

**YENİDOĞAN SEPSİSİ ERKEN TANISINDA C-REAKTİF
PROTEİN, İNTERLÖKİN-6 VE TÜMÖR NEKROZİS
FAKTÖR-ALFA'NIN ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

Dr. YASİN ŞAHİN

OCAK 2004

ÖZ

Yenidoğan Sepsisi Erken Tanısında C-reaktif protein, İnterlökin-6 ve Tümör nekrozis faktör-alfa'nın Rolü

ŞAHİN YASİN

Uzmanlık Tezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Yöneticisi: Doç. Dr. Ziya Bayraktaroğlu

Ocak 2004, 61 Sayfa

Neonatal sepsisin erken tanısı günümüzde sorun olmaya devam etmektedir. Klinik semptomların değişken ve nonspesifik olması yenidoğan sepsisi erken tanısında biyolojik markırların kullanımını gerekli kılmaktadır.

Bu çalışma, neonatal sepsis erken tanısında beyaz küre sayısı, I/T, CRP, IL-6, IL-8 ve TNF-alfa'nın duyarlılığını karşılaştırmak ve en güvenilir kombinasyonu tespit etmek amacıyla yapılmıştır.

Bu çalışma Ocak 2003-Eylül 2003 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Servisinde neonatal sepsis öntanısı ile takip ve tedavi edilen 24 yenidoğan ile 23 sağlıklı yenidoğan üzerinde yapıldı.

Tüm bebeklerden tam kan sayımı, lökosit indeksleri, CRP, IL-6, IL-8 ve CRP için kan örneği alındı. Bu parametrelerden sadece IL-8 kit probleminden dolayı 18 vakada çalışılabilirdi. Ayrıca sepsis grubunu oluşturan bebeklerden tüm kültürler (kan, BOS, idrar, boğaz, göbek ve gaita kültürleri) de alındı.

Sepsis ve kontrol grubu arasında trombosit, CRP ve I/T oranı karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (hepsinde $p < 0.005$ idi).

Sepsis ve kontrol grubu arasında IL-6 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p < 0.05$). Sepsis ve kontrol grubu arasında IL-8 ve TNF-alfa düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Neonatal sepsis erken tanısında CRP'nin sensitivitesi %75, spesifitesi ise %95 (cut-off değer 9 mg/dl); IL-6'nin sensitivitesi %58 ve spesifitesi ise %78 (cut-off değer 18 pg/ml); I/T'nin sensitivitesi %62 ve spesifitesi %91 idi (cut-off değer 0.13).

Sonuç olarak elde ettiğimiz değerler neonatal sepsis erken tanısında tek başına yeterli değildir. IL-6 ve CRP kombine olarak yenidoğan sepsisi erken tanısında kullanıldığında, sensitivite %83, spesifite ise %78 idi. Bu sonuç, ikisinin kombinasyonunun neonatal sepsis erken tanısında daha uygun olacağını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Neonatal Sepsis, IL-6, CRP, TNF-alfa.

ABSTRACT

Role of C-reactive protein, Interleukin-6 and Tumor necrosis factor-alpha in the early diagnosis of Neonatal Sepsis

SAHIN YASIN

Residency thesis, Department of Pediatrics
Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Ziya Bayraktaroglu
January 2004, 61 Pages

Early diagnosis of neonatal sepsis has continued to be a problem. Biological markers should be used in the early diagnosis of the newborn sepsis due to nonspecific and variable clinical symptoms.

In this study, protocol was planned to investigate white blood cell counts, I/T, CRP, IL-6, IL-8 and TNF-alpha for their sensitivity and to specificity of the most reliable combination in the early diagnosis of neonatal sepsis.

This study has been carried out on the 24 newborns who were preliminary diagnosed as neonatal sepsis in the NICU (Newborn Intensive Care Unit) as well as 23 healthy newborns at the Faculty Hospital of Gaziantep University between January-2003 and September 2003. The complete blood counts, leucocyte indices, IL-6, TNF-alpha and CRP were obtained from the babies in our study. IL-8 was measured from only 18 babies due to lack of technical problem.

There was a statistically significant difference between platelet count, quantitative CRP and I/T ratio in sepsis and control groups (all $p < 0.005$). IL-6 values difference between sepsis and control group was found statistically significant ($p < 0.05$).

Difference between IL-8 and TNF-alpha levels in septic patients and in control group was noted unremarkable ($p > 0.05$).

In early diagnosis of neonatal sepsis, sensitivity and specificity of CRP were 75% and 95%; sensitivity and specificity of IL-6 were 58% and 78%; sensitivity and specificity of I/T were 62% and 91%, respectively.

In summary, the data from our study was not found diagnostic in the early diagnosis of neonatal sepsis alone. By using IL-6 and CRP as a diagnostic criteria in the early diagnosis of neonatal sepsis, sensitivity and specificity would be as high as 83% and 78%, respectively. We believe that combination of IL-6 and CRP as biological markers are more helpful in the early diagnosis of neonatal sepsis.

KEYWORDS: Neonatal sepsis, IL-6, CRP, TNF-alpha.

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca, yetişmemde büyük katkıları olan öncelikle Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Yavuz Coşkun'a, tezimin seçilmesinde ve yürütülmesinde katkıları olan tez danışmanım Doç. Dr. Ziya Bayraktaroğlu'na, her zaman bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım hocalarım Prof. Dr. Metin Kılınç'a, Doç. Dr. Ayşe Balat'a, Yrd. Doç. Dr. Elif Güler'e, Yrd. Doç. Dr. Kutluhan Yılmaz'a, Yrd. Doç. Dr. Osman Başpınar'a, tezimin istatistiğinde katkıları olan Psikiyatri Anabilim Dalı Öğretim üyesi Doç. Dr. Hasan Herken'e, tüm çalışma arkadaşlarıma ve bana her konuda destek veren eşim Dr. Derya Aydın'a teşekkür ederim.

Dr. Yasin Şahin
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.

İÇİNDEKİLER

ÖZ.....	I
ABSTRACT.....	II
ÖNSÖZ.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
KISALTMALAR.....	VI
ŞEKİL VE TABLOLARIN LİSTESİ.....	VIII
1- GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2- GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Sepsise Genel Bakış.....	3
2.2. Yenidoğan Sepsisi.....	3
2.3. Yenidoğan Sepsisi'nin Etyolojisi.....	5
2.4. Yenidoğan Sepsisi'nin Epidemiyolojisi.....	7
2.4.1. Anne ile ilgili risk faktörleri.....	7
2.4.2. Peripartum risk faktörleri.....	7
2.4.3. Neonatal risk faktörleri.....	7
2.4.4. Diğer risk faktörleri.....	8
2.4.5. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde nazokomiyal enfeksiyon riskini arttıran faktörler.....	8
2.5. Yenidoğan Sepsisi'nin Patogenezi ve Fizyopatolojisi.....	8
2.6. Yenidoğan Sepsisi'nin Klinik Bulguları ve Semptomları... ..	10
2.6.1. Erken sepsis.....	12
2.6.2. Geç sepsis.....	12
2.6.3. Nazokomiyal sepsis.....	13
2.7. Yenidoğan Sepsisi'nin Teşhisi.....	13
2.8. Yenidoğan Sepsisi Erken Tanısında Kullanılan Parametreler.....	16
2.8.1. IL-6.....	16
2.8.2. TNF-alfa.....	18
2.8.3. IL-8.....	19
2.8.4. Prokalsitonin.....	19
2.8.5. CRP.....	20
2.8.6. Beyaz küre sayısı.....	22
2.8.7. Trombosit sayısı.....	23
2.8.8. Serum solubl CD14 düzeyleri.....	23
3- MATERYAL VE METOD.....	24
3.1. Metodlar.....	25
3.1.1. Tam Kan Sayımı.....	25

3.1.2. Periferik Yayma.....	26
3.1.3. CRP Tayini.....	26
3.1.4. Serum IL-6 düzeyi ölçümü.....	26
3.1.5. Serum IL-8 düzeyi ölçümü.....	27
3.1.6. Serum TNF-alfa düzeyi ölçümü.....	27
3.1.7. Kültürler.....	27
3.1.8. Kullanılan istatistiksel yöntemler.....	28
4- BULGULAR.....	29
5- TARTIŞMA.....	40
6- SONUÇLAR.....	50
7- KAYNAKLAR.....	52

KISALTMALAR

AACP	: American College of Chest Physicians
ATI	: Absolü total immatür nötrofil sayısı
ATN	: Absolü total nötrofil sayısı
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
cfu	: Colony forming unit
CD	: Cluster of differentiation
CMV	: Sitomegalovirüs
CRP	: C-reaktif protein
DIC	: Dissemine intravasküler koagülasyon
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
GBS	: B grubu streptokoklar
G-CSF	: Granülosit koloni sitimülan faktör
GM-CSF	: Granülosit-monosit koloni sitimülan faktör
HT	: Hipertansiyon
IFN	: İnterferon
Ig	: İmmunglobulin
IL	: İnterlökin
IVIG	: İntravenöz immunglobulin
I/T	: İmmatür nötrofil/total nötrofil
LP	: Lomber ponksiyon
MODS	: Multipl Organ Disfonksiyon Sendromu
NEC	: Nekrotizan enterokolit
PAF	: Trombosit aktive eden faktör
PMN	: Polimorfonükleer lökosit
ROC	: Receiver Operating Characteristics
RDS	: Respiratuar Distres Sendromu
RSV	: Respiratuar sinsityal virüs
SCCM	: Society of Critical Care Medicine

SD	: Standart sapma
SIRS	: Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
SSS	: Santral sinir sistemi
Th	: T helper hücresi
TNF-alfa	: Tümör nekrozis faktör-alfa
TORCH	: Toksoplazma, rubella, sitomegalovirüs, herpes ve diğerleri

ŞEKİL VE TABLOLARIN LİSTESİ

ŞEKİL	Sayfa
Şekil 1: Sepsisin patofizyolojisi.....	11
TABLolar	
Tablo 1: Geç başlangıçlı sepsis riskini arttıran faktörler.....	13
Tablo 2: Töllner skorlaması.....	15
Tablo 3: Normal nötrofil değerlerini etkileyen faktörler.....	16
Tablo 4: IL-8'in başlıca biyolojik etkileri.....	19
Tablo 5: Sepsis vakalarında kullanılan antibiyotikler ve dozları.....	25
Tablo 6: Neonatal nötrofil referans değerleri.....	26
Tablo 7: Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda nötrofil referans değerleri.....	26
Tablo 8: Sepsis ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyete göre dağılımı.....	29
Tablo 9: Sepsis ve kontrol grubunun ortalama boy, ağırlık ve baş çevreleri.....	30
Tablo 10: Sepsis tanısı konulduğu anda, hastalarda görülen klinik bulgular.....	30
Tablo 11: Sepsis ve kontrol grubunun beyaz küre, trombosit, CRP, I/T, IL-6, IL-8, TNF-alfa ortalama değerleri ve istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	31
Tablo 12: Cut-off değerlere göre sepsis ve kontrol grubunun istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	31
Tablo 13: Kan kültüründe üreyen mikroorganizmalar.....	33
Tablo 14: BOS kültüründe üreyen mikroorganizmalar.....	33
Tablo 15: İdrar kültüründe üreyen mikroorganizmalar.....	34
Tablo 16: Boğaz kültüründe üreyen mikroorganizmalar.....	35
Tablo 17: Göbek kültüründe üreyen mikroorganizmalar.....	35
Tablo 18: Gaita kültüründe üreyen mikroorganizmalar.....	36
Tablo 19-I: Tüm sepsis vakalarının kan, BOS, boğaz, idrar ve göbek kültürü sonuçları.....	37
Tablo 19-II: Tüm sepsis vakalarının kan, BOS, boğaz, idrar ve göbek kültürü sonuçları (Devamı).....	38
Tablo 20: Ölen hastaların kız ve erkek oranı.....	39
Tablo 21: Ölen hastaların kan kültürü sonuçları.....	39

1- GİRİŞ VE AMAÇ

Yaş grupları içinde en sık yenidoğan döneminde görülen sepsisin insidansının her 1000 canlı doğumda 1 ile 8 arasında olduğu bildirilmektedir (1-3).

Neonatal sepsiste klinik semptomlar değişken ve nonspesifik olduğu için tanı ve tedavi gecikmektedir. Bu gecikme septik şoka, dissemine intravasküler koagülasyona (DIC) ve saatler içinde ölüme sebep olabilir. Bu nedenle enfeksiyonu olan yenidoğanın ayırılmesi ve zaman kaybetmeden tedavinin başlanması gerekmektedir. Kesin tanı için kullanılan standart ve en özgün yöntem kanda mikroorganizmayı üretmektir. Kùltürlerin sonuçlanması günlerce sürebileceği için erken tanıda kullanılabilecek daha güvenilir ve hızlı testlerin geliştirilmesi gerçeği önem kazanmaktadır (4).

Matür ve prematür bebeklerde yapılan çalışmalar, immun sistem ve mekanizmalarının yetersiz düzeyde olduğunu göstermiştir. Hematopoetik sistemdeki yetersizliklerin de buna eklenmesi ile bebek enfeksiyon ajanlarına karşı çok defa savunmasız kalmaktadır (5).

Çeşitli yaş gruplarında bakteriyel sepsis etyopatogenezinine yönelik yapılan çalışmalarda, bakterinin konak hücreye girişinden itibaren immun mekanizmaların devreye girdiği ve çok sayıda sitokin (hematopoetik büyüme faktörleri de dahil) ve enflamasyon mediatörünün rol aldığı gösterilmiştir. Immun sistemi oluşturan elemanların etkileri ile çok sayıda sistemde değişiklikler oluşturularak olay sınırlanmaya çalışılmakta, ancak bazen de olay organizmanın aleyhine sonuçlanmaktadır. Bu nedenle en iyi merkezlerde bile neonatal sepsis mortalitesi %15-30 gibi yüksek sayılacak bir düzeydedir (6).

Son yıllarda C-reaktif protein (CRP), İnterlökin-6 (IL-6), Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa) gibi bazı hematolojik ve biyokimyasal göstergeler sepsisli hastaların erken tanısında kullanılmaktadır.

Bu çalışma yenidoğan sepsisinin erken tanısında beyaz küre sayısı, immatür nötrofilin total nötrofile oranı (I/T), absolü nötrofil sayısı (ANS), CRP,

IL-6, IL-8 ve TNF-alfa'nın duyarlılığını karşılaştırmak ve en güvenilir kombinasyonu saptamak amacıyla yapılmıştır.

2- GENEL BİLGİLER

2.1. Sepsise Genel Bakış

Sepsis, uzun yıllardır yoğun bakım ünitelerinde karşılaşılan en önemli sorunlardan biridir. Yeni antibiyotik ve destekleyici tedavi yöntemlerine rağmen %13-50 gibi mortalite oranıyla ciddi bir sorun olmaya devam etmektedir (7,8) (prematürelde bu oran daha da yüksektir).

Sepsis çok geniş klinik durumları içermekte olup, değişik bulgularla ortaya çıkabilmektedir. Son yıllarda sepsisle ilgili yeni tanımların kullanılmasıyla ortaya çıkan karışıklığı önlemek amacıyla 1991 yılında toplanmış olan "American College of Chest Physicians (ACCP)" ve "Society of Critical Care Medicine (SCCM)" sepsisle ilgili tanımları gözden geçirmişler ve yeni tanımlar getirmişlerdir. İnflamatuvar olayı aktive eden neden bakteriyel, fungal, viral veya paraziter kaynaklı ise tablo sepsis olarak tanımlanmış, sepsise hipotansiyon ve hipoperfüzyon eşlik ederse ağır sepsis, yeterli sıvı tedavisine rağmen hipoperfüzyonun sonucunda gelişen laktik asidoz, oligüri ve mental durum değişikliği olması ise septik şok olarak tanımlanmıştır (8).

2.2. Yenidoğan Sepsisi

Yenidoğan sepsisi terimi, yaşamın ilk ayında bakteriyeminin eşlik ettiği, sistemik bulguların olduğu akut bir hastalık tablosudur (3,7).

Hayden tarafından çocuklara uyarlanan sepsis terminolojisi aşağıda gösterilmiştir (9):

-Enfeksiyon: Bakteri, virus, parazit gibi mikroorganizmalarca inflamatuvar yanıtın oluşturulması veya normalde steril olan konak dokularının bu mikroorganizmalarca istila edilmesi.

-Bakteriyemi: Canlı bakterinin dolaşımda bulunmasıdır.

-Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS): Enfeksiyon, travma ya da yanık gibi ciddi klinik durumlarda oluşan sistemik yanıttır. Bu yanıtta aşağıdaki parametrelerden iki ya da daha fazlası gözlenir:

- a) Vücut ısı 38°C'den yüksek ya da 36°C'den düşüktür.
- b) Kalp atım hızının yaşa göre olması gereken değerin 2 SD (Standart sapma) üstünde olması (yenidoğanda >180/dk veya <90/dk).
- c) Solunum hızının yaşa göre olması gereken değerin 2 SD üstünde (yenidoğanda >60/dk veya apne) olması.
- d) Lökosit sayısı >12000/µl veya <4000/µl, periferik yaymada %10'un üzerinde band formunun bulunmasıdır (yenidoğanda lökosit sayısı >20000/µl, yaşamın ilk günü >30000/µl ya da <5000/µl olması).

