak J Biol Sci. 2008;11(14):1785–90
- 16-** Polin RA, Parravicini E, Regan JA, Taeusch HW. Bacterial sepsis and meningitis. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA (eds). Avery's Diseases of the Newborn. 8th ed. Philadelphia:Elsevier Inc.; 2005. p. 551-77.
- 17-** Zaidi AK, Thaver D, Ali SA, Khan TA. Pathogens associated with sepsis in newborns and young infants in developing countries. Pediatr Infect Dis J 2009 Jan; 28 (1 Suppl): S10-8.
- 18-** Polin RA, and the Committee on Fetus and Newborn. Management of Neonates With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. Pediatrics 2012;129:1006–15.
- 19-** Delanghe JR, Speeckaert MM. Translational research and biomarkers in neonatal sepsis. Clin Chim Acta 2015 Dec 7;451(Pt A):46-64.
- 20-** Bedford Russell AR. Neonatal sepsis. Paediatrics and Child Health 2015; 25:6,
- 21-** Davis J, Christie S, Fairley D, Coyle P, Tubman R, Shields. Performance of a Novel Molecular Method in the Diagnosis of Late- Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Infants. PLoS ONE 10(8): e0136472.
- 22-** Gursu HA. Yenidoğan sepsisi tanısında serum amiloid a (saa)'nın önemi ve crp ile karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, İstanbul-2005.
- 23-** Töllner U. Early diagnosis of septicemia in newborn clinical studies sepsis score. Eur J Pediatr 1982;138:331-7.
- 24-** St Geme JW Jr, Murray DL, Carter J, Hobel CJ, Leake RD, Anthony BF et al. Perinatal bacterial infection after prolonged rupture of amniotic membranes: an analysis of risk and management. J Pediatr 1984;104:608-13.

- 25- Kocabaş E, Sarıkçioğlu A, Aksaray N et al. 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.
- 26- Ibarra JO, Pablo Trevino Valdez PT, Mendez EV et al. Evaluation of the Light-Cycler® SeptiFast Test in Newborns With Suspicion of Nosocomial Sepsis. *Iran J Pediatr* 2015 February; 25(1):e253).
- 27- Mikhael M, Brown LS, Rosenfeld CR. Serial Neutrophil Values Facilitate Predicting the Absence of Neonatal Early-Onset Sepsis. *J Pediatr*. 2014 Mar;164(3):522-8.e1-3.
- 28- Ahmed Z, Ghafoor T, Waqar T, Ali S, Aziz S, Mahmud S. Diagnostic value of C-reactive protein and haematological parameters in neonatal sepsis. *J Coll Physicians Surg Pak* 2005;15(3):152-56.
- 29- Kawamura M, Nishida H. The usefulness of serial C-reactive protein measurement in managing neonatal infection. *Acta paediatrica* 1995;84(1):10-3.
- 30- Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin N Am* 2004; 51: 939-59.
- 31- Mikhael M, Brown LS. Rosenfeld CR. Serial Neutrophil Values Facilitate Predicting the Absence of Neonatal Early-Onset Sepsis. *J Pediatr* 2014;164:522-8.
- 32- Ng PC, Lam HS. Diagnostic markers for neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr* 2006;18:125-31-3.
- 33- Arnon S, Litmanovitz I. Diagnostic tests in neonatal sepsis. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:223-7.
- 34- Chiesa C, Panero A, Osborn JF et al. Diagnosis of neonatal sepsis: a clinical and laboratory challenge. *Clin Chem* 2004; 50: 279-287.
- 35- Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, Turner C, Murdoch IA. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C-reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child* 1999; 81: 417-421.
- 36- Meisner M. Procalcitonin (PCT): A new innovative infection parameter biochemical and clinical aspects. In: Meisner M(ed). *Biochemistry* (3thed). Georg Thieme Verlag. 2000; 1-196.
- 37- Becker KL, Nysten ES, Cohen R, Snider RH. Calcitonin: Structure, molecular biology and actions. *Principles of Bone Biology*. Academic Press Inc.1996; 1: 471-74.