- Sepsis (enfeksiyon üzerine SIRS): SIRS enfektif bir nedene bağlı olarak gelişmiş ise sepsis olarak tanımlanır.

- Ağır sepsis: Sepsis ile beraber organ disfonksiyonu, hipoperfüzyon ya da hipotansiyonun bulunması durumudur. Hipoperfüzyon ve perfüzyon bozukluğunda laktik asidoz, oligüri ve mental durumda değişiklikler bulunabilir.

- Septik şok: Yeterli sıvı tedavisine rağmen hastada hipotansiyon ve hipoperfüzyon belirtilerinin (laktik asidoz, oligüri ve mental değişiklikler) devam etmesidir. İnotropik ya da vazopressör ajan tedavisi alan hastalarda perfüzyon anomalileri olsa bile hipotansiyon gözlenmeyebilir.

- Hipotansiyon: Sistemik kan basıncının yaşa ve cinse göre ortalamasının 2 SD altında olmasıdır.

- Multipl Organ Disfonksiyon Sendromu (MODS): Akut hastalık tablosu içinde olan hastada organ fonksiyon değişikliklerinin bulunmasıdır. Bu klinik tabloda herhangi bir ajan kullanılmadan hemostaz sürdürülemez. Bu DIC, renal yetmezlik, hepatobiliyer disfonksiyon ve akut santral sinir sistemi disfonksiyonunun bir kombinasyonu şeklinde olabilir.

Son yıllarda yenidoğan sepsisinin tanı ve tedavisindeki gelişmelere rağmen, sepsis hala mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Yenidoğan sepsis insidansının yüksek oranlarda olmasında intrauterin yaşam niteliği, konakçı faktörler ve çevresel faktörlerin de rolü vardır (2).

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde destek sağaltımının artmasıyla düşük virülanslı mikroorganizmaların sistemik hastalık oluşturma riski de artmaktadır. Bu nedenle yenidoğan ölümleri azalmakla birlikte enfeksiyon riskinin de arttığı

gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda son 20 yılda septisemi insidansının %139 oranında arttığı bildirilmiştir (10).

Yenidoğan sepsisinin mortalitesi antibiyotik öncesi yıllarda (1930'lar); %80-90 gibi yüksek oranlarda iken, yeni ve etkili antibiyotiklerin kullanıma girmesiyle bu oran 1980'lerde %15-25'e ve 1990'larda %5-20'ye kadar düşmüştür (2,6).

Bu azalmanın nedeni, sepsisin nonspesifik bulgularının daha erken dönemde tanınması, daha aktif antimikrobiyal ajanların gelişmesinin yanısıra destekleyici bakımın daha iyi olmasıdır (6).

2.3. Yenidoğan Sepsisi'nin Etyolojisi

Sepsis etkenleri, ülkeler ve klinikler arasında farklılık gösterir. 1940'lardan önce yaşamı tehdit eden perinatal enfeksiyonlardan sorumlu ajan sıklıkla *Streptococcus* (*Strep.*) *pyogenes* iken; daha sonra hastalık sıklığında azalma olmuş, son 20-30 yılda B grubu streptokoklar (GBS) ve *Escherichia coli* (*E. coli*) sıklığı artmış olup, tüm enfeksiyonların yaklaşık %60-70'inden bu iki ajan sorumlu tutulmuştur. Bu iki mikroorganizmanın en sık Kuzey Amerika ülkelerinde görüldüğü bildirilmiştir (11).

Ülkemizde sepsisli yenidoğanlarda, erken sepsis etkenleri daha çok *S. epidermidis*, *Klebsiella*, *S. aureus*, D grubu beta hemolitik streptokok, *Enterobacter*, *Escherichia* türleri iken; nazokomiyal sepsis etkenleri daha çok *Klebsiella* ve *Stafilokok* türleridir (12-14).

Yapılan bir diğer çalışmada geç başlangıçlı sepsisin çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda en sık etkeni olarak koagülaz negatif stafilokoklar bulunmuştur (% 55) (15).

Koliform bakteriler, genellikle doğum kanalından bulaşır. Birçok yenidoğan da doğumdan hemen sonra kolonize olur. Bakteride K1 antijeninin olması invazif bir hastalığa yol açtığı gibi aynı zamanda kötü bir prognozu da gösterir (4,6).

Gram negatif sepsis etkenlerinden *E. coli* (özellikle K1), *Klebsiella* ve *Enterobacter* bu grup içinde en çok sepsis yapan bakterilerdir, *Pseudomonas*lar da etken olabilir. GBS'ler tipe spesifik polisakkarit

antijenlerine göre Ia, Ib, Ic, II ve III olarak sınıflandırılır. GBS'lerin tüm kadınların %30'unun genitoüriner sisteminde bulunduğu bildirilmektedir. GBS'ler sıklıkla erken başlangıçlı neonatal sepsis'ten sorumludur. Mortalite oranı erken başlangıçlı tipte %20, geç başlangıçlı tipte ise %10-15'tir (4).

Daha genç, seksüel olarak aktif, düşük sosyoekonomik düzeyi olan kadınlarda daha yüksek oranda kolonizasyon görülür. Bu organizma cinsel yolla bulaşır. Cinsel yolla bulaşan hastalıklar kliniğine başvuran erkeklerin %2 ile 24'ünde üretrada GBS saptanmış ve aynı tip GBS kolonizasyonu %45 ile 60 oranında seksüel partnerlerinde de saptanmıştır. Antibiyoterapi ile GBS mukozal yüzeylerden eradike edilemez, ancak inhibe edilir (6).

İntravasküler kateteri olan, geniş spektrumlu antiyotiklerin sık kullanıldığı ve uzun süre yoğun bakımda kalan pretermelerde koagülaz negatif stafilokok ve kandida suşları giderek artan oranlarda sepsis etiyojisinde rol oynamaktadır (%8-10) (16).

Grup D streptokoklar (Enterokoklar) erken başlangıçlı neonatal sepsis ve nazokomiyal sepsis ajanlarıdır. *Listeria monocytogenes* erken başlangıçlı neonatal sepsis'te transplasental, geç başlangıçlı neonatal sepsis'te ise çevreden veya annenin doğum kanalından bulaşmaktadır (4).

Yenidoğan sepsisi ayrıca anaerob bakteriler (*Bacteroides* ve *Clostridia* türleri, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium acnes*), mikoplazmalar (*Mycoplasma hominis*, *Ureoplasma ureolyticum*), mantarlar (*Candida* türleri ve diğer mantarlar) tarafından da oluşturulabilir. Anaerob bakteriler, yenidoğanların %26'sının kan kültüründe üremesine rağmen, anaerobik bakteriyemi genellikle kendini sınırlamaktadır ve nadiren hayatı tehdit etmektedir (11,17).

Virüsler nazokomiyal enfeksiyonlara neden olabilir. Enterovirüsler, Sitomegalovirüs (CMV), Hepatit A, Adenovirüsler, İnfluenza, Rhinovirüs, Parainfluenza, Respiratuar sinsityal virüs (RSV), Herpes simplex ve Rota virus yenidoğanlarda enfeksiyona yol açabilir (4).

2.4. Yenidoğan Sepsisi'nin Epidemiyolojisi

Neonatal sepsis sıklığı, zamana ve coğrafik bölgelere, bir perinatal merkezden diğerine, hatta bir merkezde değişik zamanlarda farklı olabilen enfeksiyona hazırlayıcı nedenlere, anneyle, doğumla ya da yenidoğanın kendisi ile ilgili çok sayıda etmenlere bağlı olarak değişebilir (16).

2.4.1. Anne ile ilgili risk faktörleri (4,6,7,16):

- Irk (siyah ırkta daha sık)
- Malnütrisyon
- Cinsel temasla geçen hastalıklar
- Düşük sosyoekonomik durum
- Maternal GBS kolonizasyonu
- E. coli (K1 suşu) ile rektal kolonizasyon
- Annede asemptomatik bakteriüri
- Genital mikoplazma kolonizasyonu
- İkiz gebelik
- Demir tedavisi

2.4.2. Peripartum risk faktörleri (1,4,6,7,16,18):

- Annenin tedavi edilmemiş üriner sistem, vaginal ve servikal enfeksiyon gibi fokal enfeksiyonları
- Septisemi
- Uzamış erken membran rüptürü (>18 saat)
- Korioamnionit
- Prematürite ve düşük doğum ağırlığı
- Fetal saçlı deri elektrodlarının kullanılması

2.4.3. Neonatal risk faktörleri (4,7,16):

- Erkek cinsiyet
- Galaktozemili yenidoğanlar
- Aspleni
- Konjenital immun defektler
- Obstrüktif üropati
- Nekrotizan enterokolit (NEC)
- Hyalen membran hastalığı

- Nöral tüp defekti
- Konjenital kalp hastalığı

2.4.4. Diğer risk faktörleri (4,7,16):

- Coğrafik bölge
- Yenidoğan yoğun bakım personeli ve aile üyeleri ile mikroorganizmaların bulaştırılması
- Biberonla beslenme
- Anne sütü ile beslenmeme

2.4.5. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde nazokomiyal enfeksiyon riskini arttıran faktörler (4,16):

- Düşük doğum ağırlığı
- Hastanede kalış süresinin uzunluğu
- İnvazif işlemler
- Vasküler kateterler
- Ventriküler şantlar
- Endotrakeal tüpler
- Cilt ve muköz membran bariyerlerinde değişiklikler
- Geniş spektrumlu antibiyotiklerin sık kullanımı
- Yoğun bakımda bir hemşirenin birden çok bebek bakması
- Kontamine parenteral sıvılar

Retrospektif yapılan bir çalışmada mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış neonatal sepsislerin düşük gestasyon haftası ile ilişkili olduğu görülmüştür (21).

2.5. Yenidoğan Sepsisi'nin Patogenezi ve Fizyopatolojisi

Sepsisin patogenezi karmaşık bir olaydır, bakterinin organizmaya yerleşip, konak savunması ile etkileşimi sonucu ortaya çıkar. Hastalığın ortaya çıkışını, konağın immun sisteminin durumu ve bakteriyel virülans gibi faktörler belirler (10).

Anne, çevre veya konak faktörleri, patojen bir bakteriyle karşılaşan bebeğin sepsise veya diğer enfeksiyonlara yakalanıp yakalanmayacağını belirler. Prepartum veya intrapartum doğum komplikasyonları, bebekte

enfeksiyon riskini arttırabilir. Fetus antenatal dönemde annenin genitoüriner sistem florasından korunmaktadır. Doğumun başlaması ve membranların rüptürü ile bu koruyucu bariyer ortadan kalkar. Amnion sıvısının özellikle E.coli ve diğer bakteriler üzerine inhibitör etkisi vardır. Amnion sıvısı mekonyumlu ise bu inhibitör etki azalmaktadır. Doğum kilosu 2500 g'ın üzerinde olan bebeklerde sepsise neden olan intraamniotik enfeksiyon riski %4 iken, 2500 g'ın altında olanlarda ise %16 bulunmuştur (4,10,20).

Meningomyelose, aspleni, trakeostomi kanülü bulunması, deri ve mukoza yüzeylerindeki bakteri kolonizasyonu sepsis riskini arttırmaktadır (11).

Aşağıda belirtilen özelliklerinden dolayı yenidoğanda sepsis daha sık görülür:

- Hücresel, humoral, kompleman, makrofaj/fagosit sistemlerinden oluşan immun sistem yenidoğanda özellikle de prematürelere tam olarak gelişmemiştir (2,21).
- Yenidoğanda immunglobulinlerden Immunglobulin M (IgM), IgA, IgG2 ve IgG4 eksiktir. Transplasental IgG geçişi son trimesterde olduğu için özellikle prematürelere IgG düzeyleri term bebeklerinkinden 2-4 kat daha düşüktür (4).
- Yenidoğanda eksik olan IgG2 ve IgM, grup B streptokok ve E.coli gibi bakterilerin kapsüler polisakkarit antijenini opsonize ettiği için bu bakterilerle olan enfeksiyonlar siktir (2).
- Yenidoğanda özgün antikor yapımı da yetersizdir. Çünkü B lenfositlerin immunglobulin üreten plazma hücrelerine dönüşümü ile T lenfositlerin yardımı ile antikor sentezinde aksama vardır. Aynı şekilde total hemolitik kompleman aktivitesi erişkin düzeylerin %50'si kadardır. Komplemana bağlı opsonik aktivite ve kemotaktik aktivite de normalden düşüktür. Alternatif kompleman yolu da yetersizdir (2,4,21,22). Yenidoğanlarda Natural killer aktivitesi de azdır (4,21).
- Bakteriyel, viral ve fungal ajanların kendi başlarına belirgin bir toksisite oluşturmadıkları, olayı başlattıkları, fakat sistemik enflamatuvar yanıtta aslında konağın kendi immun sisteminin yol açtığı bilinmektedir (4).

- Özellikle yaşamın ilk 2 haftasında ve hasta yenidoğanlarda nötrofil migrasyonu ve fagositoz azalmıştır (23).

Bakteri hücre duvarında yer alan birçok antijenik yapı ve toksinler; dolaşımdaki mononükleer fagositler, endotel hücreleri ve diğer hücrelerden birçok güçlü mediatörün salınımını başlatırlar. Bunların en önemlileri; IL-1, 2, 6, 8, TNF-alfa, Trombosit aktive eden faktör (PAF) ve gama-interferon'dur (4,24-26).

Bu mediatörlerin salınımı ile birçok metabolik ve hormonal değişiklikler olur ve sonuçta sepsis meydana gelir. Şekil 1'de sepsisin patofizyolojisi görülmektedir (26).

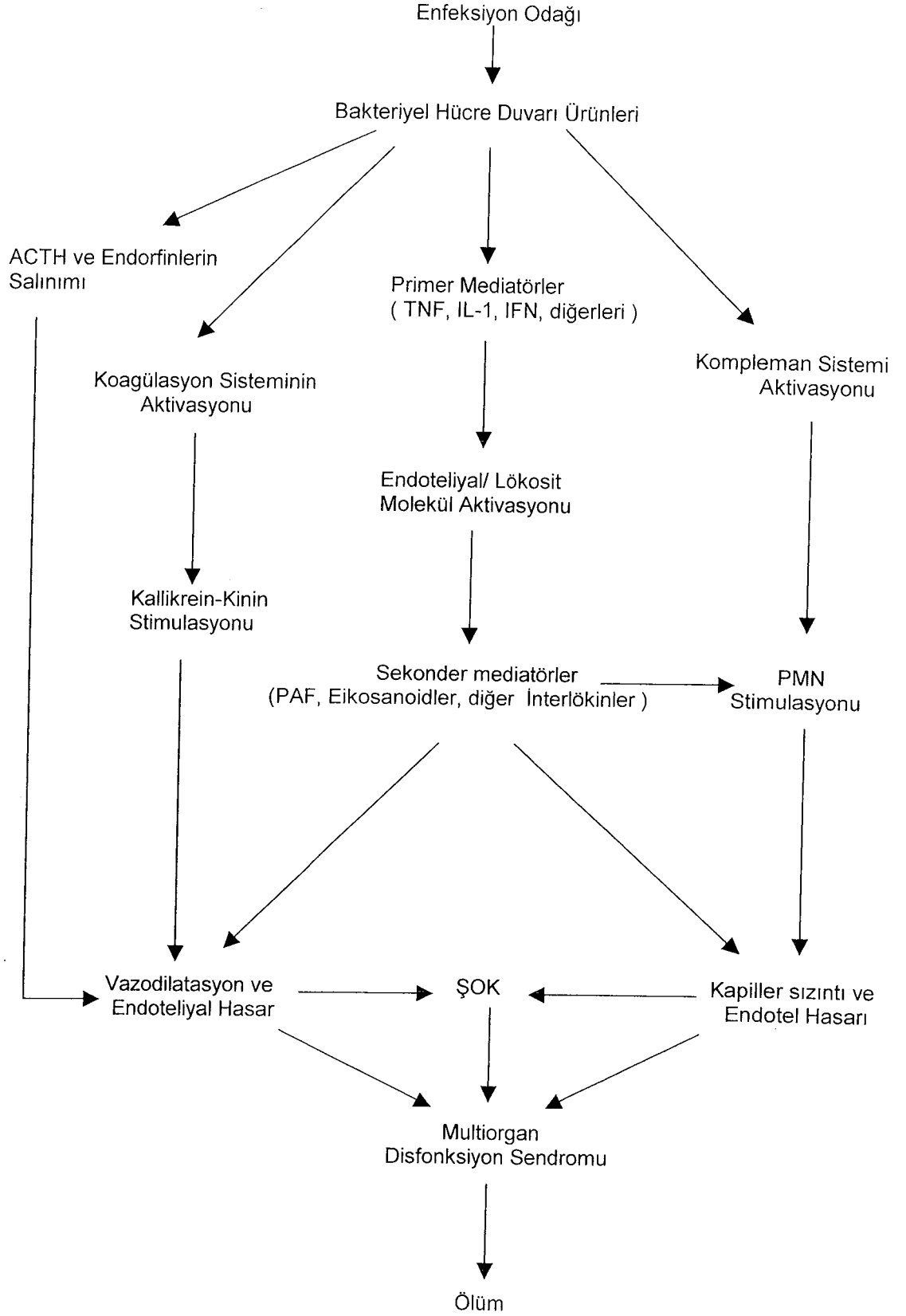
2.6. Yenidoğan Sepsisi'nin Klinik Bulguları ve Semptomları

Neonatal sepsisin klinik bulgu ve semptomları nonspesifiktir. Bu nedenle ayırıcı tanısı geniştir. Ayırıcı tanıda respiratuar distres sendromu (RDS), metabolik hastalıklar, hematolojik hastalıklar, santral sinir sistemi (SSS) hastalıkları, kardiyak hastalıklar ve toksoplazma, rubella, sitomegalovirüs, herpes ve diğerleri (TORCH) düşünülmelidir.