- 38-** Husby G, Natvig JD. A serum component related to non immunoglobulin amyloid protein AS, a possible precursor of the fibrils. *J Clin Invest* 1974;53:1054-61.
- 39-** Husebekk A, Skogen B, Husby G, Marhaug G. Transformation of amyloid precursor SAA to protein AA and incorporation of amyloid fibrils in vivo. *Immunol* 1985;21:283-87.
- 40-** Linke RP, Sipe JD, Pollack PS, et al. Isolation of a low molecular weight serum component antigenically related to an amyloid fibril protein of unknown origin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1975;72:1473-76.
- 41-** Ovalı F. Yenidoğan enfeksiyonları. 1. baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2006: 393-409.
- 42-** Turunen R, Andersson S, Nupponen I, et al. Increased CD11b sensitivity on circulating phagocytes as an early sign of late-onset sepsis in extremely low-birth-weight infants. *Pediatr Res* 2005;57: 270-5.
- 43-** Ng PC, Li K, Wong RP, et al. Neutrophil CD64 expression: a density diagnostic marker for late-onset nosocomial infection in very low birthweight infants. *Pediatr Res* 2002; 51: 296-303.
- 44-** Ng PC, Li G, Chui KM, et al. Neutrophil CD64 is a sensitive diagnostic marker for early-onset neonatal infection. *Pediatr Res* 2004; 56: 796-803.
- 45-** Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG: Neonatology, 6. baskı, s.665-72, McGraw Hill Lange, New York (2009).
- 46-** Mahieu LM, De Muynck AO, De Dooy JJ et al: Prediction of nosocomial sepsis in neonates by means of a computer-weighted bedside scoring system (NOSEP score). *Crit Care Med*, 28: 2026-2033, 2000.
- 47-** Mahieu LM, De Dooy JJ, Cossey VR et al: Internal and external validation of the NOSEP prediction score for nosocomial sepsis in neonates. *Crit Care Med*, 30:1459-1466, 2002.
- 48-** Edwards MS. Postnatal bacterial infections. In: Martin RJ, Fanaroff A, Walsh MC, editors. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine, Diseases of the Fetus and Infant, Volume two. 8st ed. Philadelphia: Mosby, 2006:791-829.
- 49-** Annagür A, Örs R. Yenidoğan sepsisi. *Selçuk Pediatri* 2013;1(1):1-11.

- 50-** Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low-birth-weight infants, *Cochrane Database Syst Rev* 2004;1:CD000361.
- 51-** Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;Mar 27;3:CD001239.
- 52-** Pammi M, Haque KN. Pentoxifylline for treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates (Review) *The Cochrane Library* 2015, Issue 3.
- 53-** Aktas D, Demirel B, Gursoy T, Ovalı F . A Randomized Case-Controlled Study of Recombinant Human Granulocyte Colony Stimulating Factor for the Treatment of Sepsis in Preterm Neutropenic Infants. *Pediatrics and Neonatology* 2015; 56, 171-5.
- 54-** Aradhya AS, Sundaram V, Kumar P et al. Double Volume Exchange Transfusion in Severe Neonatal Sepsis. *Indian J Pediatr* 2016 Feb;83(2):107-13.
- 55-** Schelonka RL, Freij BJ, McCracken GR. Bacterial and Fungal Infections. In: MacDonald MG, Mullett MD, Seshia MMK, (eds), *Avery's Neonatology Pathophysiology & Management of the Newborn*, 6 th, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005;1235-1273.
- 56-** Barbara CCL, Lee J, Lau YL. Hand hygiene practices in a neonatal intensive care unit: A multimodal intervention and impact on nosocomial infection. *Pediatrics*, 114: 565-571, 2004.
- 57-** Öztürk MA: Enfeksiyon hastalıkları. Yurdakök M, Erdem G,eds. *Neonatoloji*. Ankara: Alp Ofset 2004; 354-383.
- 58-** Chapman IA, Stoll BJ: Nosocomial infections in the nursery. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, (eds) *Avery's Disease of the Newborn*, 8 th, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005; 578-594.
- 59-** Kültürsay N: Yenidoğanda hastane infeksiyonlarının önlenmesi. *Perinatoloji Dergisi*, 2005; 2(1): 1-6.
- 60-** Zaidi AK, Huskins WC, Thaver D et al. Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. *Lancet*, 2005; 365(9465):1175-1188.