Neonatal sepsiste görülen klinik bulgu ve semptomlar şunlardır (4,6,7,27):

- Hipo veya hipertermi
- Davranış değişiklikleri; letarji, iritabilite, ses tonunda değişiklik
- Cilt değişiklikleri; periferik dolaşım bozukluğu, siyanoz, beneklenme, solukluk, peteşi, sklerema ve sarılık
- Beslenme problemleri; beslenme intoleransı, ishal, kusma, abdominal distansiyon
- Kardiyopulmoner semptomlar; taşipne, respiratuar distres, burun kanadı solunumu, interkostal çekilmeler, ilk 24 saat içinde veya 1. haftadan sonra görülen apne, taşikardi, hipotansiyon
- Metabolik değişiklikler; hipo veya hiperglisemi, metabolik asidoz

Bu bulguların sadece birinin veya birkaçının kombinasyonunun görülmesi sepsisi ekarte etmek için tam bir inceleme endikasyonunu gerektirir.



Şekil 1: Sepsisin Patofizyolojisi

Yenidoğan sepsisi patogeneze ve başlangıç yaşına göre 3'e ayrılır:

2.6.1. Erken Sepsis:

Yaşamın ilk 5-7 günü içinde görülür. İnfant genellikle intrapartum periodda enfeksiyonu maternal genital yoldan kazanır. Perinatal periodda infant patojen ile kolonizedir. Hematojen yolla transplasental olarak birçok enfeksiyon ajanı; treponema, virüsler, Listeria ve muhtemelen candida da geçebilir. Diğer organizmalar ile enfeksiyon ise doğum yolu ile ilişkilidir (7).

Membran rüptürü aracılığıyla vajinal flora veya çeşitli bakteriyel patojenler amniotik sıvıya ve fetusa assendan yol ile geçer. Korioamnionit gelişir, fetal kolonizasyona ve enfeksiyona neden olur. Enfekte amniotik sıvının fetus veya yenidoğan tarafından aspirasyonu sonuçta respiratuar semptomların gelişmesinde rol oynayabilir. Verniks veya mekonyumun varlığı amniotik sıvının doğal bakteriostatik özelliğini bozar. Sonuç olarak, infant doğum kanalından geçer gibi vajinal floraya maruz kalır. Primer kolonizasyon yerleri; cilt, nazofarenks, orofarenks, konjunktiva ve umbilikal kord'dur. Bu mukozal yüzeylerdeki travma enfeksiyona neden olabilir. Erken başlangıçlı hastalık, ani başlangıçlı ve hızla septik şoka ilerleyebilen, yüksek mortalite oranına sahip fulminan gidiş ile karakterizedir (7).

2.6.2. Geç Sepsis:

Yaşamın ilk bir haftasından sonra görülür. Bu infantlarda da obstetrik komplikasyon hikayesi olabilir, ancak erken başlangıçlı hastalığa göre daha az görülür. Bu infantlarda genellikle bir odak vardır; sepsise ek olarak sıklıkla menenjit de görülür. Geç başlangıçlı sepsis ve menenjitten sorumlu bakteriler, doğumdan sonra maternal genital yoldan kazanılan organizmaların yanısıra kontamine araçların kullanılması ve insanlarla temas yoluyla bulaşan organizmaları da içerir. Bu yüzden geç başlangıçlı hastalıkta horizontal geçiş belirgin bir rol oynar. Klinik olarak hastalığın gelişmesindeki gecikme nedenleri; SSS hastalığı ve daha az ciddi sistemik ve kardiorespiratuar semptomların belirsiz olmasıdır. Özellikle GBS enfeksiyonuna maruz kalabilecek infantları belirlemede, annenin vajinal florasına maternal antikör transferi rol oynayabilir (7). Geç başlangıçlı sepsis riskini arttıran faktörler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Geç başlangıçlı sepsis riskini arttıran faktörler (15)

Gestasyon yaşının küçük olması
Doğumda entübe edilen bebekler
Ventilatör desteęi alan infantlar
Bronkopulmoner displazi için steroid tedavisi alanlar
NEC'li yenidoğanlar
Umbilikal veya santral kateteri olanlar

2.6.3. Nazokomiyal Sepsis:

Yüksek riskli yenidoğan infantlarda görülür. Patogenezi; altta yatan bir hastalığa, infantın kötüleşmesine, yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki floraya, invazif monitorizasyona ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kullanılan diğer tekniklere bağlıdır. Cilt ve barsaktaki doğal bariyer fonksiyonunun kırılması yenidoğanda fırsatçı organizmalara izin verir. Bakteriyel invazyonu temizlemede ve lokalize etmede daha az etkin olan immatür immun savunmanın ve altta yatan başka bir hastalığın olması nedeniyle infantlar özellikle prematürelere artmış enfeksiyon riskine sahiptir (7).

Yenidoğan yoğun bakım birimlerinde fazla antibiyotik kullanımı söz konusu ise Klebsiella ve Pseudomonas (Pseudo.) aeruginosa gibi mikroorganizmalar serviste hakim duruma geçebilirler (28).

2.7. Yenidoğan Sepsisi'nin Teşhisi

Sepsisten şüphelenildiğinde; kan, beyin omurilik sıvısı (BOS), idrar, boğaz, göbek, gaita ve enfekte yumuşak dokulardan antimikrobiyal tedavi öncesi kültürler alınmalıdır (6).

Mukozal yüzeylerin kültürleri kolonize infant ile enfekte infantı ayırmada yararlı değildir. Benzer olarak gastrik aspirat kültürü de maternal çevreyi yansıtır ve kolonize infant ile enfekte infantı ayırmada yarırsızdır. Zıt olarak entübasyon anında alınan trakeal aspirat kültürü, erken başlangıçlı neonatal pnömonide etyolojik ajanı belirlemede yararlıdır (6). İdrar torbasıyla idrar kültürü alındığında, perineal kontaminasyon yalancı pozitif sonuçlara neden olabilir (6).

Wiswell ve ark.'nın (29) yaptığı bir çalışmada seçilmiş kriterlere göre lomber ponksiyon (LP) yapılmayan neonatal sepsisli olguların %37'sinde bakteriyel menenjit teşhisinin geciktiği ya da gözden kaçtığı tespit edilmiştir (43 hastadan 16'sında). Bu hastalardan 5'i prematüre ve RDS semptomları mevcut, SSS semptomu yok; 8 tanesi term yenidoğan ve SSS semptomu yok ve kan kültürleri negatif; 3 tanesi ise asemptomatik ve kan kültürleri pozitif imiş.

Aynı çalışmada LP yapılmayan veya ertelenen hastalar şunlarmış:

- Klinik olarak önemli kardiorespiratuar semptomu olan yenidoğanlar
- Genel durumu kötü olan prematürelere
- Term olan ventilatördeki hastalar
- Asemptomatik yenidoğanlar

Menenjit teşhisini doğrulamanın tek yolu BOS kültürüdür. Bu yüzden sistemik enfeksiyon şüphesi olan her hastaya LP yapılmalıdır. LP yapılmayan hastalarda antibiyotik tedavisi daha erken kesildiği için; parsiyel olarak tedavi edilmiş menenjit vakaları, artmış ölüm riski, nörolojik sekel, steroid tedavisi başlamada gecikme gibi olumsuz sonuçlar meydana gelir.

Birçok nonspesifik laboratuvar testi yenidoğanda bakteriyel enfeksiyonun süratle tanınması için kullanılır:

- Beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, I/T oranı
- CRP, sedimentasyon, haptoglobulin, fibronektin düzeyleri
- Nitroblue tetrazolium testi
- Sitokinler (IL-1beta, 6, 8, 10, TNF-alfa)
- Prokalsitonin
- Limulus lizat testi

Bunlar tek başına veya kombine olarak değerlendirilir.

Bazı merkezlerde şüpheli sepsis vakalarında Töllner skorlaması kullanılmaktadır (Tablo 2).

Töllner skorlamasında toplam puan 5 ile 10 arasında ise sepsis olasılığı, toplam puan >10 ise sepsis düşünülür, bu vakalardan tüm kültürler alınır ve diğer tarama testleri yapılır:

- Lökosit sayısı <5000/ μ l veya >30000/mm³

- İmmatür/total lökosit >0,2
- İmmatür/matür lökosit >0,3
- CRP >0,8 mg/dl ise pozitif kabul edilir.

Tablo 2: Töllner skorlaması (30)

Puan	0	1	2	3
Deri renginde değişiklik	yok		Orta	belirgin
Periferik dolaşım bozukluğu	yok		bozuk	belirgin
Hipotoni	yok	Orta	belirgin	
Bradikardi	yok	var		
Apne	yok	var		
Respiratuar distres	yok	var		
Hepatomegali	yok	> 4 cm		
GIS bulgusu	yok	var		
Lökosit sayısı	Normal	lökositoz		lökopeni
Sola kayma	yok		Orta	belirgin
Trombositopeni	yok		var	
Metabolik asidoz (pH)	Normal	> 7.2	< 7.2	

Neonatal sepsiste nütropeni görülmesi, nötrofil görülmesinden daha olasıdır. Enfeksiyona bağlı nütropeni 36 saatten fazla sürmez, ancak nonenfeksiyöz durumlarda görülen nütropeni postnatal ilk 3 gün boyunca devam edebilir ve enfeksiyon yokluğunda immatür nötrofilin total nötrofile oranı normal kalır (6). Sepsis artmış nötrofil yıkımının sık nedenlerinden biridir ve acilen müdahale gerektirir. Enfeksiyonu olan nütropenik infantlar yüksek mortalite oranına sahiptir, ancak yaşarlarsa nütropeni 72 saat içinde düzelir. Granülosit-koloni stimulan faktör (G-CSF) ve Granülosit-monosit koloni stimulan faktör (GM-CSF) ile yapılan çalışmalarda, dolaşımdaki nötrofil sayıları artmış, ancak bunların sepsisli hastalarda mortalite ve morbiditeyi azalttığı konusundaki etkileri tartışmalıdır (31). Tablo 3'de normal nötrofil referans değerlerini etkileyen faktörler görülmektedir.

Tablo 3 : Normal Nötrofil Değerlerini Etkileyen Faktörler (6)

Komplikasyon	ATN	ATI	ATI/ATN	Süre
Maternal HT	azaltır			72 saat
Asfiksi	arttırır/azaltır			24 saat
Periventriküler kanama	azaltır			120 saat
Hemolitik hastalık	arttırır	arttırır	arttırır	> 28 gün
Maternal ateş	arttırır	arttırır	arttırır	24 saat
Stresli doğum	arttırır	arttırır	arttırır	24 saat
Pnömotoraks	arttırır	arttırır	arttırır	24 saat
Cerrahi	arttırır	arttırır	arttırır	24 saat
6 saatten fazla süren oksitosin indüksiyonu	arttırır	arttırır	arttırır	120 saat

ATN : Absolü total nötrofil sayısı

ATI : Absolü total immatür nötrofil sayısı

Manroe ve ark. (32) yaptıkları çalışmada, nötropeni ve immatür nötrofilin total nötrofile oranının enfeksiyonu değerlendirmede en iyi yöntemlerden biri olduğu sonucuna varmışlardır.

Neonatal nötropeninin en muhtemel nedeni olarak, hematopoetik büyüme faktörleri (G-CSF gibi) ile yapılan çalışmalarda mediatörlerin üretimi ve ekspresyonunda eksiklik olduğu öne sürülmüştür (33,34).

2.8. Yenidoğan Sepsisi Erken Tanısında Kullanılan Parametreler:

2.8.1. IL-6:

IL-6, 212 aminoasit içeren bir polipeptiddir, biyolojik olarak aktif hale gelebilmesi için 184 aminoaside indirgenmesi gerekmektedir (35).

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 hücrelerinin aktivasyonunu sağlar. İmmunglobulin salgılayan plazma hücrelerinin farklılaşması için de IL-6'ya ihtiyaç vardır (35,36).

IL-6 karaciğerde CRP, fibrinojen gibi akut faz reaktanlarının yapımında da önemli rol oynar. Bu nedenle de özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda CRP'den önce yükselebileceği ve daha erken tanı imkanı sağlayabileceği ileri sürülmüştür (35,37).

Bir çalışmada IL-6'nın enfeksiyonun hemen başında yükseldiği, ama yarı ömrünün 24 saat gibi çok kısa bir süre olması nedeniyle dolaşımdan kaybolduğu gözlenmiştir (38).

Eskiden IL-6'nın proenflamatuar olduğu düşünülmüşse de son zamanlarda pek çok antiinflamatuvar ve immunosupresif etkilerinin olduğu ortaya çıkmıştır (39,40).

IL-6'nın başlıca biyolojik etkileri şunlardır (39,41,42):

- B hücrelerinden Ig yapımının indüksiyonu
- T hücre aktivasyonu ve IL-2 yapımının indüksiyonu
- Hemotopoietik koloni sitimülasyonu
- Hepatosit aktivasyonu (akut faz proteinlerinin sentezi)
- Ateş yapıcı etki
- Hipofiz ön lobundan prolaktin, büyüme hormonu ve luteinizan hormonun salınmasında sitimülatör etki
- Glukokortikoid sentezinin indüksiyonu
- Osteoklast aktivasyonu
- Keratinosit büyümesinin sitimülasyonu
- Enfeksiyonlara karşı nonspesifik direnç
- IL-1 ve TNF ile sinerjik etki

Heney ve ark.'nın (43) yaptığı bir çalışmada, matür ve prematür septik yenidoğanlarda sitokin üretiminin yeterli olduğu ve IL-6 üretiminin gestasyonel yaştan bağımsız olduğu gösterilmiştir.

IL-6'nın yarı ömrü; alfa-2 makroglobulin gibi plazma proteinlerine bağlanması, karaciğerde erken depolanması ve diğer sitokinler tarafından inhibe edilmesi gibi değişik nedenlerden dolayı kısadır (44).

Neonatal sepsiste IL-6'nın 24 saat sonra negatifleştiğini ve örneklerin ilk saatlerde alınması halinde sensitivitenin %100 olduğu daha önce yapılan bir çalışmada belirtilmiştir (44). Ancak son zamanlarda IL-6 yüksekliğinin 48 saat boyunca devam ettiği ve seri ölçümlerin tanı için daha uygun olduğu gösterilmiştir (45).

Bazı çalışmalar, IL-6'nın yenidoğanlarda ve yetişkinlerde sepsisin erken ve sensitif bir markırı olduğunu göstermiştir (35,46-48).

CRP'nin artışından birkaç saat önce, enfeksiyon başlangıcından hemen sonra IL-6'nın hızla arttığı daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (47,49-51).

Messer ve ark.'nın (44) yaptığı çalışmada postnatal periodun erken dönemlerinde görülen sepsiste IL-6'nın yüksek derecede sensitif bir markırı olduğu gösterilmiştir. Erken neonatal sepsiste bu yüksek sensitivite IL-6'nın CRP'den daha hızlı artması ve sepsise daha erken dönemde reaksiyon göstermesi ile ilişkilidir.

IL-6 enfeksiyona yanıt olarak erken dönemde konağın sistemik yanıtının önemli mediatörüdür, bakteriyeminin başlangıcından hemen sonra , CRP'nin artışından birkaç saat önce hızla pik yapar (52).

2.8.2. TNF-alfa:

Kaşektin olarakta bilinen TNF-alfa 17 kilo dalton (kD) molekül ağırlığında bir proteindir. Makrofaj, T hücresi, doğal öldürücüler (natural killer) gibi hücrelerin lipopolisakkarit ile uyarılmasıyla salgılanır. TNF-alfa etkisini iki reseptör üzerinden gösterir. Eritrositler hariç, diğer bütün hücrelerde bu reseptörler saptanmıştır. Hücre yüzeyindeki reseptörler dışında dolaşımda çözünür halde bulunan reseptörler de bulunmaktadır. Bu reseptörler TNF-alfa'yı bağlamada hücre yüzeyindeki reseptörler ile yarışır ve bağlandıktan sonra TNF-alfa'nın etkisini inhibe ederler (42,53,54).

TNF-alfa reseptörlerinin çoğunun hücre yüzeyinde olması, TNF-alfa'nın çok çeşitli biyolojik aktivitesinin olmasına neden olur. Tümör hücreleri üzerinde

sitolitik ve sitostatik etkisi yanında nötrofiller üzerinde de kemotaktik etki gösterir. TNF-alfa fibroblastlar için bir büyüme faktörü görevi yaparken, osteoklastları aktive ederek kemik rezorpsiyonuna neden olabilir. TNF-alfa, IL-2'yi uyararak T hücrelerinin proliferasyonunu artırır. TNF-alfa'nın özellikle son yıllarda sepsiste arttığı bildirilmiştir. Otoimmün hastalıklarda ve çeşitli enfeksiyon hastalıklarında da artabileceği rapor edilmiştir (55).

TNF-alfa'nın enfeksiyonlarla ilişkisi ilk olarak 1980'li yıllarda enfekte hayvan ve insanlarda yapılan deneylerle gösterilmiştir. Enfekte deneklerin %30'unda dolaşımda TNF-alfa saptanabilmiştir. Bunun nedeni olarak TNF-alfa'nın yarı ömrünün kısa olması ve dolaşımdan hızla kaybolması ile açıklanmıştır (53).

TNF-alfa'nın endotoksemi ve ağır enfeksiyonlarda rol oynadığı, septik şok ve ölüme neden olduğu bildirilmiştir. Hayvanlara verilen yüksek doz TNF-alfa, hayvanlarda insanlardaki septik şok benzeri bir duruma neden olmuştur (55).

2.8.3. IL-8:

IL-8, 8 kD molekül ağırlığında bir proteindir. En önemli fonksiyonu, nötrofilleri aktive etmesi ve göç etmelerini sağlamasıdır. Bu nedenle nötrofil aktive edici protein olarak da bilinir. Monositler, makrofajlar, endotel hücreleri ve T hücrelerinden salgılanır. Tablo 4'de başlıca biyolojik etkileri görülmektedir.

Tablo 4: IL-8'in başlıca biyolojik etkileri (41)

Nötrofil, eozinofil ve T hücreleri için kemotaktik faktör
Bazı adhezyon moleküllerinin (CD11b/ CD18 gibi...) ekspresyonunun artması
Bazofillerden histamin salınmasının inhibisyonu

2.8.4. Prokalsitonin:

Sepsis gibi ciddi enfeksiyonlarda tanı amaçlı kullanılacak ideal bir gösterge; yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip olmalı, kolay ölçülebilmeli, tedavinin etkinliğini değerlendirmede yardımcı olabilmelidir. Günümüzde kullanılan göstergelerin hiçbiri tam olarak bu koşulları sağlayamamaktadır (56).

Son yıllarda yenidoğan sepsisinin tanısında erken bir belirteç olarak prokalsitonin kullanılmaktadır (57-59).

Prokalsitonin tiroid bezinin C hücrelerinden üretilen bir kalsitonin propeptididir. Kalsitonin ve prekürsör peptidlerin, ince barsak ve akciğer gibi nöroendokrin hücreler içeren organlar ve lökositler tarafından üretilebildiği polimerize zincir reaksiyonu ile gösterilmiştir (60).

Sağlıklı bir insanda immunoluminometrik yöntemle ölçülen plazma prokalsitonin düzeyi 0,1 ng/ml'nin altındadır. Bununla birlikte, kalsitonin düzeyinde anlamlı değişiklikler olmadan yüksek plazma prokalsitonin düzeyleri oluşabilir. Plazma prokalsitonin düzeyi çok stabildir, kalsitonin aktivasyonundan etkilenmez. Enfeksiyondan bağımsız nonspesifik prokalsitonin artışı yenidoğanda yaşamın ilk günleri, majör cerrahi veya multipl travma ile oluşabilir. Ancak bu olgularda prokalsitonin düzeyi nadiren 5 ng/ml gibi bir düzeye ulaşır. Ağır sepsis olgularında ise prokalsitonin düzeyi aralığı 10 ng/ml ile 1000 ng/ml arasında tespit edilir. Yarılanma ömrü 25 ile 30 saattir (56).

Yenidoğanlarda yaşamın ilk 48 saati içinde sepsis erken tanısında prokalsitonin'in kullanılması yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir, çünkü yaşamın ilk 2 günü prokalsitonin düzeyleri fizyolojik olarak artar ve 3. günden sonra normal değerlere ulaşır (56,61).

2.8.5. CRP:

CRP ilk kez 1930'da Tillett ve Francis tarafından pnömonili hastalarda *Strep. pneumoniae*'nin karbonhidrat (C-polisakkaridi) maddesine karşı oluşmuş bir protein "karbonhidrat reaktif protein (CRP)" olarak tanımlanmıştır. CRP molekül ağırlığı 106 kD olan, herbiri 187-206 aminoasitten oluşan, zincir içi disülfid bağı içeren ve karbonhidrat modifikasyonları olmayan, kovalent olmayan bağlarla bağlanmış 5 subunitten oluşmuş bir polipeptiddir (20,62,63).

CRP hepatositlerde depo edilmez, enflamasyon ya da akut doku harabiyetinin başlamasının ardından CRP sentezi 4-6 saat içinde artmaya başlar, daha sonra her 8 saatte bir 2 katına çıkar ve 36-50. saatlerde maksimum düzeylere ulaşır (20,63).

CRP düzeyleri enflamasyon ve doku harabiyeti devam ettikçe yüksek kalır, yarılanma ömrünün görece kısa olması (4-7 saat) nedeniyle, iyileşme ile birlikte hızla azalarak negatifleşir (20,62).

CRP birçok serum proteinleri (fibrinojen, haptoglobulin, seruloplazmin) tarafından etkilenmediğinden klinik durumdaki bozulma ve düzelmeleri tam olarak yansıtabilir. Eritrosit şekil ve sayısından, immunglobulin düzeylerinden, yiyecek alımından ve böbrek fonksiyonlarından etkilenmemesi önemli özelliğidir. Ancak klinik ile uyumsuz CRP düşüklüğü hepatik disfonksiyonu gösterebilir (20).

Anne ve kord kanından aynı zamanda alınan serumlardan yapılan çalışmalarda, CRP'nin plasentadan oldukça düşük miktarlarda geçtiği saptanmıştır. Yenidoğan bağışıklık sistemi birçok yönden olgunlaşmamış olmakla birlikte, akut enflamasyona yanıt olarak hepatik CRP sentezi oluşmaktadır. Bu nedenle yenidoğanlardaki CRP yükseklikleri endojen sentezi gösterir (20).

Sağlıklı yenidoğanlarda da %8-9 oranlarında yalancı pozitiflik bildirilmiştir (64).

Yenidoğanlarda enfeksiyon sık görüldüğünden, CRP artışı sepsisin güvenilir bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Ancak lökosit sayısında olduğu gibi, CRP sentezi de sepsis başlangıcından birkaç saat sonrasına kadar uzayabilmektedir. CRP düzeyi, hastalığın şiddetini tam olarak yansıtmamaktadır. Ayrıca CRP yanıtı oluşturamayan yenidoğanlarda ölüm riskinin daha yüksek olabildiği saptanmıştır (65). Doğumdan sonraki ilk 3 gün içerisinde doğum stresine bağlı olarak CRP düzeyi yüksek bulunabilmektedir. CRP özgünlüğünü azaltan diğer bir neden de; yenidoğandaki diğer olayların (mekonyum aspirasyonu, respiratuar distres sendromu, perinatal asfiksi gibi...) varlığında CRP düzeyinin normalin 10 katına kadar çıkabilmesidir (65).

Sistemik bakteriyel enfeksiyonları olan yenidoğanlarda CRP, vakaların çoğunda belirtilerin başladığı sırada yükselir. Tek bir normal değer, enfeksiyon seyrinin erken bir döneminde belirlenirse enfeksiyonu ekarte ettirmez, çünkü hastalığın başlamasından birkaç saat sonra CRP yükselir. Hem postnatal

yaşamın ilk gününde enfekte olmuş sütçocukları, hem de GBS enfeksiyonlu süt çocukları arasında yetersiz bir CRP yanıtı saptanmıştır (35).

Tek bir CRP negatifliği sepsis tanısından uzaklaştırıcı olmazken, seri ölçümlerde CRP'nin giderek artması sepsis olasılığını güçlendirir. Ayrıca yüksek bulunan CRP değerinin düşmesi başlanılan antibiyotik tedavisinin etkinliğini gösteren çok değerli bir kriter olarak değerlendirilmektedir (20,64).

Yapılan bir çalışmada, enfekte yenidoğanlarda tedaviye cevap sonrası hızla CRP'nin azaldığı ve tedaviye yanıt vermeyen sepsislerde ise CRP düzeylerinde hiç azalma olmadığı görülmüştür. Bu yüzden serum CRP düzeyinin erken değerlendirilmesi tedavinin etkinliğini değerlendirmek için gereklidir (66).

2.8.6. Beyaz küre sayısı:

Yenidoğan sepsisinin tanısında beyaz kürenin önemi ve kullanımı 1970'li yılların sonlarına dayanmaktadır (32).

Manroe ve ark. (32) yaptığı çalışmada, yenidoğan bebeklerde total ve genç nötrofil sayılarını yayınlamış, fakat daha sonra yapılan çalışmalar sepsisin tanısında beyaz küre sayısının önemini azaltmıştır. Sepsis olduğu kanıtlanan olguların üçte birinde beyaz küre sayısı normal bulunmuş ve bu nedenle sepsisin erken döneminde total beyaz küre sayısının güvenilir olmadığı belirtilmiştir (7,67).

Enfeksiyona cevap olarak kemik iliğinden yüksek sayıda beyaz kürenin salınması, kanda genç hücre sayısının artması (sola kayma), yenidoğanda enfeksiyon olarak değerlendirilir. Birkaç durum dışında mutlak çomak ve genç nötrofil sayısının aslında çok az önemi vardır. Kısmi duyarsızlığına rağmen genç nötrofil sayısının iyi bir pozitif tahmin değeri vardır. Enfekte olmayan yenidoğanda yüksek genç nötrofil sayısı beklenmez. Mutlak çomak sayısının güvenilirliğinin düşük olması nötrofil oranlarının araştırılmasını gerektirmiştir. Bu oran çomak veya tüm genç nötrofillerin (çomak, metamyelosit, myelosit) tüm nötrofillere oranını içermektedir (68).

Christensen ve arkadaşının (68) yaptığı çalışmada yenidoğan sepsisi sırasında, absölu nötrofil sayısından daha çok nötrofil oranlarının anormal olduğu görülmüştür. Artmış immatür/total nötrofil oranının yenidoğan sepsisi

tanısına yardımcı olduğu ve bu oranın ne kadar yüksek olursa mortalitenin de o oranda yüksek olduğu belirtilmiştir.

2.8.7. Trombosit Sayısı:

Trombosit sayısı da bakteriyel enfeksiyonun nonspesifik ve geç bir göstergesidir. Genel olarak 150000/ μ l altındaki değerler trombositopeni olarak kabul edilmektedir. Bakteriyel enfeksiyon sırasında, bakterilerin direkt etkisiyle veya toksinlerin trombosit ve damar endoteline verdiği hasar nedeniyle oluşur (69).

Trombositopenili bir yenidoğanda sepsis araştırılması önerilse de dolaşımdaki trombositlerin azalması ciddi sepsislerin az duyarlı ve geç bir bulgusudur. Sepsis olduğu belirtilen yenidoğanların yalnız %22-35'inde trombosit sayısı 150000/ μ l 'nin altında bulunmuştur (69,70).

2.8.8. Serum solubl CD14 düzeyleri:

CD14 IL-1beta ve TNF-alfa sentezi için önemli bir mediatördür. TNF-alfa'dan daha erken aktive olmaktadır. Sepsis erken tanısında CD14 seviyeleri yükselmekte olup, gram negatif mikroorganizmalarla oluşan sepsiste daha duyarlı olduğu bulunmuştur (71).

3- MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Ocak 2003-Eylül 2003 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Servisi'nde neonatal sepsis öntanısı ile takip ve tedavi edilen 24 yenidoğan ile 23 sağlıklı yenidoğan üzerinde yapıldı. Çalışmada kullanılan kan örnekleri için ailelerden sözlü onay alındı.

Kontrol grubu, intrauterin enfeksiyon öyküsü ve konjenital anomalisi olmayan, sağlıklı annelerden doğan, 2 günlük yenidoğanlardan oluşturuldu.

Kontrol grubunun 8'i kız, 15'i erkek olup ortalama yaşları 2 gün idi. Sepsis grubunun ise 11'i kız ve 13'ü erkek olup yaş ortalaması 11 ± 8 gün idi.

Yenidoğan servisinde izlem sırasında veya ilk başvuru anında aşağıdaki sepsis kriterlerinden en az 3 tanesini taşıyan hastalar sepsis kabul edildi (37,45).

Sepsis Kriterleri:

- a) emmeme
- b) hipotoni
- c) respiratuar distress, artmış oksijen gereksinimi
- d) laterji
- e) irritabilite
- f) siyanoz
- g) apne, takipne
- h) hipotermi, hipertermi
- i) bradikardi
- j) taşikardi, hipotansiyon
- k) beslenme intoleransı, abdominal distansiyon, kusma
- l) periferik dolaşım bozukluğu (gecikmiş kapiller dolum zamanı)
- m) konvülziyon
- n) açıklanamayan ikter

Sepsis kabul edilen her hastadan hemen tam kan sayımı, periferik yayma, CRP, IL-6, IL-8 ve TNF-alfa için 5 ml venöz kan alındı, IL-6, IL-8 ve TNF-alfa için alınan örnekler çalışma yapılincaya kadar -75°C 'de derin dondurucuda saklandı, diğer parametreler ise hemen çalışıldı. Ayrıca bu hastalardan kan, BOS, boğaz, idrar, göbek ve gaita kültürleri alındı. Lomber ponksiyon, kontrendikasyonu olmayan 20 hastaya yapıldı.

Sepsis tanısı alan hastalara rutin yenidoğan bakım protokolü ve ampisilin ile amikasin intravenöz (i.v.) başlandı, LP'de hücre olan hastalara ise ampisilin yerine sefotaksim i.v. başlandı. Daha önceden herhangi bir enfeksiyon nedeniyle yenidoğan servisinde takip edilen ve ampisilin ile amikasin i.v. tedavisi alan hastalara sepsis tanısı konulduğunda ampisilin ile amikasin tedavisi kesilip, yerine imipenem i.v. başlandı. Sepsis vakalarında kullanılan ilaç dozları Tablo 5'e göre ayarlandı.

Tablo 5: Sepsis Vakalarında Kullanılan Antibiyotikler ve Dozları (30)

Vücut ağırlığı	Kullanılan hasta sayısı					
	< 1200 g	1200-2000 g		> 2000 g		
Postnatal	0-28 gün	0-7 gün	>7 gün	0-7 gün	>7 gün	
Ampisilin (i.v.)	100*(2)**	100 (2)	150 (3)	150 (3)	200 (4)	14
Amikasin (i.v.)	7,5 (1)	7,5-15 (1)	15-30 (2-3)	20 (2)	30 (3)	16
İmipenem (i.v.)	20 (1)	40 (2)	40 (2)	40 (2)	60 (3)	8
Sefotaksim (i.v.)	100 (2)	100 (2)	150 (3)	100 (2)	150 (3)	2

* mg/kg

** doz sayısı/gün

3.1. Metodlar:

3.1.1. Tam Kan Sayımı:

Çalışmaya alınan bütün bebeklerin tam kan sayımları için 0,1 ml NaEDTA (Sodyum Ethylenediminetetraacetic) içeren plastik tüplere 0,9 ml venöz kan alındı. Sysmex XT-2000i tam kan sayım cihazı (Sysmex, Kobe, Japonya) ile hemoglobin, hematokrit, lökosit ve trombosit sayımları yapıldı.

3.1.2. Periferik Yayma:

Lamin üzerine 1 damla kan damlatılarak, homojen bir şekilde yayıldı ve daha sonra Wright boyasıyla boyandı. Boyama işlemi tamamlandıktan sonra periferik yaymalar mikroskop ile x100'de aynı kişi tarafından değerlendirildi. Total nötrofil sayısı, immatür nötrofil sayısı ve immatür/total nötrofil değerleri belirlendi.

Bu çalışmada kullanılan neonatal nötrofil referans değerleri Tablo 6 ve 7'de görülmektedir.

Tablo 6: Neonatal nötrofil referans değerleri (72)

	Doğumda	12.saatte	24.saatte	48.saatte	72.saatte	>120.saate
ATN (μ l)	1800-5400	7800-14400	7200-12600	4200-9000	1800-7000	1800-5400
ATI (μ l)	<1120	<1440	<1280	<800	<500	<500
I/T	<0.16	<0.16	<0.13	<0.13	<0.13	<0.12

Tablo 7: Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda nötrofil referans değerleri (72)

	Doğumda	18.saatte	60.saatte	120.saatte
ANS (μ l)	500-6000	2200-14000	1100-8800	1100-5600

3.1.3. CRP Tayini:

Herhangi bir solüsyon içermeyen test tüpüne 1 ml venöz kan alındı. Kantitatif olarak nefelometri yöntemi kullanılarak Behring nefelometre cihazı (Dade Behring, Germany) ile ölçümler yapıldı (58). Ölçüm sınırı 3.2 mg/dl alındı. 9 mg/dl'nin üzerindeki değerler pozitif kabul edildi (73).