- 61-** Ünal S, Çelik FÇ, Tezer H. Bir Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Nozokomiyal Enfeksiyonlar ve Klebsiella Sorunu. Türkiye Çocuk Hast. Derg. / Turkish J. Pediatr. Dis. 2010; 4(3): 133-139.
- 62-** Clinical and Laboratory Standards Institute. Standarts for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eighteenth Informational Supplement. CLSI document Table 2A Enterobacteriaceae M2- Performance standards for antimicrobic disk susceptibility. Wayne Pa. Ocak 2008;28(1):p.34-45.
- 63-** Rodriguez AF, Kaplan SL, Masen FO. Cerebrospinal fluid values in very low birthweight infant. Journal of Pediatrics 1990;116:971-974.
- 64-** Kavuncuoğlu S, Kazancı S, Yıldız H et al. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Kültür Pozitif Sepsisli Olguların Sıklık, Etiyolojik Faktörler, Etken Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Direnci Yönünden İncelenmesi. JOPP Derg 3(3):129-138, 2011.
- 65-** Bizzarro M, Raskind C, Baltimore R, Gallagher P. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003 Journal of Pediatrics 2005;116:595-602.
- 66-** Bromiker R, Arad I, Peleg O, Preminger A. Neonatal bacteremia: Patterns of antibiotic resistance. Infect Control Hosp Epidemiol 2001; 22:767-70.
- 67-** Meral C, Karademir F, Süleymanoglu S, Aydınöz S. Neonatal sepsisli olguların ve etkenlerinin retrospektif değerlendirilmesi. TAF PrevMedBull 2009;8:329-32.
- 68-** Oral R, Akısü M, Tansug N, Kültürsay N. 1993-1995 yılları arası yenidoğan bakım ünitesinde nozokomial sepsise yol açan etkenler ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi. TKlin Pediatr 1996;5:53-9.
- 69-** Türkmen MK, Telli M, Erişen S et al. Neonatal sepsisli olguların değerlendirilmesi ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2010; 11(3): 15 – 20.
- 70-** Saez-Llorens X, McCracken GH. Perinatal bacterial diseases. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, et al (eds): Textbook of Pediatric Infectious Diseases 5th ed. Philadelphia, Saunders, 2004, 929-6.
- 71-** Yalaz M, Arslanoğlu S, Çetin H et al. Üçüncü basamak yenidoğan yoğun bakım merkezinde kanıtlanmış nozokomiyal sepsis etkenlerinin değerlendirilmesi: iki yıllık analiz. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2004; 5(2) : 5 – 9.

- 72-** Rabie Shehab El-Din EM, Adel El-Sokkary MM et al. Epidemiology of Neonatal Sepsis and Implicated Pathogens: A Study from Egypt. *Biomed Res Int.* 2015;2015:509484.
- 73-** Motara et al. Epidemiology of neonatal sepsis at Johannesburg Hospital. *The Southern African Journal of Epidemiology and Infection.* 2005;20 (3): 90-93.
- 74-** Çelik M, Can E, Bolat F et al. Yenidoğanın Geç Başlangıçlı Sepsisi. *Çocuk Dergisi* 11(1):14-18, 2011.
- 75-** Kara H, Ertuğrul S, Gündoğuş N et al. Yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki kültür ile kanıtlanmış sepsisli hastaların değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Derg / Dicle Med J Cilt / Vol 42, No 3, 355-360.*
- 76-** Gerdes JS. Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 1991; 18:361-81; PMID:1879113.
- 77-** Viswanathan R, Singh AK, Ghosh C, Basu S. *Stenotorphomonas maltophilia* causing early onset neonatal sepsis. *Indian Pediatr* 2011; 48:397-99.
- 78-** Resendea DS, Anna Laura Gil Peppeb AL et al. Late onset sepsis in newborn babies: epidemiology and effect of a bundle to prevent central line associated bloodstream infections in the neonatal intensive care unit. *brazjinfectedis.* 2015; 19(1):52–57.
- 79-** Morioka I, Iwatani S, Koda T et al. Recent epidemiology of neonatal sepsis in Japan: did the strategies to control and prevent MRSA transmission lead to a reduction in the incidence of late-onset sepsis? *Research and Reports in Neonatology* 2014;4 177–181.
- 80-** Simonsen KA, Anderson-Berry LA, Delair SF et al. Early-Onset Neonatal Sepsis. *Clinical Microbiology Reviews* 2014; p. 21–47.
- 81-** Shane AL, Stoll BJ. Recent Developments and Current Issues in the Epidemiology, Diagnosis, and Management of Bacterial and Fungal Neonatal Sepsis. *Am J Perinatol* 2013;30:131–142.
- 82-** Kaufman D, Boyle R, Hazen KC et al. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med* 2001;345:1660–1666.
- 83-** Leibovitz E. Strategies for the prevention of neonatal candidiasis. *Pediatr Neonatol* 2012;53:83–89.
- 84-** Turhan E, Gürsoy T, Ovalı F. Yenidoğan sepsisinde mortaliteyi etkileyen etmenler. *Turk Pediatri Ars* 2015; 50: 170-5.