3.1.4. Serum IL-6 düzeyi ölçümü:

İçinde 0,1 ml NaEDTA bulunan tüplere 1 ml kadar venöz kan alındı. En fazla 2 saat içinde; 3000 devirde 10 dk santrifüj edilip, serumu ayrıştırıldı ve -75°C'de derin dondurucuda, çalışma yapıncaya kadar saklandı. Serum IL-6 düzeyi ölçümü chemiluminescence enzim immunometric assay yöntemi ile (IMMULITE Automated immunoassay system; Immulite DPC, Los Angeles,

CA, USA) yapıldı (74). Ölçüm sınırı 2 pg/ml alındı. 18 pg/ml'nin üzerindeki değerler pozitif kabul edildi (44).

3.1.5. Serum IL-8 düzeyi ölçümü:

İçinde 0,1 ml NaEDTA bulunan tüplere 1 ml kadar venöz kan alındı. En fazla 2 saat içinde; 3000 devirde 10 dk santrifüj edilip, serumu ayrıştırıldı ve -75°C'de derin dondurucuda, çalışma yapılincaya kadar saklandı. Serum IL-8 düzeyi ölçümü chemiluminescence enzim immunometric assay yöntemi ile (IMMULITE Automated immunoassay system; Immulite DPC, Los Angeles, CA, USA) yapıldı (74). Ölçüm sınırı 5 pg/ml alındı. 18 pg/ml'nin üzerindeki değerler pozitif kabul edildi (73).

3.1.6. Serum TNF-alfa düzeyi ölçümü:

İçinde 0,1 ml NaEDTA bulunan tüplere 1 ml kadar venöz kan alındı. En fazla 2 saat içinde; 3000 devirde 10 dk santrifüj edilip, serumu ayrıştırıldı ve -75°C'de derin dondurucuda, çalışma yapılincaya kadar saklandı. Serum TNF-alfa düzeyi ölçümü chemiluminescence enzim immunometric assay yöntemi ile (IMMULITE Automated immunoassay system; Immulite DPC, Los Angeles, CA, USA) yapıldı (74). Ölçüm sınırı 4 pg/ml alındı. 18 pg/ml'nin üzerindeki değerler pozitif kabul edildi (44).

3.1.7. Kültürler:

Periferik bir venden uygun dezenfeksiyon işlemi uygulandıktan sonra kan kültürü için 1 ml kan alınarak hazır kültür besiyerine (Bactec peds plus F) ekildi. Besiyerleri uygun koşullarda inkübatörde (Becton Dickinson, USA) bekletildi, inkübasyon süresi etken mikroorganizmaya göre değişmekle beraber ortalama 10-14 gün idi (75). Üreme olduğunda gram boyama, pasaj ve antibiyotik duyarlılık testleri yapıldı.

Kontrendikasyonu olmayan hastalara LP yapıldı, BOS kültürü için 1 ml örnek alındı ve derhal laboratuvara gönderildi. Kanlı agar ve çukulata agarda hazırlanan kültürler %5 CO₂ atmosfer ve 35°C'de 48 saat inkübe edildi (76). Üreme olduğunda antibiyotik duyarlılık testleri yapıldı.

Boğaz kültürü için örnek, eküvyon ile arka farenks ve tonsillere sürülerek alındı. Alınan boğaz sürüntüleri %5 koyun kanı içeren besiyerine ekildi. 35°C'de 24 saat inkübe edildi (76).

İdrar kültürü için örnek ise dış genital bölgenin uygun şekilde temizlenmesinden sonra torba bağlanarak alındı, en geç 1 saat içinde uygun besiyerlerine ekim yapıldı ve 24-48 saat inkübe edildi (75). Üreme olduğunda antibiyotik duyarlılık testleri yapıldı.

Gaita kültürü için plastik bir kaba dışkı örneği alındı, derhal laboratuvara gönderildi ve uygun besiyerlerine ekim yapıldı (75).

3.1.8. Kullanılan İstatistiksel Yöntemler:

İstatistiksel işlemler SPSS programı (Microsoft, USA) kullanılarak; grupların karşılaştırılması kıkare ile, ortalamaların karşılaştırılması ise nonparametrik bir test olan Mann-Whitney U ile yapıldı. $p < 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Optimum cut-off değerler Receiver Operating Characteristics (ROC) metodu ile elde edildi.

4- BULGULAR

Çalışmamızda 24 sepsis öntanılı yenidoğandan, sepsis düşünüldüğü anda tam kan sayımı, periferik yayma, CRP, tüm kültürler, IL-6, IL-8 ve TNF-alfa için kan örnekleri alındı. IL-8 kit probleminden dolayı sadece 9 sepsis ve 9 kontrol grubu hastasına çalışıldı. Sepsis ve kontrol grubu cinsiyet yönünden karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.630$). Tablo 8'de tüm yenidoğanların yaş ve cinsiyetleri ile ilgili dağılım görülmektedir.

Tablo 8: Sepsis ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyete göre dağılımı

	Sepsis grubu (n= 24)	Kontrol grubu (n= 23)
Kız	11 (%46)	8 (%34)
Erkek	13 (%54)	15 (%66)
Yaş ortalaması (gün)	11±8.0	2±0.0
Toplam	24	23

Sepsis ve kontrol grubunun ortalama boy, kilo ve baş çevreleri Tablo 9'da görülmektedir.

Sepsis ile kontrol grubu boy, kilo, baş çevresi ve yaşları yönünden karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulundu (sırasıyla $p=0.002$, $p<0.0001$, $p=0.021$ ve $p<0.0001$). Bu farkın muhtemel nedeni sepsis grubunda 11 preterm bulunması ve kontrol grubunun term yenidoğanlardan oluşmasıdır.

Sepsis tanısı konulan hastalarda en sık görülen klinik bulgular emmeme (%75), artmış oksijen gereksinimi, respiratuar distres (%70) ve hipotoni (%58) idi. Sepsis tanısı konulduğu anda hastalarda görülen klinik bulgular ve yüzdeleri Tablo 10'da görülmektedir.

Tablo 9: Sepsis ve kontrol grubunun ortalama boy, ağırlık ve baş çevreleri

	Sepsis grubu	Kontrol grubu
Boy (cm)	46±6	50±2
Ağırlık (g)	2532±947	3380±425
Baş çevresi (cm)	32±3	34±1

Tablo 10: Sepsis tanısı konulduğu anda, hastalarda görülen klinik bulgular

Klinik bulgular	Vaka sayısı
Emmeme	18 (%75)
Hipotoni	14 (%58)
Respiratuar distres, artmış oksijen gereksinimi	17 (%70)
Laterji	5 (%20)
İrritabilite	6 (%25)
Siyanoz	7 (%29)
Apne, takipne	11 (%45)
Hipotermi, hipertermi	1 (%4)
Bradikardi	2 (%8)
Taşikardi, hipotansiyon	8 (%33)
Beslenme intoleransı, abdominal distansiyon, kusma	8 (%33)
Periferik dolaşım bozukluğu	4 (%16)
Konvülsiyon	3 (%12)

Sepsis ve kontrol grubunun beyaz küre, trombosit, CRP, I/T, ANS, IL-6, IL-8, TNF-alfa ortalama değerleri ve istatistiksel olarak karşılaştırılması Tablo 11'de görülmektedir.

Cut-off değerlere göre sepsis ve kontrol grubunun istatistiksel olarak karşılaştırılması ise Tablo 12'de görülmektedir.

Tablo 11: Sepsis ve kontrol grubunun beyaz küre, trombosit, CRP, I/T, IL-6, IL-8, TNF-alfa ortalama değerleri ve istatistiksel olarak karşılaştırılması

	Sepsis grubu n=24	Kontrol grubu n=23	Mann-Whitney U testi	
			p	z
Beyaz küre sayısı (µl)	19129±19429*	17247±5383	0.450	-0.75
Trombosit sayısı (µl)	112625±146996	277765±50353	0.000	-4.66
CRP (mg/dl)	51±53	4±3	0.000	-4.47
I/T	0.14±0.06	0.09±0.02	0.002	-3.07
ANS (µl)	11908±14812	10419±3563	0.407	-0.83
IL-6 (pg/ml)	56±58	13±10	0.013	-2.47
IL-8 (pg/ml)	39±42	31±41	0.233	-1.19
TNF-alfa (pg/ml)	9±14	7±4	0.138	-1.48

* Standart sapma

Tablo 12: Cut-off değerlere göre sepsis ve kontrol grubunun istatistiksel olarak karşılaştırılması

	Cut-off değer	Cut-off değerinin üzerinde vaka sayısı		Cut-off değerinin altında vaka sayısı		Kikare testi	
		Kontrol grubu	Sepsis grubu	Kontrol grubu	Sepsis grubu	p	χ^2
Beyaz küre sayısı (µl)	20000	6	8	17	16	0.80	0.05
Trombosit sayısı (µl)	150000*	23	6	0	18	0.000	24.8
CRP (mg/dl)	9	1	18	22	6	0.000	21.4
I/T	0.13	2	15	21	9	0.000	12.4
ANS (µl)	1800*	23	21	0	3	0.25	1.3
IL-6 (pg/ml)	18	5	14	18	10	0.024	5.09
IL-8 (pg/ml)	18	3	6	6	3	0.35	0.88
TNF-alfa (pg/ml)	18	0	3	23	21	0.25	1.3

* Cut-off değerinin altındaki değerler pozitif kabul edildi.

Sepsis ve kontrol grubu arasında trombosit düzeyleri karşılaştırıldığında; sepsis grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük değerler tespit edildi. Trombosit sayısı için cut-off değer 150000/ μ l alındı. Buna göre sepsis erken tanısında bu testin sensitivitesi %75 ve spesifitesi %100 bulundu.

Sepsis ve kontrol grubu arasında CRP düzeyleri karşılaştırıldığında; CRP düzeyleri sepsis grubunda yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı idi. CRP için cut-off değer 9 mg/dl alındı, bu değer ROC metodu ile tespit edildi. Buna göre sepsis erken tanısında bu testin sensitivitesi %75 ve spesifitesi %95 bulundu.

Sepsis ve kontrol grubu arasında I/T oranı karşılaştırıldığında; sepsis grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek değerler tespit edildi. ROC metodu ile I/T oranının cut-off değeri 0.13 tespit edildi. Buna göre sepsis erken tanısında bu testin sensitivitesi %62 ve spesifitesi %91 bulundu.

Sepsis ve kontrol grubu IL-8 düzeyi yönünden karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. ROC metodu ile IL-8 düzeyinin cut-off değeri 18 pg/ml tespit edildi. Buna göre sepsis erken tanısında bu testin sensitivitesi %66 ve spesifitesi %66 bulundu.

Sepsis ve kontrol grubu arasında IL-6 düzeyleri karşılaştırıldığında; sepsis grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek değerler tespit edildi. ROC metodu ile IL-6 için cut-off değer 18 pg/ml tespit edildi. Buna göre sepsis erken tanısında bu testin sensitivitesi %58 ve spesifitesi %78 bulundu.

Sepsis ve kontrol grubu arasında TNF-alfa düzeyleri karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. ROC metodu ile TNF-alfa için cut-off değer 18 pg/ml tespit edildi. Buna göre sepsis erken tanısında bu testin sensitivitesi %12 ve spesifitesi %100 bulundu.

Kontrol grubundan kan, BOS, idrar, boğaz, göbek ve gaita kültürleri alınmadı.

Sepsis tanısı konulduğu anda, hastaların hepsinden birer kez toplam 24 adet kan kültürü alındı. Bu kültürlerin 13'ünde (%54) üreme oldu, üremelerden biri kontaminasyon olarak kabul edildi ve değerlendirilmeye alınmadı. Kültürde üreyen mikroorganizmalar Tablo 13'de görülmektedir.

Tablo 13: Kan kültüründe üreyen mikroorganizmalar

Üreyen mikroorganizmalar	Hasta sayısı
S. epidermidis	6 (%25)
Klebsiella pneumoniae	3 (%13)
Acinetobacter calcoaceticus	2 (%8)
Serratia species	1 (%4)
Enterobacter species	1 (%4)
Toplam	13 (%54)
Toplam hasta sayısı	24 (%100)

Lomber ponksiyon sepsis vakalarından 20'sine (%83) yapıldı, 4'üne kanama diatezi ve genel durum bozukluğu nedeniyle yapılamadı. Dört vakanın (%20) BOS kültüründe üreme oldu, kültürlerden biri kontaminasyon olarak kabul edildi ve değerlendirmeye alınmadı. Bir vakanın BOS kültüründe ise Klebsiella ve S. epidermidis birlikte üredi. BOS kültüründe Klebsiella pneumoniae üreyen 2 vakanın (%50) kan kültüründe de aynı mikroorganizma tespit edildi. Diğer BOS kültürü sonuçları ise kan kültürü ile uyumsuz idi. BOS kültürü sonuçları Tablo 14'de görülmektedir.

Tablo14: BOS kültüründe üreyen mikroorganizmalar

Üreyen mikroorganizmalar	Hasta sayısı
Klebsiella pneumoniae	1 (%25)
Klebsiella pneumoniae, S. epidermidis	1 (%25)
S. epidermidis	1 (%25)
S. pneumo/vir grup (1 koloni)	1 (%25)
Toplam	4 (%100)

Sepsis tanısı düşünüldüğü anda, hastaların hepsinden birer kez, toplam 24 adet idrar kültürü alındı, bu kültürlerde ise anlamlı olarak 7 vakada (%29) üreme görüldü. Bunlardan 5 vakada Candida species (100.000 cfu/ml) ve 2

vakada ise *Klebsiella species* (100.000 cfu/ml) üredi. İdrar ile kan ve idrar ile BOS kültürü sonuçları karşılaştırıldığında hiçbir ortak mikroorganizmanın üremediği görüldü. Tablo 15'de idrar kültüründe üreyen mikroorganizmalar görülmektedir.

Tablo 15: İdrar kültüründe üreyen mikroorganizmalar

Üreyen mikroorganizmalar	Hasta sayısı
<i>Candida species</i> (100.000 cfu/ml)	5
<i>Klebsiella spp.</i> (100.000 cfu/ml)	2
<i>Corynebacterium</i> (50.000 cfu/ml)	1
<i>Candida species</i> (20.000 cfu/ml)	1
<i>Serratia marcescens</i> (10.000 cfu/ml)	1
Toplam	10

Sepsis vakalarının boğaz kültürlerinde ise dokuz farklı mikroorganizma üredi. Ondört hastanın boğaz kültüründe birden fazla mikroorganizma üredi. Boğaz kültüründe *Klebsiella pneumoniae* üreyen iki hastanın kan ve BOS kültürlerinde de aynı mikroorganizma üredi (%8). Tablo 16'da üreyen mikroorganizmalar ve hasta sayısı görülmektedir.

Sepsis vakalarının 16'sından göbek kültürü alındı, 8 vakanın ise göbeği düştüğü için kültür gönderilemedi. 10 vakanın (%62) göbek kültüründe üreme oldu. Bunlardan ikisinde aynı anda birden fazla mikroorganizma üredi. Göbek ile kan ve göbek ile BOS kültürü sonuçları karşılaştırıldığında hiçbir ortak mikroorganizmanın üremediği görüldü. Tablo 17'de göbek kültüründe üreyen mikroorganizmalar görülmektedir.

Ayrıca bir hastanın yara sürüntüsü kültüründe *Klebsiella pneumoniae* üredi, bu hastanın kan, BOS ve boğaz kültürlerinde de aynı mikroorganizma tespit edildi.

Sepsis vakalarının hepsinden gaita kültürü gönderildi. Gaita kültürlerinde ise baskın olan mikroorganizmalar *E. coli* ve *Enterococcus* idi. Onbir vakada birden fazla mikroorganizma üredi. Gaita ile kan kültürü sonuçları karşılaştırıldığında iki vakada aynı mikroorganizma tespit edildi (birinde

S. epidermidis, diğ erinde Klebsiella pneumoniae) (%8). Gaita ile BOS kùltürü sonuçları karşılaştırıldığında, hiçbir ortak mikroorganizmanın üremediği görüldü. Tablo 18'de üreyen mikroorganizmalar ve vaka sayıları görölmektedir.

Tablo 16: Boğ az kùltüründe üreyen mikroorganizmalar

Üreyen mikroorganizmalar	Mikroorganizmanın ürediği toplam vaka sayısı
Klebsiella pneumoniae	8
Pseudo. aeruginosa	3
Candida species	6
Alfa-hemolitik streptokok	5
S. pneumo./vir grup	8
S. pneumoniae	2
S. epidermidis	2
Non-hemolitik streptokok	1
S. aureus	1

Tablo 17: Göbek kùltüründe üreyen mikroorganizmalar

Üreyen mikroorganizmalar	Hasta sayısı
S. epidermidis	4
Alfa-hemolitik streptokok	1
S. epidermidis, alfa-hemolitik streptokok	1
Klebsiella pneumoniae, Serratia marcescens	1
Klebsiella pneumoniae	1
S. aureus	1
Diphtheroids	1
Toplam	10

Tablo 18: Gaita kültüründe üreyen mikroorganizmalar

Üreyen mikroorganizmalar	Hasta sayısı
E. coli	5
Enterococcus	4
E. coli, Enterococcus	4
Candida species	3
Klebsiella spp, E. coli	2
E. coli, Klebsiella pneumoniae, Enterococcus	1
S. epidermidis	1
S. epidermidis, Diptheroids	1
Enterobacter spp, Enterococcus	1
Enterobacter spp, Pseudo. aeruginosa	1
E. coli, Pseudo. aeruginosa	1
Toplam	24

Tüm sepsis vakalarının kan, BOS, idrar, göbek ve gaita kültür sonuçları Tablo 19'da görülmektedir.

Sepsis vakalarının ikisinden entübasyon tüpü kültürü gönderildi, bunların ikisinde de üreme oldu. Bir vakada Pseudo. aeruginosa üredi, bu hastanın kan kültüründe ise S. epidermidis üredi, ancak aynı hastanın boğaz kültüründe de Pseudo. aeruginosa'nın tespit edilmesi bunun kolonizasyon olduğunu düşündürmektedir. Diğer vakada ise Pseudo. aeruginosa, Klebsiella pneumoniae ve alfa hemolitik streptokok üredi, bu hastanın BOS ve kan kültüründe mikroorganizma üremedi, yine bu hastanın da boğaz kültüründe Pseudo. aeruginosa ve alfa hemolitik streptokok tespit edilmesi bunun da kolonizasyon olduğunu düşündürmektedir.

Sepsis vakalarından yedisi (%29) öldü, kız ve erkek yüzdeleri Tablo 20'de görülmektedir. Bu 7 vakanın 4'ünün kan kültüründe üreme oldu, BOS kültürlerinde ise üreme olmadı, kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar Tablo 21'de görülmektedir.

Tablo 19-I: Tüm sepsis vakalarının kan, BOS, boğaz, idrar ve göbek kültürü sonuçları

Hasta no	BOS		Boğaz		İdrar		Göbek
	Kan						
1	S.epidermidis	Diphtheroids*	Kl.pneumoniae,Candida species, S.pneumoniae	Kl.pneumoniae,Candida species, S.pneumoniae	Candida species	Düşmüş	
2	Üreme yok	S.pneumo./vir grup (1 koloni)	alfa-hemolytic streptokok	alfa-hemolytic streptokok	100binkoloni Üreme yok	S.epidermidis	
3	Kl.pneumoniae	Kl.pneumoniae, S.epidermidis	Kl.pneumoniae,S.pneumo./vir grup	Kl.pneumoniae,S.pneumo./vir grup	Candida species	Düşmüş	
4	S.epidermidis	Üreme yok	S.pneumo./vir grup, S.epidermidis	S.pneumo./vir grup, S.epidermidis	100binkoloni Üreme yok	Üreme yok	
5	Üreme yok	Üreme yok	Pseudo.aeruginosa,Candida species	Pseudo.aeruginosa,Candida species	Üreme yok	S.epidermidis	
6	S.epidermidis	Üreme yok	alfa-hemolytic streptokok, E.coli	alfa-hemolytic streptokok, E.coli	Candida species	Üreme yok	
7	Üreme yok	Üreme yok	Kl.pneumoniae, S.pneumoniae	Kl.pneumoniae, S.pneumoniae	100binkoloni Üreme yok	S.epidermidis	
8	Üreme yok	Kanama diatezi**	Candida species	Candida species	Üreme yok	nadir S.aureus	
9	alfa-hemolytic streptokok*	Üreme yok	Str.pneumo./ vir grup	Str.pneumo./ vir grup	Candida species	Düşmüş	
10	S.epidermidis	Üreme yok	S.aureus,S.pneumo./vir grup	S.aureus,S.pneumo./vir grup	100binkoloni Üreme yok	Düşmüş	
11	Üreme yok	Üreme yok	Candida species	Candida species	Üreme yok	Düşmüş	
12	Üreme yok	Üreme yok	Normal flora	Normal flora	Üreme yok	Düşmüş	

* Kontaminasyon olarak değerlendirildi.

** LP yapılamadı.

Tablo 19-II: Tüm sepsis vakalarının kan, BOS, boğaz, idrar ve göbek kültürü sonuçları (Devamı)

Hasda no	Kan	BOS	Boğaz	İdrar	Göbek
13	Serratia species	Üreme yok	Kl.pneumoniae	Candida species 20bin koloni	Düşmüş
14	Üreme yok	Üreme yok	Pseudo.aeruginosa	Klebsiella spp. 100bin koloni	Kl.pneumoniae
15	Acinetobacter calcoaceticus bio. S.epidermidis	Üreme yok	Kl.pneumoniae, S.pneumo./vir grup	Serratia marcescens 10bin kolkoni	alfa-hemolytic streptokok
16	Üreme yok	Üreme yok	Pseudo.aeruginosa, S.pneumo./vir grup	Üreme yok	Düşmüş
17	Kl.pneumoniae	Kl.pneumoniae	Kl.pneumoniae,S.pneumoniae	Üreme yok	Üreme yok
18	Üreme yok	Üreme yok	Kl.pneumoniae,S.pneumo./vir grup, alfa-hemolytic streptokok	Üreme yok	S.epidermidis
19	Kl.pneumoniae	Kanamaya diatezi**	Normal flora	Üreme yok	Üreme yok
20	Üreme yok	Üreme yok	Candida species, non-hemolytic streptokok	Üreme yok	Dipteroids
21	Acinetobacter calcoaceticus bio. S.epidermidis	S.epidermidis	E.coli,S.pneumo./vir grup	Kl.pneumoniae100bin Corynebacterium50bin	Üreme yok
22	Üreme yok	Üreme yok	E.coli,S.pneumo./vir grup	Candida species 100bin koloni	Üreme yok
23	Enterobacter spp.	Kanamaya diatezi**	alfa-hemolytic streptokok,	Üreme yok	Kl.pneumoniae, Serratia marcescens, S.epidermidis, Kl.pneumoniae
24	Üreme yok	Kanamaya diatezi**	S.epidermidis S.pneumo./vir grup	Üreme yok	

* Kontaminasyon olarak değerlendirildi.

** LP yapılamadı.

Tablo 20: Ölen hastaların kız ve erkek oranı

Cinsiyet	Ölenlerin sayısı
Kız	5 (%71)
Erkek	2 (%29)
Toplam	7 (%100)

Tablo 21: Ölen hastaların kan kültürü sonuçları

Üreyen mikroorganizmalar	Vaka sayısı
<i>S. epidermidis</i>	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
<i>Enterobacter species</i>	1
Toplam	4

TARTIŞMA

Sepsis halen yenidoğan döneminde morbidite ve mortaliteye yol açan en sık nedenlerden biridir. Klinik bulguların nonspesifik olması erken dönemde tanı konulmasını ve tedaviye başlanmasını geciktirmektedir. Bu çalışmada, septik yenidoğanlarda en sık rastlanan klinik bulgu emmeme (%75), ikinci sıklıkta respiratuar distres ve artmış oksijen gereksinimi (%70) ve üçüncü sıklıkta ise hipotoni (%58) idi. Diğer bulgular sırasıyla apne, takipne, beslenme intoleransı, abdominal distansiyon, kusma, taşikardi, hipotansiyon, siyanoz, irritabilite, laterji vb. idi (Tablo 10). Gökten'in (77) yaptığı çalışmada septik yenidoğanlarda en sık rastlanan klinik bulgu laterji (%83), ikinci sıklıkta emmeme (%80), üçüncü sıklıkta ise respiratuar distres ve artmış oksijen gereksinimi (%63) tespit edilmiştir. İnce'nin (78) yaptığı bir çalışmada ise en sık görülen klinik bulgu emmeme (%75) ve ikinci sıklıkta hipertermi (%58) imiş, diğer klinik bulgular ise nadir olarak görülmüş. Romagnoli ve ark.'nın (79) yaptığı çalışmada en sık rastlanan klinik bulgu hipotoni (%80) ve laterji (%80), ikinci sıklıkta apne (%68), diğer klinik bulgular ise sırasıyla periferik dolaşım bozukluğu (%62) ve hipertermi (%40) imiş. Bu üç çalışma ile bizim çalışmamız arasındaki küçük sayılabilecek farklılıklar, her üç çalışmada da sepsis kriterlerinin kullanış biçiminin bizim çalışmamızla örtüşmemesinden kaynaklanıyor olabilir.

Sepsiste ortaya çıkan bulgu ve komplikasyonların çoğu mikroorganizmaların doğrudan etkisinden çok, enflamatuar reaksiyonlar sırasında ortama salınan mediatörlerin etkileri sonucudur (3). Önceleri sepsis patogenezinde lipopolisakkarit suçlanırken, daha sonra lipopolisakkaritin uyardığı TNF-alfa, IL-6 ve IL-8 gibi pek çok mediatörün sorumlu olduğu görülmüştür (80). TNF-alfa, IL-6 ve IL-8 gibi sitokinler ateş, hipotansiyon, myokard depresyonu, perfüzyon anomalileri ve DIC'a yol açabilir (24). Hatta bu sitokinlerin insanlara ve hayvanlara i.v. verilmesi ile septik şok benzeri sendromların ortaya çıktığı görülmüştür (81).

Yapılan çalışmalar, enfeksiyona yanıt olarak sitokinlerin serum düzeyinin artmasının CRP düzeyinden önce ortaya çıkabileceğini göstermiştir (20).

Çalışmamızda 13 vakanın (%54) kan kültüründe mikroorganizma üredi, bunlardan 7 tanesinde gram negatif, 6 tanesinde gram pozitif mikroorganizma üredi (Tablo 12). Ayrıca bir vaka da kontaminasyon olarak değerlendirildi. Panero ve ark.'nın (45) yaptığı çalışmada; 17 vakadan 12'sinin (%70) kan kültüründe mikroorganizma üremiş, bu çalışmada her hastadan sepsis düşünüldüğünde 3 kez kan kültürü alınmış, biz ise sepsis düşünüldüğünde her hastadan sadece bir kez kan kültürü aldık, sonuçların farklı olmasının muhtemel nedeni budur. Romagnoli ve ark.'nın (79) yaptığı çalışmada; 45 vakadan 25'inin (%55) kan kültüründe üreme olmuş, Kültürsay ve ark.'nın (13) yaptığı bir çalışmada ise kan kültüründe mikroorganizma üreme oranı ise %54 olarak tespit edilmiştir. Bu iki çalışma sonuçları ile bizim çalışma sonuçlarının uyumlu olmasının muhtemel sebebi ise her iki çalışmada da bizim çalışmadaki gibi sepsis düşünüldüğünde hastalardan birer kez kan kültürü alınmış olmasıdır. Stoll ve ark.'nın (15) yaptığı multimerkezli bir çalışmada ise (vaka sayısı 6196) kan kültüründe üreme oranı %38 tespit edilmiştir, bu çalışma ile bizim çalışma sonuçlarımızın farklı olmasının muhtemel nedenleri ise; bu çalışmanın multimerkezli olması ve çalışmadaki vaka sayısının fazla olmasıdır.

Bizim çalışmada kan kültüründe en sık üreyen mikroorganizma *S. epidermidis* (%42), ikinci sıklıkta üreyen mikroorganizma ise *Klebsiella pneumoniae* (%21) idi. Panero ve ark.'nın (45) yaptığı çalışmada en sık üreyen mikroorganizma *S. epidermidis* (%50) ve ikinci sıklıkta üreyen mikroorganizma *Klebsiella pneumoniae* (%16) imiş. Romagnoli ve ark.'nın (79) yaptığı bir çalışmada ise en sık üreyen mikroorganizma *S. epidermidis* (%48) imiş. Sandıklı ve ark.'nın (14) yaptığı diğer bir çalışmada ise kan kültüründe en sık üreyen mikroorganizma *Klebsiella pneumoniae* (%68) tespit edilmiştir. Kültürsay ve ark.'nın (13) yaptığı çalışmada ise kan kültüründe en sık üreyen mikroorganizma *Klebsiella* (%33) ve ikinci sıklıkta *S. epidermidis* (%23) tespit edilmiştir. Bu çalışmalarda kan kültüründe üreyen mikroorganizmalar anne florasını temsil etmemektedir; eğer anne florasını

temsil etseydi en sık üreyen mikroorganizmalar GBS ve E. coli olurdu. Ülkemizde daha önceden yapılan çalışmalarda S. epidermidis ve Klebsiella pneumoniae nazokomiyal sepsis etkenleri olarak tespit edilmiştir (12-14). Bu çalışmalarda kan kültüründe aynı mikroorganizmaların farklı yüzdelerde tespit edilmesinin muhtemel nedeni bunların nazokomiyal sepsis etkeni olmalarıdır.

Çalışmamızda ölen 7 hastadan 4'ünün kan kültüründe mikroorganizma üredi. İki vakada S. epidermidis (%50), 1 vakada Klebsiella pneumoniae (%25) ve 1 vakada ise Enterobacter species (%25) üredi. Kültürsay ve ark.'nın (13) yaptığı çalışmada enfeksiyon etkenlerine göre en sık mortalite Klebsiella (%77) (vaka sayısı 14) ve ikinci sıklıkta S. epidermidis'te (%38) (vaka sayısı 5) görülmüştür, aynı çalışmada sepsis vakalarının mortalitesi ise %24 olup, bizim çalışmamızdaki sonuca (%29) yakın bir değerdir. Stoll ve ark.'nın (15) yaptığı multimerkezli bir çalışmada en sık mortalite S. epidermidis'te (%31), ikinci sıklıkta Klebsiella pneumoniae'de (%23) tespit edilmiş olup, bu çalışma sonuçları bizim çalışmayı desteklemektedir, ancak vaka sayımız bu çalışmaya göre çok az olduğundan yorum yapmak güçtür.

Çalışmamızda 2 vakada kan ve boğaz kültüründe aynı mikroorganizma (Klebsiella pneumoniae) üredi, kan kültürü ile boğaz kültürü arasında uyumluluk oranı %8 olarak tespit edildi. Çalışmamızda yine 2 vakada kan ve gaita kültüründe aynı mikroorganizma (birinde Klebsiella pneumoniae, diğerinde S. epidermidis) üredi, kan kültürü ile gaita kültürü arasında uyumluluk oranı da %8 olarak tespit edildi. Kan kültürü ile göbek kültürü sonuçları karşılaştırıldığında hiçbir ortak mikroorganizmanın üremediği görüldü. Sandıklı ve ark.'nın (14) yaptığı çalışmada kan kültürü ile göbek kültürü sonuçlarının uyumluluğu %17 tespit edilmiştir. Gökten'in (77) yaptığı çalışmada ise 30 sepsis vakasının hepsinden göbek kültürü alınmış, 5 vakada kan kültürü ile aynı mikroorganizma tespit edilmiştir (4'ü E. coli, 1'i Stafilokok) ve kan kültürü ile uyumluluk oranı ise %16 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ve bu iki çalışma sonuçlarında görüldüğü gibi boğaz, göbek ve dışkı kültürlerinden mikroorganizmanın izolasyonu aktif sistemik enfeksiyon varlığını göstermemektedir, sadece kolonizasyon açısından yardımcı olmaktadır.

Çalışmamızda 24 sepsis vakasının 20'inden BOS kültürü alındı, 4'ünde (%20) mikroorganizma üredi, ayrıca bir vaka da kontaminasyon olarak değerlendirildi. İki vakada kan kültürü ile aynı mikroorganizma (*Klebsiella pneumoniae*) üredi, BOS kültürü ile kan kültürünün uyumluluğu %50 tespit edildi. Sandıklı ve ark.'nın (14) yaptığı çalışmada 40 sepsis vakasının 9'undan BOS kültürü alınmış, 3 vakada (%33) üreme olmuş ve ayrıca bir vaka da kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir. Bu 3 vakada da kan kültürü ile aynı mikroorganizma (*Klebsiella pneumoniae*) üremiştir. BOS kültürü ile kan kültürünün uyumluluğu %100 tespit edilmiştir. Bu iki çalışmada da görüldüğü gibi BOS kültüründe mikroorganizmanın üremesi neonatal sepsis etkenini belirlemede çok önemlidir.

Çalışmamızda beyaz küre sayısı ortalama değeri $19129 \pm 19429/\mu\text{l}$ olarak tespit edilip, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$). Yirmidört sepsis vakasının 8 tanesinde beyaz küre sayısı $>20000/\mu\text{l}$ tespit edildi, kontrol grubunda ise 6 vakada beyaz küre sayısı $>20000/\mu\text{l}$ idi. Beyaz küre sayısının $20000/\mu\text{l}$ 'nin üzerinde olmasının sepsis tanısında anlamlı olmadığı görüldü ve bu Spector ve ark.'nın (82) yaptığı çalışma sonuçları ile uyumlu idi ($p > 0.05$).

Çalışmamızda kontrol grubu hastalarının hiçbirinde lökopeni yoktu, sepsis grubunda ise 24 vakadan 5'inde (%20) lökopeni ($<5000/\mu\text{l}$) tespit edildi. Oygür ve ark.'nın (83) yaptığı bir çalışmada 67 sepsis vakasının 11'inde (%16) lökopeni tespit edilmiştir. Gökten'in (77) yaptığı çalışmada 30 sepsis vakasının hiçbirinde lökopeni görülmemiştir. Rodwell ve ark.'nın (69) yaptığı çalışmada ise 27 sepsis vakasının 12'sinde (%44) lökopeni tespit edilmiştir. Bu dört çalışmada da sepsis erken tanısında lökopeninin çok yararlı olmadığı görülmüştür.

Çalışmamızda sepsis ve kontrol grubu arasında trombosit düzeyleri karşılaştırıldığında; sepsis grubunda anlamlı olarak düşük değerler tespit edildi ($p < 0.005$).

Sepsiste bakterilerin direkt etkisiyle veya toksinlerin trombosit ve damar endoteline verdiği hasar nedeniyle trombositopeni oluşur (69). Çalışmamızda, sepsis vakalarındaki ortalama trombosit değeri $112625 \pm 146996/\mu\text{l}$ bulundu,

cut-off değeri <150000/ μ l kabul edildi. Buna göre neonatal sepsis erken tanısında bu testin sensitivitesi %75 ve spesifitesi %100 bulundu. Sepsis tanısı konulduğunda 18 vakada (%75) trombositopeni (<150000/ μ l) tespit edildi. Kan kültüründe üreme olan 13 vakanın 11'inde (%84) trombositopeni tespit edildi, bakterinin cinsi ile trombositopeni arasında herhangi bir ilişki tespit edilmedi. Berger ve ark.'nın (84) yaptığı çalışmada trombosit için cut-off değeri <100000/ μ l alınmış ve sepsis erken tanısında trombositopeninin sensitivitesi %65, spesifitesi %57 bulunmuştur. Meisner ve arkadaşının (85) yaptığı bir çalışmada ise yine trombosit için cut-off değeri <100000/ μ l alınmış, sensitivite %68 ve spesifite %63 bulunmuştur. Bu iki çalışmanın sonuçlarının bizim çalışma sonuçlarımızdan farklı olmasının muhtemel nedenleri; cut-off değerinin <100000/ μ l olması ve ROC metodu ile belirlenmiş olmasıdır. Daha önce yapılan çalışmalarda trombositopeni sepsisin geç bir bulgusu olarak belirtilmişse de (69,70); bu üç çalışma yenidoğan sepsisi erken tanısında trombositopeninin yararlı olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda, sepsis vakalarında ortalama I/T oranı 0.14 ± 0.06 bulundu, ROC metodu ile cut-off değeri 0.13 tespit edildi, buna göre sensitivite %62 ve spesifite %91 bulundu ($p < 0.005$). Berger ve ark. (84) ise yaptığı çalışmada; cut-off değeri olarak 0.75 almış, sensitiviteyi %78 ve spesifiteyi %73 bulmuştur ($p < 0.005$). Bizim çalışmamıza göre, bu çalışmada sensitivitenin artmasının ve spesifitenin azalmasının muhtemel nedeni bu çalışmada kullanılan I/T cut-off değerinin yüksek olmasıdır. I/T cut-off değerinin yüksek olmasının muhtemel nedenleri ise; bu çalışmadaki hastaların genel durumunun çok kötü olması, kullanılan immatür nötrofil tanımının farklı olması veya periferik yaymayı değerlendiren kişinin pratiği ile ilgili sorundur (84). Kalaycı ve ark.'nın (86) yaptığı bir çalışmada ise I/T cut-off değeri 0.16 alınmış, sensitivite %58 ve spesifite %94 bulunmuştur, bu çalışma sonuçları bizim çalışma sonuçlarımıza oldukça yakındır, bunun muhtemel nedeni ise bu çalışmada da cut-off değerinin ROC metodu ile belirlenmiş olması ve bizim çalışmadaki cut-off değere yakın olmasıdır.

Çalışmamızda sepsis ve kontrol grubu arasında I/T ve CRP düzeyi birlikte karşılaştırıldığında; sepsis grubunda anlamlı olarak yüksek değerler tespit edildi (sırasıyla $p=0.002$ ve $p<0.0001$).

Mikroorganizmaların izolasyonu, yenidoğan sepsisi için kesin tanı yöntemidir, ancak pozitif kültür sonuçlarının doğrulanması için 3 gün ya da daha uzun süre gerekmektedir (20). Bu nedenle sepsis tanısını daha kısa zamanda doğrulayacak ve tedavinin başlanmasına ilişkin kararların alınmasına yardımcı olacak metodlara ihtiyaç vardır. Klinik bulguların nonspesifik olması ve yenidoğan servislerinde rutinde kullanılan testlerin tanı koymada yetersiz olması sebebiyle, bazı biyolojik markırların tanıda kullanılması gereği ortaya çıkmıştır.

Yenidoğan sepsisinin erken tanısında bir laboratuvar testinin güvenilir olabilmesi için, yenidoğanda enfeksiyon varlığında her zaman anormal olması ya da test normal olduğunda hastada enfeksiyon olmaması gerekmektedir.

Çalışmamızda, sepsis vakalarındaki ortalama CRP değerleri 51 ± 53 mg/dl bulundu. ROC metodu ile cut-off değer 9 mg/dl tespit edildi ve cut-off'un üzerindeki değerler pozitif kabul edildi. Buna göre sepsis erken tanısında bu testin sensitivitesi %75, spesifitesi ise 95 bulundu ($p<0.005$). Berger ve ark. (84) yaptığı çalışmada, neonatal sepsis erken tanısında CRP'nin sensitivitesini %75, spesifitesini %86 bulmuştur (cut-off değer 20 mg/dl) ($p<0.0001$). Cut-off değerlerin farklı olmasının nedeni, her iki çalışmada da ROC metodu ile cut-off değerinin belirlenmiş olmasıdır (ROC metodu en yüksek sensitivitede ve en az yalancı pozitiflik oranında cut-off değeri belirler). Sensitivitelerin aynı ve spesifitelerin benzer olmasının nedenleri ise, her iki çalışmada da CRP'nin aynı metodla (nefelometre ile) ölçülmesi ve sepsis düşünüldüğü anda örneklerin alınmış olması olabilir.

Doellner ve ark. (48) neonatal sepsis erken tanısında CRP'nin sensitivitesini %63 ve spesifitesini ise %97 bulmuştur (cut-off değer 10 mg/dl) ($p<0.001$). Bu çalışmada kullanılan sepsis kriterleri ve CRP'nin cut-off değeri çalışmamız ile oldukça benzerlik göstermesine rağmen, bu çalışma ile bizim çalışmanın sensitivite ve spesifitelerinin farklı olmasının muhtemel nedeni; bu çalışmada 35. gestasyon haftasından küçük olan 14 vakada (%33) (toplam

vaka sayısı 42) ortalama CRP düzeylerinin diğer vakalara göre daha düşük olmasıdır. Bizim çalışmamızda ise 24 sepsis vakasından 7 tanesi (%29) 35. gestasyon haftasından küçük idi, ancak ortalama CRP düzeyleri diğer vakalar ile benzerlik göstermekteydi.

Buck ve ark. (35) yaptıkları çalışmada, sepsis erken tanısında CRP'nin sensitivitesini %58 ve Messer ve ark. (44) ise %47 bulmuştur (sırasıyla cut-off değerler ise 10mg/dl ve 15 mg/dl alınmıştır). Bu iki çalışmada kullanılan sepsis kriterleri ve CRP düzeyi ölçüm metodu bizimki ile aynı olmasına rağmen, cut-off değerinin farklı olmasının nedeni her üç çalışmada da ROC metodu ile cut-off değerinin belirlenmiş olmasıdır. CRP'nin sensitivitesindeki düşüklüğün nedeni ise, bu iki çalışmadaki hastalarda sepsis yeni başlamış olabilir (3,17,20,43,63). Özellikle Messer ve ark.'nın (44) yaptığı çalışmada 36 sepsis vakasından 19'unda CRP düzeyleri negatif olarak tespit edilmiştir.

Källman ve ark. (87) yaptığı çalışmada; neonatal sepsis erken tanısında CRP'nin sensitivitesini %33, spesifitesini ise %90 bulmuştur (cut-off değer 20 mg/dl) ($p < 0.0001$). Bu çalışmada da kullanılan sepsis kriterleri bizim çalışmadaki ile benzer olmasına rağmen, sonuçların farklı olmasının muhtemel nedeni CRP düzeyi ölçüm metodunun farklı olmasıdır. Bu çalışmada CRP düzeyleri immunoturbidometri yöntemi ile ölçülmüştür, bizim çalışmada ise CRP düzeyleri nefelometre metodu ile ölçüldü. Nefelometre metodu immunoturbidometri yöntemine göre daha güvenilir, daha hızlı ve daha doğru sonuç veren bir testtir (17).

Çalışmamızda ölen 7 hastanın 2'sinde cut-off değerinin altında CRP düzeyleri bulundu. Bu vakalardan birinin kan kültüründe *Klebsiella pneumoniae* üredi, diğerinde ise mikroorganizma üremedi. CRP düzeylerinin cut-off değerinin altında tespit edilmesinin muhtemel nedenlerinden birisi, bu vakalarda sepsis yeni başlamış olabilir, çünkü CRP sepsisin başlangıcında yükselmeyebilir (3,17,20,43,44,63). İkinci muhtemel nedeni kan kültüründe üreme olmayan vakanın GBS ile enfeksiyonu olabilir, çünkü GBS enfeksiyonlu sütçocuklarında yetersiz CRP yanıtı saptanmıştır (3,35,84). Üçüncü muhtemel nedeni ise CRP yanıtı yetersiz olan yenidoğanlarda mortalitenin yüksek olmasıdır (65,83).

Çalışmamızda sepsis ve kontrol grubu arasında CRP düzeyleri karşılaştırıldığında, sepsis grubunda anlamlı olarak yüksek düzeyler tespit edildi ($p<0.005$), bu Romagnoli ve ark.'nın (79) yaptığı çalışma sonucu ile uyumludur ($p<0.01$).

Çalışmamızda sepsis ve kontrol grubu arasında IL-8 düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.230$). Ancak çalışmamızda IL-8 düzeyi ölçülen vaka sayısı kit probleminden dolayı çok azdır. Bu nedenle yorum yapmak güç olmakla birlikte; çalışma sonuçlarımız Harbarth ve ark.'nın (88) yaptığı çalışma sonuçları ile uyumlu ($p=0.14$), ancak Hack ve ark.'nın (81) yaptığı çalışma sonucu ile uyumsuzdu ($p<0.0001$).

Çalışmamızda sepsis ve kontrol grubu arasında TNF-alfa düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.135$). Ancak De Bont ve ark. (47) yaptığı çalışmada, sepsis grubunda yüksek değerler bulmuştur ($p<0.01$).

Neonatal sepsiste; IL-6 seviyesinin inflamatuvar stimulan 2 saat sonra yükseldiğini, 12.saatte pik yaptığını ve 24.saatte negatifleştiğini bildiren çalışma olmakla birlikte (44); Panero ve ark. (45) IL-6 yüksekliğinin 48 saat boyunca devam ettiğini ve seri IL-6 ölçümlerinin sepsis erken tanısında daha yararlı olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda, sepsis vakalarındaki ortalama IL-6 düzeyleri 56 ± 58 pg/ml bulundu. Ölen 7 hastanın 4'ünde IL-6 düzeyleri ortalama değerlerin üzerinde, 2'sinde ise cut-off değerinin altında tespit edildi, bunun muhtemel nedeni ise IL-6'nın yarı ömrünün kısa olmasıdır; bu nedenle IL-6 düzeyinin yüksek olduğu dönemde kan örnekleri alınmamış olabilir (38,44). Çalışmamızda ROC metodu ile IL-6 için cut-off değer 18 pg/ml tespit edildi. Bu değere göre IL-6'nın sepsis erken tanısındaki sensitivitesi %58 ve spesifitesi ise %78 bulundu. Doellner ve ark.'nın (48) yaptığı çalışmada IL-6 için cut-off değer 20 pg/ml alınmış ve sensitivite %78, spesifite ise %71 bulunmuştur ($p<0.01$). Buck ve ark. (35) ise yenidoğan sepsisi erken tanısında IL-6'nın sensitivitesini %73, spesifitesini %78 bulmuştur (cut-off değer 10 pg/ml). Bu iki çalışma ile bizim çalışma sonuçlarının benzer olmasının muhtemel nedeni IL-6 düzeyinin aynı metod ile çalışılmış olmasıdır,

sensitivitelerindeki farkın muhtemel nedeni ise örneklerin alınma zamanının farklı olmasıdır (38,44).

Çalışmamızda sepsis ve kontrol grubu arasında IL-6 düzeyleri karşılaştırıldığında sepsis grubunda yüksek IL-6 düzeyleri tespit edildi ($p<0.05$). Bu, Harris ve ark. (40) ile De Bont ve ark.'nın (47) yaptığı çalışma sonuçları ile uyumludur (her iki çalışmada da $p<0.01$).

Panero ve ark.'nın (45) yaptığı çalışmada, neonatal sepsis erken tanısında IL-6 için cut-off değer 70 pg/ml alınmış, sensitivite %69 ve spesifite ise %36 bulunmuştur ($p<0.05$). Källman ve ark. (87) yaptığı çalışmada; neonatal sepsis erken tanısında IL-6'nın sensitivitesini %97 ve spesifitesini ise %70 olarak bulmuştur (cut-off değer 135 pg/ml) ($p<0.0003$). Martens ve ark. (89) ise yaptığı çalışmada, neonatal sepsis erken tanısında IL-6 için cut-off değeri 500 pg/ml almış, sensitiviteyi %80 ve spesifiteyi %78 bulmuştur ($p<0.05$). Bu üç çalışmada da IL-6 düzeyi immunoassay ile değerlendirilmiş olmakla birlikte cut-off değerler bizimkinden ve birbirinden oldukça farklıdır, çalışma sonuçlarının farklı olmasının muhtemel nedeni cut-off değerlerin farklı olmasıdır.

Messer ve ark. (44) yaptıkları çalışmada en yüksek IL-6 düzeyi artışının gram negatif enfeksiyonlarda olduğunu belirlemişler, ancak bizim çalışmamızda en yüksek IL-6 düzeyleri gram pozitif enfeksiyonlarda görülmüştür.

Çalışmamızda IL-6 ve CRP sepsis erken tanısında birlikte değerlendirildiğinde; sensitivite %83 ve spesifite %78 tespit edildi. Doellner ve ark.'nın (48) yaptığı çalışmada; IL-6 ve CRP neonatal sepsis erken tanısında birlikte değerlendirilmiş, sensitivite %96 ve spesifite %74 bulunmuştur (cut-off değer IL-6 için 20 pg/ml, CRP için 10 mg/dl alınmıştır). Bizim sonuçlarımız bu değerlere oldukça yakındır. Bunun muhtemel nedeni ise çalışma metodlarının aynı ve cut-off değerlerin birbirine çok yakın olmasıdır.

Başka bir çalışmada ise, Messer ve ark. (44) IL-6 ve CRP'yi beraber kullanarak sepsis erken tanısında %100 sensitivite elde etmişlerdir (cut-off değer IL-6 için 100 pg/ml, CRP için 15 mg/dl alınmıştır). Bu çalışmada IL-6

düzeyi farklı metodla ölçüldüğünden cut-off değer çalışmamızdaki değerden çok yüksektir, bu nedenle çalışma sonuçlarımız da uyumsuz olabilir.

Çalışmamızda IL-6, CRP ve I/T oranı kombine olarak sepsis erken tanısında kullanıldığında; sensitivite %95, spesifite %69 bulundu.

Sonuç olarak; çalışmamızda her ne kadar sepsisten şüphelenildiği anda örnekler alındıysa da sepsisin tam olarak ne zaman başladığını belirlemek mümkün değildir. Hastaların sepsisin değişik evrelerinde olma olasılığı her zaman için vardır, sitokinlerin gerçekte çok yükseldiği kısa zaman aralığında örnekler alınmamış olabilir. Bu nedenle sitokinlerin ve CRP'nin sepsis erken tanısında ve tedavisinde rollerini belirlemek için tek bir ölçümden ziyade seri ölçümlerinin daha iyi olacağını düşünmekteyiz. Yenidoğan döneminde seri ölçüm yapmak çok zor olabileceği için; neonatal sepsis erken tanısında tek bir ölçüm yapılacaksa daha verimli sensitivite ve spesifite oranlarını verdiği için IL-6 ve CRP'nin kombine değerlendirilmesinin yararlı olacağı kanaatindeyiz.

SONUÇLAR

- 1) Septik yenidoğanlarda en sık rastlanan bulgu emmeme (%75), ikinci sıklıkta respiratuar distres ve artmış oksijen gereksinimi (%70) idi. Diğer bulgular ise sıklık sırasına göre hipotoni, apne, takipne, beslenme intoleransı, abdominal distansiyon, kusma, taşikardi, hipotansiyon, siyanoz, irritabilite, laterji vb. idi.
- 2) BOS ile kan kültürü sonuçları karşılaştırıldığında 2 vakada aynı mikroorganizma (*Klebsiella pneumoniae*) tespit edildi, BOS kültürü ile kan kültürünün uyumluluğu %50 bulundu.
- 3) Neonatal sepsiste ortalama mortalite hızı %29 bulundu. Kan kültüründe üreme olan vakalarda mortalite hızı %30, üreme olmayanlarda ise mortalite oranı %27 tespit edildi.
- 4) Beyaz küre sayısı açısından sepsis ve kontrol grubu arasında bir fark bulunmadı ($p>0.05$).
- 5) Sepsis ve kontrol grubu arasında trombosit sayıları karşılaştırıldığında, sepsis grubunda düşük değerler tespit edildi ($p<0.005$).
- 6) Sepsis ve kontrol grubu arasında CRP düzeyi karşılaştırıldığında, sepsis grubunda yüksek CRP düzeyleri tespit edildi ($p<0.005$).
- 7) Sepsis ve kontrol grubu arasında I/T oranı karşılaştırıldığında, sepsis grubunda yüksek değerler tespit edildi ($p<0.005$).
- 8) ANS açısından sepsis ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

9) IL-8 düzeyi açısından sepsis ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

10) TNF-alfa düzeyi açısından sepsis ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

11) IL-6 düzeyi açısından sepsis ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, sepsis grubunda yüksek IL-6 düzeyleri tespit edildi ($p<0.05$).

12) Yenidoğan sepsisi erken tanısında IL-6 ve CRP birlikte değerlendirildiğinde, sensitivite %83 ve spesifite %78 bulundu.

13) Yenidoğan sepsisi erken tanısında IL-6, CRP ve I/T birlikte değerlendirildiğinde, sensitivite %95 ve spesifite %69 bulundu.

KAYNAKLAR

1. Jaffe DM. Assessment of the Child with Fever. In: Rudolph DC, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel NJ (eds) Rudolph's Pediatrics (21st ed) New York, McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2002: 302-309.
2. Yurdakök M. Pediatriye gelişmeler (1.baskı) Sinem ofset, Ankara, 1999: 270-289.
3. Ovalı F. Bakteriyel Enfeksiyonlar. Dağoğlu T, Ovalı F, Samancı N (Editörler) Neonatoloji (1.baskı) Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2000: 679-707.
4. Gotoff SP. Infections of the Neonatal Infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics (16th ed) Philadelphia, WB Saunders Company, 2000: 538-552.
5. Edwards M, Baker C. Sepsis in the newborn. In: Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ (eds). Krugman's Infectious Diseases in Children (10th ed) St. Louis, Missouri, Mosby-Year Book. Inc. 1998: 415-28.
6. Sanchez PJ, Siegel JD. Sepsis Neonatorum. In: Mcmillan JA, De Angelis CD, Feigin RD, Warshaw JB (eds). Oski's Pediatrics (3rd ed) Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 404-413.
7. Gomelia TL, Cunningham MD, Eyal FG, Zenk KE. Neonatology (4th ed) New York, Lange Medical Books/McGraw-Hill, 1999: 408-413.
8. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992; 20: 864-874.
9. Hayden WR. Sepsis terminology in pediatrics. J Pediatr 1994; 124: 657-658.

10. Martinot A, Leclere F, Cremer R, Leteurtre S, Fourier C, Hue V. Sepsis in neonates and children: Definitions, epidemiology and outcome. *Pediatr Emerg Care* 1997; 13: 277-281.
11. Siegel JD, McCracken GH. Sepsis neonatorum. *N Engl J Med* 1981; 304: 642-647.
12. Özek E, Bilgen H, Bekiroğlu N, Başdemir D. Yenidoğan sepsisi tanısında kullanılan nonspesifik yardımcı tanısal testlerin karşılaştırılması. *İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası* 1996; 59: 92-97.
13. Kültürsay N, Tansuğ N, Özinel MA, Kütükçüler N, Kutlu O, Hilmioğlu S. ve ark. Yenidoğan Ünitesinde Erken Sepsisler ve Nazokomiyal infeksiyonlarda Etiyoloji, Tedavi ve Prognoz . *İnfeksiyon Dergisi* 1992; 6: 309-313.
14. Sandıklı C, Akşit MA, Akşit F, Koçoğlu T, Kiraz N. Kan kültürü ve klinik olarak kesin sepsis tanısı almış 40 yenidoğan bebekten alınan diğer kültürler ve sonuçları. *İnfeksiyon Dergisi* 1990; 4: 455-465.
15. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: A report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996; 129: 63-71.
16. Çoban A. Yenidoğan Enfeksiyonları. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler) *Pediatrici* (3.baskı) Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, Cilt 1, 2002: 431-444.
17. Gerdes JS. Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 1991; 18: 361-381.
18. Sniderman S, Charlton VE. Routine Postnatal Care and Observation. In: Rudolph DC, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel NJ (eds). *Rudolph's Pediatrics* (21st ed) New York, McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2002: 103-107.

19. Seo K, Mc Gregor JA, French JL. Preterm birth is associated with increased risk of maternal and neonatal infection. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 75-80.
20. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of CRP in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 735-747.
21. Kılıçturgay K. *İmmunolojiye Giriş (3.baskı) Güneş & Nobel Tıp Kitabevleri, Bursa, 1994: 46-57.*
22. Wilson CB. Immunologic basis for increased susceptibility of the neonate to infection. *J Pediatr* 1989; 108: 1-12.
23. Al-Hadity H, Addison IE, Goldstone AH, Cawley JC, Shaw JC. Defective neutrophil function in low birth weight premature infants. *J Clin Pathol* 1981; 34: 366-370 (Abstract).
24. Anderson MR, Blumer JL. Advances in the therapy for sepsis in children. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 179-205.
25. Mantovani A, Bussolino F, Introna M. Cytokine regulation of endothelial cell function from molecular level to the bedside. *Immunol Today* 1997; 18: 231-239.
26. Saez-Liorens X, McCracken GH. Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics: Current concepts of terminology, pathophysiology and management. *J Pediatr* 1992; 123: 497-508.
27. Cotten MC, Goldberg RN. Neonatal Medical Emergencies. In: Rudolph DC, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel NJ (eds). *Rudolph's Pediatrics (21st ed) New York, McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2002: 205-207.*
28. Öneş Ü. Hastane Enfeksiyonları. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler) *Pediatric (3.baskı) Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, Cilt 1, 2002: 476-480.*

29. Wiswell TE, Baumgart S, Gannon CM, Spitzer AR. No lumbar puncture in the evaluation for early neonatal sepsis: will meningitis be missed? *Pediatrics* 1995; 95: 803-806.
30. Oran O, Erdem G, Tekinalp G, Yurdakök M, Yiğit Ş. *Yenidoğan Bakımında Hacettepe Uygulamaları (1.baskı) Güneş Kitabevleri, Ankara, 2001: 46-53.*
31. Slayton WB, Carroll WL. Hematologic Disorders of the Newborn. In: Rudolph DC, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel NJ (eds). *Rudolph's Pediatrics (21st ed) New York, McGraw-Hill Medical Publishing Division. 2002: 197-201.*
32. Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr* 1979; 95: 89-98 (Abstract).
33. Schibler KR, Liechty KW, White WL, Christensen RD. Production of granulocyte colony-stimulating factor in vitro by monocytes from preterm and term neonates. *Blood* 1993; 82: 2478-2484.
34. Cairo MS. Therapeutic implications of dysregulated colony-stimulating factor expression in neonates. *Blood* 1993; 82: 2269-2272.
35. Buck C, Bundschu J, Gallati H, Bartmann P, Pohlandt F. IL-6: a sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacterial infection. *Pediatrics* 1994; 93: 54-58.
36. Damas P, Canivet JL, de Groot D. Sepsis and serum cytokine concentrations. *Crit Care Med* 1997; 25: 405-412.
37. Silveira RC, Procianoy RS. Evaluation of IL-6, TNF-alpha and IL-1beta for early diagnosis of neonatal sepsis. *Acta Paediatr* 1999; 88: 647-650.
38. Saito S, Saito M, Kato Y, Maruyama M, Moriyama I, Ichijo M. Production of IL-6 by mononuclear cells in premature and term infants. *J Reproduc Immunol* 1990; 17: 17-26.

39. Tilg H, Dinarello CA, Mier JW. IL-6 and APP's: antiinflammatory and immunosuppressive mediators. *Immunol Today* 1997; 18: 428-432.
40. Harris MC, Costarino AT, Sullivan JS, Dulkerian S, McCawley L, Corcoran L, et al. Cytokine elevations in critically ill infants with sepsis and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1994; 124: 105-111.
41. Kılıçturgay K. *İmmunolojiye Giriş (3.baskı) Güneş & Nobel Tıp Kitabevleri, Bursa, 1994; 72-83.*
42. Paul E, Mike S. Systemic mediators of infammation. *British J Hosp Med* 1991; 45: 164-168.
43. Heney D, Lewis IJ, Evans SW, Banks R, Bailey CC, Whider JT. IL-6 and its relationship to C-reactive protein and fever in children with febrile neutropenia. *J Infect Dis* 1992; 165: 886-890.
44. Messer J, Eyer D, Donato L, Gallati H, Matis J, Simeoni U. Evaluation of IL-6 and soluble receptors of TNF for early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr* 1996; 129: 574-580.
45. Panero A, Pacifico L, Rossi N, Mancuso G, Stegagno M, Chiesa C. IL-6 in neonates with early and late onset infection. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 370-375.
46. Hack CE, De Groot ER, Felt-Bersma RJF, Nuijini, JH, Strack van Schindel RJM, Eerenberg AJM, et al. Increased plasma levels of IL-6 in sepsis. *Blood* 1989; 74: 1704-1710.
47. De Bont ESJM, Martens A, van Raan J, Samson G, Fetter WPF, Okken A, et al. TNF-alfa, IL-1beta and IL-6 plasma levels in neonatal sepsis. *Ped Res* 1993; 33: 380-383.
48. Doellner H, Arntzen KJ, Haered P, Aag S, Austgulen R. IL-6 concentrations in neonates evaluated for sepsis. *J Pediatr* 1998; 132: 295-299.

49. Lehrnbecher T, Schrod L, Kraus D, Roost T, Martius J, von Stockhausen HB. IL-6 and soluble IL-6 receptor in cord blood in the diagnosis of early onset sepsis in neonates. *Acta Paediatr* 1995; 84: 806-808.
50. Lenchi SG, Mancilla MB, Englinton GS. Maternal and umbilical cord serum interleukin levels in preterm labor with clinical chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1345-1351.
51. Miller LC, Isa S, Lo Preste G, Schaller JG, Dinarello CA. Neonatal IL-1beta, IL-6 and TNF: cord blood levels and cellular production. *J Pediatr* 1990; 117: 961-965.
52. Van Deventer SJ, Buller HR, ten Cate JW, Aarden LA, Hack CE, Sturk A. Experimental endotoxemia in humans: analysis of cytokine release and coagulation, fibrinolytic, and complement pathways. *Blood* 1990; 76: 2520-2526.
53. Remick DG, Kunkel RG, Larnick JW, Kunkel SL. Acute in vivo effects of human recombinant TNF. *Lab Invest* 1987; 56: 583-590.
54. Williams PA, Bohnsack JF, Augustine NH, Drummond WK, Rubens CE, Hill HR. Production of TNF by human cells in vitro and in vivo, induced by group B streptococci. *J Pediatr* 1993; 123: 292-300.
55. Callandra T, Baumgartner JD, Gron GE. Prognostic values of TNF/cachectin, IL-1, interferon-alpha and interferon-gamma in the serum of patients with septic shock. *J Infect Dis* 1990; 161: 982-987.
56. Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Hellmann A, Reinhart K. Procalcitonin-a new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection* 1997; 25: 329-334.
57. Assicot M, Gendrel D, Carsin H Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentration in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-518.

58. Monneret G, Labaune JM, Isaac C, Bienvenu F, Putet G, Bienvenu J. Procalcitonin and CRP levels in neonatal infections. *Acta Paediatr* 1997; 86: 209-212.
59. Gendrel D, Assicot M, Raymond J, Moulin F, Francoul C, Badoual J, et al. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr* 1996; 128: 570-573.
60. Oberhoffer M, Stonāns I, Russwurm S, Stonāne E, Vogelsang H, Junker U, et al. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med* 1999; 134: 49-55.
61. Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF, et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 664-672.
62. Kılıçturgay K. *İmmunolojiye Giriş (3.baskı) Güneş & Nobel Tıp Kitabevleri, Bursa, 1994: 127-143.*
63. Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: CRP, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunol Today* 1994; 15: 81-86.
64. Pourcyrous M, Bada HS, Korones SB, Baselski V, Wong SP. Significance of serial C-reactive protein responses in neonatal infection and other disorders. *Pediatrics* 1993; 92: 431-435.
65. Schouten-Van Meeteren NYN, Rietveld A, Molenaar AJ. Influence of perinatal conditions on CRP production. *J Pediatr* 1992; 120: 621-626.
66. Sann L, Bienvenu F, Bienvenu J, Bourgeois J, Bethenod M. Evolution of serum prealbumin, CRP and orosomucoid in neonates with bacterial infection. *J Pediatr* 1984; 105: 977-981.

67. Rozycki HJ, Stahl GE, Baumgart S. Impaired sensitivity of a single early leukocyte count in screening for neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 440-445.
68. Christensen R, Rothstein G. The leukocyte left shift in clinical and experimental neonatal sepsis. *J Pediatr* 1984; 98: 101-105.
69. Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr* 1988; 112: 761-767.
70. Engle WD, Rosenfeldt CR. Neutropenia in high risk neonates. *J Pediatr* 1984; 105: 982-986.
71. Blanco A, Solis GF, Arronz E, Coto GD, Ramos A, Telleria J. Serum levels of CD14 in neonatal sepsis by gram positive and gram negative bacteria. *Acta Paediatr* 1996; 85: 728-732.
72. Gomelia TL, Cunningham MD, Eyal FG, Zenk KE. *Neonatology* (4th ed) New York, Lange Medical Books/McGraw-Hill, 1999: 282-286.
73. Franz A, Kron M, Pohlandt F, Steinbach G. Comparison of Procalcitonin with IL-8, CRP and differential white blood cell count for the early diagnosis of bacterial infections in newborn infants. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 666-671.
74. Berthier F, Lambert C, Genin C, Bienvenu J. Evaluation of an automated immunoassay method for cytokine measurement using the Immulite Immunoassay System. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 593-599.
75. Söyletir G, Yağcı A. *Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı*. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Editörler) *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi* (1.baskı) Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, Cilt 1, 2002: 73-103.
76. Levinson W, Jawetz E: *Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmunoloji* (Çev. Özgünen T) (1.baskı) Güneş Kitabevi, Ankara, 2001: 56-63.

77. Gökten İ: Yenidoğan sepsisinin değerlendirilmesi. Doktora tezi, Dicle Üniv. Tıp Fak. Diyarbakır 1993, s.29-34.
78. İnce İ: Neonatal sepsisli hastalarda, IgM, hemokültür, CRP ve nötrofil kriterlerinin erken tanıdaki önemi. Doktora tezi, Şişli Etfal Hast. İstanbul 1994, s.24-39.
79. Romagnoli C, Frezza S, De Luca ACA, Puopolo M, Antinori A, Tortorolo G, et al. Plasma levels of IL-6 and IL-10 in preterm neonates evaluated for sepsis. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 345-350.
80. Carlet J. Rapid diagnostic methods in the detection of sepsis. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13: 483-509.
81. Hack CE, Hart M, Strack van Schindel RJM, Eerenberg AJM, Nuijens JH, Thijs LG, et al. IL-8 in sepsis: relation to shock and inflammatory mediators. *Infect Immun* 1992; 60: 2835-2842.
82. Spector SA, Ticknor W, Grosman M. Study of the usefulness of clinical and hematologic findings in the diagnosis of neonatal bacterial infections. *Clin Pediatr* 1981; 20: 385-392.
83. Oygür N, Öztürk E, Yeğın O, Ertuğ H, Bircan İ, Güven AG. Yenidoğan sepsisinin modifiye Töllner metodu ile değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1991; 34: 193-204.
84. Berger C, Uehlinger J, Ghelfi D, Blau N, Fanconi S. Comparison of CRP and WBC count with differential in neonates at risk for septicaemia. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 138-144.
85. Meisner M, Reinhart K. Diagnosis of Sepsis: the role of parameters of the inflammatory response. *Intensive Care Med* 2001; 5: 41-45.
86. Kalaycı AG, Yılmaz F, Adam B, Sancak R, Küçüködük Ş. The importance of Fibronectin, Haptoglobin, Ceruloplasmin and Transferrin in the early diagnosis of neonatal sepsis. *Turk J Med Sci* 2000; 30: 151-155.

87. Källman J, Ekholm L, Eriksson M, Malmström B, Schollin J. Contribution of IL-6 in distinguishing between mild respiratory disease and neonatal sepsis in the newborn infant. *Acta Paediatr* 1999; 88: 880-884.
88. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of Procalcitonin, IL-6 and IL-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 164: 396-402.
89. Martens A, De Bont ESJM, van Raan J, Samson G, Fetter WPF, Okken A, et al. Diagnostic value of plasma levels of TNF-alpha and IL-6 in newborns with sepsis. *Acta Paediatr* 1994; 83: 696-699.